

ARLINDO CARDOSO LIMA NETO

**Sensibilidade e especificidade do nistagmo de privação
vertebrobasilar, angiorressonância magnética e *Doppler*
transcraniano no diagnóstico da insuficiência
vertebrobasilar relacionada à tontura**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Otorrinolaringologia
Orientadora: Profa. Dra. Roseli
Saraiva Moreira Bittar

**São Paulo
2017**

ARLINDO CARDOSO LIMA NETO

**Sensibilidade e especificidade do nistagmo de privação
vertebrobasilar, angiorressonância magnética e *Doppler*
transcraniano no diagnóstico da insuficiência
vertebrobasilar relacionada à tontura**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Otorrinolaringologia
Orientadora: Profa. Dra. Roseli
Saraiva Moreira Bittar

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lima Neto, Arlindo Cardoso

Sensibilidade e especificidade do nistagmo de privação vertebrobasilar, angiorressonância magnética e *Doppler* transcraniano no diagnóstico da insuficiência vertebrobasilar relacionada à tontura / Arlindo Cardoso Lima Neto -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Otorrinolaringologia.

Orientadora: Roseli Saraiva Moreira Bittar.

Descritores: 1.Insuficiência vertebrobasilar 2.Diagnóstico 3.Ultrassonografia
4.Angiografia 5.Espectroscopia de ressonância magnética

USP/FM/DBD-359/17

DEDICATÓRIA

A toda a minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da vida e da amizade.

A toda minha família, pela compreensão ao longo da minha formação, principalmente nestes últimos anos.

Talvez seja impossível mencionar todos os nomes a quem devo gratidão, mas alguns foram verdadeiros baluartes para a concretização deste projeto.

À Dra. Roseli Saraiva Moreira Bittar, por seu brilhantismo e amizade, exemplo de retidão, compromisso com a ciência e com os pacientes, além de me permitir ser parte do grupo da Otoneurologia do HC-FMUSP, o que muito me honra.

Ao Dr. Edson Bor-Seng-Shu e Dr. Marcelo de Lima Oliveira, pela paciência, parceria e prontidão em contribuir com seus serviços e conhecimentos no campo da neurosonologia.

Ao Dr. Gabriel Scarabotolo Gattás por ter sido um verdadeiro mestre ao compartilhar seus conhecimentos sobre a Angiorressonância, além da compreensão e altruísmo diante de todos os percalços que tivemos ao longo desta jornada.

Ao Dr. Alberto de Macedo Soares e à Dra. Flávia Topciu pela colaboração na avaliação cardiogerátrica de todos os indivíduos envolvidos na pesquisa, sempre de forma muito amistosa e generosa. Também ao Dr. Wilson Jacob Filho, por permitir nossa aproximação ao Grupo de Apoio Multidisciplinar ao Idoso Ambulatorial (GAMIA).

Ao Dr. Marco Aurélio Bottino, profundo conhecedor da Insuficiência vertebrobasilar e seus mistérios, pela inspiração que nos renovava a cada encontro.

À amiga Dra. Lucinda Simoceli, que foi minha tutora no início dos meus estudos em otoneurologia, a quem devo a ideia original desta pesquisa.

Aos amigos Dr. Mário Edvin Greters, Patrícia Mauro Mano e Cibele Brugnera, por atuarem de forma tão dadivosa na realização de alguns exames.

A todos os meus colegas do ambulatório de Otoneurologia do HCFMUSP, irmãos de caminhada, dúvidas e aprendizados, que me ajudaram também selecionando os pacientes deste projeto. Agradeço a Maruska Santos, Camila de Giacomo Carneiro Bastos, Patrícia Arena Abramides, Sandra Bastos de Medeiros, Juliana Charccur Anauate, Eliane vonSöhsten Lins, Alice Carolina Mataruco Ramos, Márcia Bilecki, Mirelle Limp Boa Vida, Bárbara Queiroz, Paula Lobo Furtado, Roberta Coelho Bacelar, Denise de Toledo Cardoso, Francine Regina Vargas, Fernando José de Lima Jr., Pedro Ivo de Araújo, Igor Tadeu Costa, Carolina Toledo, Douglas Jósimo Silva Ribeiro, Francisco Pierozzi Urso, Fernando Cezar Cardoso Maia Filho, Lia Cavalcante, César Bertoldo Garcia, Rafael Saba Albertino, Eduardo Sato, Amadeu Luiz Alcântara Ribeiro, Leonardo de Lima Teodoro, Marina Gabriela de Oliveira e Silva, Felipe Batista Correa, Danilo Martins Real e Cecília Paes Norat.

Aos doutores Michael Cahali, Jeanne Oiticica, Roberto Beck, Ítalo Medeiros, Raquel Mezzalira e Rafael Monsanto, por todas as orientações e dicas na finalização deste trabalho.

Ao Dr. Ricardo Ferreira Bento, pela liderança no nosso serviço de Otorrinolaringologia do HC-FMUSP.

A todos os pacientes colaboradores e a todos os participantes do GAMIA, que foram voluntários na formação dos grupos de estudo e controle desta pesquisa.

À Milva Rosa Luciano Braz, nosso braço direito no ambulatório de Otoneurologia, que nos ajuda a “carregar pianos”!

Às equipes de enfermagem e de agendamento da otoneurologia, da ressonância e da neurosonologia, com destaques para Andressa Borges e Reiko Simomura.

Às secretárias do Departamento de Otorrinolaringologia e da pós-graduação, em especial, Márcia Alves, Lucivânia Lima da Silva e Maria Marilede Alves, por todo auxílio na condução da parte burocrática e administrativa deste projeto.

À Comissão de Aperfeiçoamento de Pessoal do Ensino Superior – CAPES do Ministério da Educação, pelo apoio financeiro.

História de um prego

*Naquele prego eu já pendurei meu laço
o arreio do Picasso, cavalo de estimação
e um par de esporas que custou muito dinheiro
e o chapéu de boiadeiro que eu lidava no sertão
Naquele prego pendurei muito cansaço
muito suor do mormaço e poeira do estradão
e quantas vezes minha mágoa pendurei
sentimentos eu guardei pra não magoar teu coração*

*De agora em diante vou tirar dele meu laço
o arreio do Picasso e as esporas vou guardar
Naquele prego pendure uma sacola
cheia de livros da escola e vontade de estudar.
Quando amanhã você estiver aqui sentado
lembrando nosso passado olhando o prego pioneiro
quero que seja um doutor bem afamado
e diga sempre em alto brado:
Sou filho de um boiadeiro!*

(João Pacífico)

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de siglas

Lista de quadros

Lista de figuras

Lista de gráficos

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

| | |
|--|-----|
| 1 INTRODUÇÃO | 20 |
| 2 OBJETIVO | 24 |
| 3 REVISÃO DE LITERATURA..... | 26 |
| 3.1 CAUSAS DA INSUFICIÊNCIA VERTEBROBASILAR..... | 27 |
| 3.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA INSUFICIÊNCIA VERTEBROBASILAR..... | 27 |
| 3.3 ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA DOS SINTOMAS DA IVB RELACIONADA AOS SINTOMAS VESTIBULARES | 29 |
| 3.4 DIAGNÓSTICO DA INSUFICIÊNCIA VERTEBROBASILAR POR MEIO DA NEUROIMAGEM | 32 |
| 3.4.1 <i>Angiorressonância magnética</i> | 32 |
| 3.4.2 <i>Avaliação ultrassonográfica cervical e Doppler transcraniano</i> | 34 |
| 3.5 DIAGNÓSTICO DA IVB POR MEIO DA PESQUISA DO NISTAGMO DE PRIVAÇÃO VERTEBROBASILAR | 38 |
| 4 CASUÍSTICA E MÉTODO | 40 |
| 5 RESULTADOS..... | 51 |
| 6 DISCUSSÃO | 70 |
| 7 CONCLUSÃO | 88 |
| ANEXOS | 90 |
| BIBLIOGRAFIA | 103 |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|----------|--|
| a. | Artéria |
| aa. | Artérias |
| AAI | Artéria auditiva interna |
| AB | Artéria basilar |
| ACA | Artéria cerebral anterior |
| ACM | Artéria cerebral média |
| ACP | Artéria cerebral posterior |
| ACP1 | Primeiro segmento da artéria cerebral posterior |
| ACP2 | Segundo segmento da artéria cerebral posterior |
| ACS | Artéria cerebelar superior |
| AICA | Artéria cerebelar ínfero-anterior |
| AITs | Ataques isquêmicos transitórios |
| AngioRM | Angiorressonância magnética |
| AV | Artéria vertebral |
| C1 | Primeira vértebra cervical |
| CAPPesq | Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa |
| DTC | <i>Doppler</i> transcraniano |
| GAMIA | Grupo de Apoio Multidisciplinar ao Idoso Ambulatorial |
| GC | Grupo controle |
| GE | Grupo de estudo |
| HC-FMUSP | Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |

| | |
|-------|--|
| IMT | <i>Intima-Media Thickness</i> |
| IP | Índice de pulsatilidade |
| IR | Índice de resistência |
| IVB | Insuficiência vertebrobasilar |
| MIP | Projeção de intensidade máxima |
| NPVB | Nistagmo de privação vertebrobasilar |
| PICA | Artéria cerebelar ínfero-posterior |
| PNPVB | Pesquisa do nistagmo de privação vertebrobasilar |
| PPVB | Prova de privação vertebrobasilar |
| ROC | <i>Receiver Operator Characteristic</i> |
| SNC | Sistema nervoso central |
| TE | Tempo de eco |
| TR | Tempo de repetição |
| USGC | Ultrassonográfico cervical |
| VDF | Velocidade diastólica final |
| VM | Velocidade média |
| VPS | Velocidade de pico sistólico |
| VR | Renderização de volume |
| V1 | Primeiro segmento da artéria vertebral |
| V2 | Segundo segmento da artéria vertebral |
| V3 | Terceiro segmento da artéria vertebral |
| V4 | Quarto segmento da artéria vertebral |

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** Prevalência de estenoses nas artérias vertebrais, carótidas internas e basilar de acordo com a gravidade do quadro clínico..... 34
- Quadro 2** Resumo das aplicações do DTC baseado em evidência científica dos trabalhos publicados até 1998, segundo a Sociedade Americana de Neuroimagem e Federação Mundial de Neurologia 35
- Quadro 3** Valores de referência para velocidades e índices de impedância nas artérias cerebrais medidas pelo DTC..... 37

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Fluxograma das avaliações realizadas 44
- Figura 2** Algumas possibilidades de variações anatômicas da circulação posterior. AV: artéria vertebral; PICA: artéria cerebelar pósteroinferior; AB: artéria basilar; AICA: artéria cerebelar ântero-inferior; ACS: artéria cerebelar superior; e ACP: artéria cerebral posterior 76

LISTA DE GRÁFICOS

| | | |
|------------------|--|----|
| Gráfico 1 | Representação da curva ROC para IP da artéria cerebral média esquerda pelo <i>Doppler</i> transcraniano..... | 59 |
| Gráfico 2 | Representação da curva ROC para IP da artéria cerebral média direita pelo <i>Doppler</i> transcraniano | 61 |
| Gráfico 3 | Representação da curva ROC para IP da artéria basilar pelo <i>Doppler</i> transcraniano | 63 |
| Gráfico 4 | Representação da curva ROC para a Velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média direita pelo <i>Doppler</i> transcraniano | 65 |
| Gráfico 5 | Representação da curva ROC para a Velocidade diastólica final da artéria basilar pelo <i>Doppler</i> transcraniano | 67 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------------|--|----|
| Tabela 1 | Teste de normalidade para as variáveis do estudo (Shapiro-Wilk)..... | 52 |
| Tabela 2 | Comparação entre grupo estudo e grupo controle para os resultados da Pesquisa de Nistagmo de Privação Vertebrobasilar, Angiorressonância magnética, Avaliação Ultrassonográfica Cervical e <i>Doppler</i> transcraniano, | 54 |
| Tabela 3 | Cálculo da curva ROC para o IP da artéria cerebral média esquerda pelo <i>Doppler</i> transcraniano | 59 |
| Tabela 4 | Análise diagnóstica do IP da artéria cerebral média esquerda pelo <i>Doppler</i> transcraniano | 60 |
| Tabela 5 | Cálculo da curva ROC para o IP da artéria cerebral média direita pelo <i>Doppler</i> transcraniano | 61 |
| Tabela 6 | Análise diagnóstica do IP da artéria cerebral média direita pelo <i>Doppler</i> transcraniano | 62 |
| Tabela 7 | Cálculo da curva ROC para o IP da artéria basilar pelo <i>Doppler</i> transcraniano | 63 |
| Tabela 8 | Análise diagnóstica do IP da artéria basilar pelo <i>Doppler</i> transcraniano | 64 |
| Tabela 9 | Cálculo da curva ROC para a Velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média direita pelo <i>Doppler</i> transcraniano | 65 |
| Tabela 10 | Análise diagnóstica da Velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média direita pelo <i>Doppler</i> transcraniano | 66 |
| Tabela 11 | Cálculo da curva ROC para a Velocidade diastólica final da artéria basilar pelo <i>Doppler</i> transcraniano | 67 |

| | |
|---|----|
| Tabela 12 Análise Diagnóstica da Velocidade diastólica final da artéria basilar pelo <i>Doppler</i> transcraniano | 68 |
| Tabela 13 Pontos de corte, sensibilidade e especificidade no DTC para as variáveis significativas..... | 68 |
| Tabela 14 Poder estatístico da variável DTC-IP artéria basilar, em função do tamanho da amostra e nível de significância | 69 |

RESUMO

Lima Neto AC. Sensibilidade e especificidade do nistagmo de privação vertebrobasilar, angiorressonância magnética e *Doppler* transcraniano no diagnóstico da insuficiência vertebrobasilar relacionada à tontura [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Objetivo: Determinar a sensibilidade e a especificidade da pesquisa do nistagmo de privação vertebrobasilar (PNPVB), Angiorressonância magnética (AngioRM), investigação ultrassonográfica cervical e *Doppler* transcraniano (DTC) em pacientes com diagnóstico clínico de insuficiência vertebrobasilar (IVB). **Método:** o estudo foi aprovado pela comissão de ética local. Os participantes deram consentimento formal. Foi formado grupo de estudo (GE) e grupo controle (GC) com 12 sujeitos em cada, pareados por sexo e idade, sendo 4 masculinos e 8 femininos, com média de idade de 72,66 (± 8.35 anos). Os doentes foram selecionados do Ambulatório de Otoneurologia do HC-FMUSP com idade acima de 55 anos, sem outra provável causa de tonturas. Voluntários assintomáticos do Grupo de Apoio Multidisciplinar ao Idoso Ambulatorial (GAMIA) formaram o GC. Todos os participantes realizaram avaliação cardiogeriátrica para excluir qualquer doença de base que pudesse ser a causa da tontura, que não a IVB. Assim, os dois grupos realizaram a PNPVB, a AngioRM, a avaliação ultrassonográfica cervical e DTC. **Resultados:** PNPVB, AngioRM e avaliação ultrassonográfica cervical não mostraram diferenças entre os grupos. No DTC, foram detectadas diferenças significantes em cinco variáveis: **velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média direita** (ponto de corte em 76,00; sensibilidade de 0,83; especificidade de 0,75; $p=0,012$), **velocidade diastólica final da artéria basilar** (ponto de corte em 24,00; sensibilidade de 0,66; especificidade de 0,66; $p=0,028$), **índice de pulsatilidade (IP) da artéria cerebral média esquerda** (ponto de corte em 0,85; sensibilidade de 0,83; especificidade de 0,75; $p=0,005$), **IP da artéria cerebral média direita** (ponto de corte em 0,88; sensibilidade de 0,75; especificidade de 0,75; $p=0,010$), **IP da artéria basilar** (ponto de corte em 1,01; sensibilidade de 0,91; especificidade de 0,91; $p<0,001$). Considerando-se o IP da artéria basilar, calculou-se o poder estatístico para uma amostra com 12 sujeitos em cada grupo, sendo $>95\%$. **Conclusão:** a PNPVB e a AngioRM não mostraram diferenças entre os grupos. O DTC mostrou sensibilidade de 91% e especificidade de 91% para o diagnóstico da IVB relacionada à tontura, quando o IP da artéria basilar for maior que 1,01.

Descritores: insuficiência vertebrobasilar; diagnóstico; ultrassonografia; angiografia; espectroscopia de ressonância magnética.

ABSTRACT

Lima Neto AC. Sensitivity and specificity of the vertebro-basilar deprivation nystagmus, magnetic resonance angiography, and transcranial Doppler ultrasound in the diagnosis of the dizziness secondary to vertebro-basilar insufficiency [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Objective: To determine the sensitivity and specificity of the vertebro-basilar deprivation nystagmus (VBDN), magnetic resonance angiography (MRA), cervical ultrasonographic investigation and Transcranial Doppler Ultrasound (TDU) in patients with clinical diagnosis of vertebro-basilar insufficiency (VBI).

Methods: The study was approved by the Ethics in Research Committee. The patients gave formal consent for participating in this study. We composed 2 groups: a study group (SG) and a control group (CG), comprised of 12 patients each, with sex- and age-matched patients (4 men and 8 women). Their mean age was 72.66 (\pm 8.35) years. The study group included patients from the neurotology outpatient clinic of the HC-FMUSP who were over 55 years old, without any other possible cause for dizziness than VBI. Asymptomatic volunteers from the geriatrics outpatient clinic were included in the CG. All participants were subjected to evaluation of a cardio-geriatric professional, to exclude any subjacent disease that could cause dizziness other than VBI. Then, both groups were subjected to VBDN, MRA, cervical ultrasonographic investigation and TDU.

Results: The VBDN, MRA and cervical ultrasonographic investigation did not demonstrate differences between the groups. The TDU demonstrated that the systolic pulse velocity of the right middle cerebral artery (sensitivity=0.83, specificity=0.75; $p=0.028$), final diastolic velocity of the basilar artery (sensitivity=0.66; specificity=0.66; $p=0.028$), pulsatility index (PI) of the left middle cerebral artery (sensitivity=0.83; specificity=0.75; $p=0.005$), PI of the right middle cerebral artery (sensitivity=0.75; specificity=0.75; $p=0.010$), and the PI of the basilar artery (sensitivity=0.91; specificity=0.91; $p<0.001$) were significantly higher in the diseased group compared to controls. Considering the PI of the basilar artery, we observed that the statistic power of the test was higher than 95%. **Conclusion:** The VBDN, MRA and cervical ultrasonographic investigation did not demonstrate significant changes in patients with VBI compared to controls. The PI of the basilar artery, measured using the TDU, demonstrated high sensitivity (91%) and specificity (91%) levels in the diagnosis of VBI when the PI was higher than 1.01.

Descriptors: vertebrobasilar insufficiency; diagnosis; ultrasonography; angiography; magnetic resonance spectroscopy.

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A insuficiência vertebrobasilar (IVB), descrita por Kubik e Adams em 1946 como ataques isquêmicos transitórios (AITs) no território da circulação posterior do Sistema Nervoso Central (SNC), são episódios fugazes, que não deixam sequelas e não podem ser detectados em exames de imagem (NINDS, 1990), razão pela qual seus sintomas são desencadeados de acordo com o local acometido pela isquemia. Dois terços dos pacientes com IVB apresentam tontura ao longo de sua evolução (Grad, Baloh, 1989). Dentre os idosos com tonturas, 25% apresentam sintomas clínicos decorrentes de IVB (Simoceli et al., 2003). No entanto, muitas vezes a única queixa da IVB é a tontura, associada ou não a outros sintomas inespecíficos, o que dificulta e atrasa o diagnóstico (Kim et al., 2005; Halmagyi, 2017). Esses sintomas associados compreendem, em ordem decrescente de frequência: manifestações visuais (diplopia, alucinações luminosas, déficits de campo visual, cegueira transitória), *drop attacks* (quedas devido a perda de tônus de membros inferiores sem perda de consciência), incoordenação, fraquezas musculares nos braços e pernas, confusão mental, cefaleia, perda auditiva, parestesias em membros superiores e perioral, disartria e zumbido (Grad, Baloh, 1989). Embora questionada, a vertigem isolada é aceita por alguns autores como sintoma único de IVB (Fife et al., 1994).

A principal causa de IVB é a aterosclerose, seguida por embolia, dissecação arterial e compressões extravasculares (Bradshaw et al., 1963; Bruyn et al., 1988; Nakagawa et al., 1998). É importante fazer o diagnóstico diferencial com outras doenças que alteram a dinâmica do fluxo vertebrobasilar, como arritmias,

disautonomias, anemias, coagulopatias, migrânea, etc. Pacientes com IVB não diagnosticada compõem um quinto da população vítima de AVC, com sequelas e óbito potencial (Kasner, Moss, 2010). Portanto, o diagnóstico precoce é fundamental para diminuir a morbidade e mortalidade em decorrência da IVB (Moubayed, Saliba, 2009).

O diagnóstico da IVB é clínico, mas seu dimensionamento e sua definição são feitos por exames complementares, cujo padrão ouro tem sido considerado a arteriografia – ou angiografia, que conta com sensibilidade e especificidade superiores a 90% (Sloan et al., 2004; Nouh et al., 2014; Namini et al., 2015). No entanto, a aplicação desse procedimento é limitada por ser um exame invasivo e pelos riscos que apresenta, os quais são maiores na população idosa, em quem a IVB é mais prevalente. As potenciais complicações da arteriografia são a formação de hematomas, a oclusão arterial, as disfunções cardíacas, o tromboembolismo, a insuficiência renal, a reação ao contraste, o AVC, as lesões neurológicas e o óbito (Nakagawa et al., 1998; Jacobovicz, 2003 e Sociedade Brasileira de Neurologia: Diagnóstico e tratamento <http://sbnr.org.br/angiografia-por-subtracao-digital-dos-vasos-cervicais-e-cerebrais/>). Por isso, ao ponderar a viabilidade e as questões médico-legais desse exame, esbarrou-se em sua impraticabilidade nos pacientes que apresentam os referidos sintomas inespecíficos.

Em função das inúmeras dificuldades enfrentadas no diagnóstico e na condução das tonturas decorrentes de IVB, buscou-se um método diagnóstico de fácil realização e que não implicasse em riscos para o doente. Foram, então, elencados três métodos diagnósticos simples, não invasivos, disponíveis e potenciais identificadores da IVB como causa de tontura, tendo-se avaliado sua

aplicabilidade clínica. Selecionou-se, então, a pesquisa do nistagmo de privação vertebrobasilar (PNPVB), a Angiorressonância magnética (AngioRM) e a Avaliação ultrassonográfica cervical, além do *Doppler* transcraniano (DTC), uma vez que tais exames dão informações a respeito do fluxo vertebrobasilar e são descritos em literatura como potenciais substitutos à arteriografia.

2 Objetivo

2 OBJETIVO

Determinar a sensibilidade e especificidade de três métodos diagnósticos em pacientes que apresentam tontura e diagnóstico clínico de IVB:

1. Pesquisa do nistagmo de privação vertebrobasilar (PNPVB);
2. Angiorressonância magnética (AngioRM);
3. Avaliação ultrassonográfica cervical e *Doppler* transcraniano (DTC).

3 Revisão de literatura

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 CAUSAS DA INSUFICIÊNCIA VERTEBROBASILAR

As causas mais comuns das alterações hemodinâmicas na IVB são a aterosclerose, seguida pela a embolia e dissecação arterial (Bradshaw et al., 1963; Bruyn et al., 1988; Nakagawa et al., 1998). Migrânea, displasia fibromuscular, coagulopatias e abuso de drogas também são listadas como causas menos frequentes (Savitz, Caplan, 2005), porém há uma tendência em limitar as etiologias da IVB às doenças da parede vascular, sejam intrínsecas, sejam compressivas. Sendo assim, essas outras etiologias passam a ser consideradas como diagnósticos diferenciais.

A aterosclerose varia de acordo com sexo e idade dos pacientes e apresenta maior prevalência em homens a partir da quarta década de vida (Caplan et al., 1986), sendo a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes, a obesidade e o tabagismo considerados os principais fatores de risco para a aterosclerose no território vertebrobasilar (Caplan et al., 1989).

3.2 APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA INSUFICIÊNCIA VERTEBROBASILAR

A isquemia da circulação posterior raramente causa manifestação clínica única ao longo dos anos de doença. Na maioria das vezes, há uma associação de sintomas (Caplan, 2000).

Grad e Baloh (1989), estudando pacientes com IVB e tontura, observaram os seguintes sintomas associados em ordem decrescente de prevalência: manifestações visuais (diplopia, alucinações luminosas, limitações de campo visual, cegueira transitória), *drop attacks* (quedas decorrentes da perda de tônus de membros inferiores, sem perda de consciência), incoordenação e fraqueza muscular de braços e pernas, confusão mental, cefaleia, perda auditiva, parestesias de membros superiores e perioral, disartria e zumbido. Ao exame clínico, esses pesquisadores descreveram que vinte por cento (20%) dos pacientes apresentaram nistagmo de características periféricas, sem ocorrências de nistagmos de características centrais.

Concordando com Grad e Baloh (1989), um estudo posterior de Gomez (1996) descreveu pacientes com IVB confirmada pela arteriografia. Esses sujeitos apresentavam tontura que durou de 4 semanas a 4 anos antes da manifestação de sintomas neurológicos. Gomez (1996) sugeriu algumas características da tontura que parecem ser típicas da IVB: origem súbita, duração de 30 segundos a 15 minutos, desencadeada ao levantar-se rapidamente ou girar a cabeça bruscamente sem, no entanto, apresentar origem posicional, nem associação com perda auditiva, zumbido ou plenitude aural. Para o autor, a suspeita de IVB como causa da tontura deve ser considerada em 3 situações na avaliação clínica do paciente: (1) fatores de risco para doenças cerebrovasculares; (2) episódios de vertigem frequentes, súbitos, que duram minutos e desaparecem ao longo de dias ou semanas; e (3) ausência de perda auditiva ou zumbido.

3.3 ANATOMIA E FISIOPATOLOGIA DOS SINTOMAS DA IVB RELACIONADA AOS SINTOMAS VESTIBULARES

As artérias vertebrais têm origem nas artérias subclávias, adentram os forames transversos das vértebras cervicais (segmento V1), sobem em direção à primeira vértebra cervical (C1 - segmento V2), deixam o forame de C1 para adentrar a *duramater* no forame magno (segmento V3), seguem seu trajeto intracraniano (segmento V4), onde origina a artéria cerebelar ínfero-posterior (PICA) e, finalmente, une-se à artéria vertebral contralateral, formando a artéria basilar (AB).

A artéria basilar percorre o sulco basilar na ponte e emite alguns ramos: a artéria cerebelar ínfero-anterior (AICA) e a artéria cerebelar superior (ACS). Na altura do tronco encefálico, os núcleos vestibulares são irrigados por braços arteriais de pequeno calibre oriundos de vasos penetrantes da artéria basilar. A artéria auditiva interna (AAI) origina-se da AICA, ramo da artéria basilar em 80-85% dos casos ou ainda da PICA, ramo da artéria vertebral em aproximadamente 15% dos casos, ambas as artérias provenientes de circulação terminal, com pouquíssimos ramos colaterais. A AAI irriga o nervo cócleo-vestibular (VIII par craniano), a cóclea e o labirinto posterior (Gomez; Baloh, 1996). Inui et al. (1998) identificaram a AICA emergindo da artéria basilar e a PICA emergindo das vertebrais em 56% dos casos, configuração anatômica considerada “clássica”.

Em sua porção superior, a artéria basilar bifurca-se para formar as artérias cerebrais posteriores, que formam parte do círculo arterial do cérebro ou Polígono de Willis. O círculo arterial é uma anastomose artério-arterial que

comunica a circulação vertebrobasilar ao sistema carotídeo interno. Essa ligação é protagonizada pelas artérias comunicantes posteriores, que conectam as artérias cerebrais posteriores às artérias carótidas internas. As artérias carótidas internas dão origem às artérias cerebrais anteriores (que se comunicam entre si pelas artérias comunicantes anteriores) e às artérias cerebrais médias, fechando, assim, todo o círculo arterial do cérebro. De forma simplificada, pode-se inferir, portanto, que a artéria cerebral anterior é responsável pela vascularização do lobo frontal e do lobo parietal (predominantemente o hemisfério medial); a artéria cerebral média irriga os lobos frontal, parietal e temporal (predominantemente os hemisférios laterais) e os núcleos da base; já a artéria cerebral posterior é responsável pelo lobo occipital e, em parte, pelo lobo temporal.

Há uma gama de possibilidades de variações anatômicas da circulação posterior. Peixoto et al. (2015) destacaram que 60% da população apresenta alguma variação anatômica na região das artérias vertebrais até o círculo arterial, sendo a hipoplasia da artéria comunicante posterior (55,5%) o tipo de variação anatômica mais prevalente, seguida da artéria comunicante posterior fetal (16,6%) – em que o calibre é maior que o normal. Houve também um caso de PICA-AICA em que uma artéria dava continuidade à outra.

Dimmick e Faulder (2009) chamaram a atenção para outro tipo de variação anatômica, que é a fenestração da artéria basilar, encontrada em 5% das necropsias. A fenestração de um vaso ocorre quando um segmento arterial apresenta dois canais distintos, próximos e paralelos, que possuem, histologicamente, uma única túnica externa. Em relação à artéria basilar, o termo

mais apropriado seria fusão incompleta, já que esse vaso tem a peculiaridade de originar-se da fusão de duas artérias longitudinais embrionárias.

É interessante destacar que houve constatação de que os pacientes com IVB têm menos queixas cocleares que os portadores de outras vestibulopatias. Considerando que os ramos arteriais labirínticos são menores e recebem menos colaterais, é possível que o labirinto seja mais propenso aos efeitos da aterosclerose do sistema vertebrobasilar. A cóclea, por outro lado, recebe ramos arteriais colaterais da artéria carótida interna, que irriga porções adjacentes do osso petroso e está mais protegida contra a insuficiência vascular. Outra hipótese sugere que o sistema vestibular esteja mais propenso a perceber assimetrias potenciais de ação decorrentes de isquemias diferenciadas entre o lado direito e o esquerdo (Gomez et al., 1996). Assim, os episódios isolados de vertigem podem resultar de isquemias transitórias do labirinto, os quais têm origem na circulação terminal sem ramos arteriais colaterais (Baloh, 1996).

Moubayed e Saliba (2009) avaliaram a prevalência de tonturas posicionais, desequilíbrio e achados do exame clínico e da Eletronistagmografia, mas não identificaram diferenças estatísticas entre pacientes com e sem alterações nas artérias vertebrais por meio da Angiorressonância (AngioRM). Propõe-se, então, que os sintomas são desencadeados por oclusões ou obstruções em pequenos vasos localizados em regiões mais distais.

A isquemia, por sua vez, pode afetar tanto estruturas centrais quanto periféricas do sistema vestibular. Cloutier e Saliba (2008) descreveram dois mecanismos por meio dos quais os episódios isquêmicos podem causar tonturas isoladas: hipofluxo nos núcleos vestibulares ou na saída do nervo vestibulococlear do SNC; e/ou isquemia direta do labirinto.

3.4 DIAGNÓSTICO DA INSUFICIÊNCIA VERTEBROBASILAR POR MEIO DA NEUROIMAGEM

Os pacientes suspeitos de IVB e AVC da circulação posterior devem submeter-se à avaliação por neuroimagem, prioritariamente por meio da arteriografia (Sloan et al., 2004). Porém, o método apresenta riscos à população portadora de IVB, geralmente idosos com várias outras doenças associadas. Muitos serviços pedem a assinatura de “termos de consentimento” para a realização do exame e, quando o paciente toma conhecimento dos riscos, acaba por desistir. Dentre os principais riscos estão a formação de hematomas, oclusão arterial, disfunções cardíacas, tromboembolismo, insuficiência renal, reação ao contraste, AVC, outras lesões neurológicas e óbito (Nakagawa et al., 1998; Jacobovicz, 2003). A Sociedade Brasileira de Neurologia afirma que até 2,3% dos exames podem evoluir com acidentes reversíveis e até 0,5% com acidentes irreversíveis (<http://sbnr.org.br/angiografia-por-subtracao-digital-dos-vasos-cervicais-e-cerebrais/>).

3.4.1 Angiorressonância magnética

A Angiorressonância (AngioRM) tem sido amplamente estudada e demonstra ser um bom método para identificar e localizar a severidade das oclusões e estenoses em grandes artérias cervicais e intracranianas (Kidwell et al., 1999; Marx, 2002). Dois achados do exame estão bem definidos como características da IVB: aterosclerose focal com estreitamento da artéria basilar, especialmente próximo à saída da AICA, e estreitamentos difusos na origem das

artérias vertebrais com redução do fluxo distal (Gómez et al., 1996). Segundo Takayuki et al. (2000), a estenose da artéria basilar é um achado de elevada significância dentre pacientes com IVB em relação a controles de idade pareada.

Em contrapartida, Moubaiyed e Saliba (2009) comparam pacientes com tontura posicional e desequilíbrio com foco nas artérias vertebrais. Avaliaram a morfologia das artérias vertebrais por AngioRM, riscos de AVC da circulação posterior e evolução dos sintomas ao longo do tempo. Eles concluíram que 85,7% dos pacientes com tonturas e ao menos 3 fatores de risco para AVC apresentam anormalidades nas artérias vertebrais.

Com o objetivo de avaliar a prevalência de oclusões e estenoses das artérias vertebrais, da artéria basilar e das artérias carótidas internas, Kim et al. (2005) realizaram um estudo que utilizou a AngioRM com contraste endovenoso em 935 indivíduos divididos em seis grupos: 1) voluntários assintomáticos; 2) pacientes com “sintomas menores” (cefaleia, tontura, zumbido, convulsão, doenças do movimento, depressão, ansiedade, demência, traumas encefálicos leves ou sintomas de isquemia transitória); 3) pacientes com doença esteno-oclusiva coronariana; 4) portadores de hemorragia intracraniana antiga; 5) AVC da circulação anterior; e 6) AVC da circulação posterior. A prevalência de estenose na região proximal das artérias vertebrais, na artéria basilar e nas artérias carótidas internas pode ser notada no Quadro 1, a seguir, em que se observa uma tendência ascendente significativa ($P < 0.0001$) à estenose, de acordo com a localidade e a gravidade da doença para todas as artérias. Os autores chamaram a atenção para a alta prevalência de oclusões das porções mais proximais das artérias vertebrais, local mais comum de obstrução da circulação posterior.

Quadro 1 – Prevalência de estenoses nas artérias vertebrais, carótidas internas e basilar de acordo com a gravidade do quadro clínico

| | Obstrução das aa. Vertebrais (%) | Obstrução da a. Basilar (%) | Obstrução das aa. Carótidas internas (%) |
|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--|
| Assintomáticos | 3,3 | 0,5 | 1,1 |
| Sintomas menores | 8,3 | 2,1 | 3,7 |
| Pacientes coronarianos | 13,3 | 6,7 | 6,7 |
| Hemorragia intracraniana antiga | 19,2 | 7,7 | 7,7 |
| AVC da circulação anterior | 27,3 | 8,3 | 25,6 |
| AVC da circulação posterior | 44,4 | 36,1 | 16,7 |

Modificado de Kim et al., 2005. (P<0.0001)

3.4.2 Avaliação ultrassonográfica cervical e *Doppler* transcraniano

As principais técnicas de avaliação ultrassonográfica arterial da região cervical são o **Duplex** e o ***Doppler* transcraniano**. Quando realizadas em conjunto, tanto a anatomia das estruturas vasculares quanto as informações de fluxo podem ser estudadas.

O *Doppler* transcraniano (DTC) é um método ultrassonográfico de baixo custo e não invasivo. Foi descrito pela primeira vez para uso clínico em 1982 (Aaslid et al., 1982), caracterizando-se por ser um método capaz de medir a dinâmica do fluxo nas porções proximais das grandes artérias intracranianas através do espectro das velocidades e da direção sanguínea.

Segundo revisão para as diretrizes de diagnóstico vascular da Academia Americana de Neurologia, o DTC mostra sensibilidade de 50 a 80% e especificidade de 80-96% quando comparado à arteriografia convencional na detecção de estenoses causadoras de IVB (Sloan et al., 2004). Os estudos de

Babikian et al. (2000) revelaram valores de sensibilidade de 80 a 90% e especificidade de 90 a 95%.

O acesso das ondas de ultrassom ao interior da calota craniana é possível através das “janelas ultrassônicas”, que são as janelas temporais, orbitais, suboccipitais e submandibulares. Assim, a partir do contato de um transdutor apropriado nessas janelas, obtêm-se os espectros de velocidade de fluxo sanguíneo em função do tempo de algumas artérias encefálicas. As janelas suboccipitais permitem a visualização de segmentos extra e intracranianos das artérias vertebrais e da artéria basilar em toda a sua extensão (Shu, 2004).

No ano 2000, um painel internacional atualizou e ampliou as indicações do DTC com base na qualidade de evidência científica até 1998, e elaborou uma publicação oficial aprovada pela Sociedade Americana de Neuroimagem e Federação Mundial de Neurologia (Quadro 2) (Babikian et al., 2000; Shu, 2004).

Quadro 2 – Resumo das aplicações do DTC baseado em evidência científica dos trabalhos publicados até 1998, segundo a Sociedade Americana de Neuroimagem e Federação Mundial de Neurologia

| Aplicações do DTC | Avaliação da aplicação | Qualidade das evidências | Força de recomendação |
|---|-------------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| Anemia falciforme | Efetiva | Classe I | Tipo A |
| Doença cerebrovascular isquêmica | Estabelecida | Classe II | Tipo B |
| Hemorragia subaracnóidea | Estabelecida | Classe II | Tipo B |
| Morte encefálica | Estabelecida | Classe II | Tipo B |
| Malformação arteriovenosa encefálica | Estabelecida | Classe III | Tipo C |
| Meningite | Promissora | Classe III | Tipo C |
| Monitoração perioperatória (endarterectomia de carótida e cirurgia cardíaca) | Promissora | Classe III | Tipo C |

(continua)

(continuação)

| Aplicações do DTC | Avaliação da aplicação | Qualidade das evidências | Força de recomendação |
|---|------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Monitoração de procedimentos (cateterismo cardíaco e encefálico) | Investigação | Classe III | Tipo D |
| Enxaqueca | Investigação | Classe III | Tipo D |
| Trombose venosa encefálica | Investigação | Classe III | Tipo D |

(conclusão)

Modificado de Babikian et al., 2000; citado por Shu, 2004.

Legenda: Efetivo = produz efeito desejado em condições específicas; Estabelecido = aceito pela comunidade médica como apropriado para indicação na população especificada; Promissor = aparentemente apropriado para a indicação especificada; Investigação = sem evidência suficiente para aplicação rotineira na prática médica; Classe I = evidência baseada em um ou mais estudos clínicos bem desenhados, aleatórios e controlados; Classe II = evidência baseada em um ou mais estudos clínicos bem desenhados e sem randomização (estudo de caso-controle, de coorte); Classe III = evidência baseada em opiniões de peritos no assunto, estudos históricos não randomizados ou relatos de casos; Tipo A = forte recomendação a favor da aplicação do método, baseada em evidências de Classe I ou II, quando não são possíveis estudos clínicos aleatórios; Tipo B = recomendação favorável à aplicação do método, baseada em evidência de Classe II; Tipo C = recomendação favorável à aplicação do método, baseada no consenso geral entre os especialistas após estudos de Classe III; Tipo D = recomendação negativa, baseada em estudos inconclusivos ou conflitantes, provenientes de estudos de Classe II; Tipo E = recomendação negativa, baseada em falta de eficácia, de acordo com estudos de Classe I ou II.

Além das velocidades e sentido do fluxo, uma referência importante do DTC é o índice de pulsatilidade (IP), que é a relação entre a velocidade obtida no pico sistólico e a velocidade diastólica final de cada artéria estudada. Uma das causas de elevação do IP é o aumento da resistência microvascular distal que impede a progressão adequada do fluxo sanguíneo na fase passiva do ciclo cardíaco, a diástole. Essa situação ocorre na doença cerebral microvascular (microangiopatia), na doença inflamatória microvascular encefálica (vasculites, vasoespasma microvascular associado à hemorragia meníngea) e/ou na hipertensão intracraniana por compressão extrínseca da microvasculatura. É um parâmetro importante pela sua sensibilidade na detecção precoce de alterações hemodinâmicas intracranianas (Arnolds, Von Reutern, 1986).

Sabe-se que, mesmo em indivíduos sem doença cérebro-vascular, à medida que a idade aumenta, pode haver elevação do IP e redução das velocidades do fluxo sanguíneo encefálico. No sexo feminino, as velocidades são maiores e os IPs menores em relação aos homens. Não há diferenças entre etnias para velocidades de fluxos e IPs da circulação posterior (Tegeler et al., 2013). Esse conhecimento é importante, pois sexo e idade devem ser considerados na interpretação e comparação entre indivíduos normais e sintomáticos. Barbosa et al. (2006), estudando indivíduos brasileiros saudáveis, também encontraram essa variabilidade de acordo com sexo e idade e estipularam valores de referência do IP – e outras medidas feitas pelo DTC – nas principais artérias de interesse clínico (Quadro 3).

Quadro 3 – Valores de referência para velocidades e índices de impedância nas artérias cerebrais medidas pelo DTC

| Artéria (n) | Velocidades (cm/s) ($\pm 2DP$) | | | Índices de impedância ($\pm 2DP$) | |
|-------------------|----------------------------------|-------------|------------|-------------------------------------|-----------------|
| | VM | VPS | VDF | IR | IP |
| ACM (167) | 62 (42-82) | 90 (60-120) | 43 (28-58) | 0,51(0,41-0,61) | 0,75(0,49-1,01) |
| ACA (163) | 48 (28-68) | 70 (42-98) | 32 (16-48) | 0,52(0,38-0,66) | 0,78(0,44-1,12) |
| ACP1 (152) | 37 (21-53) | 52 (28-76) | 24 (10-38) | 0,53(0,37-0,69) | 0,76(0,40-1,12) |
| ACP2 (152) | 38 (22-54) | 54 (32-76) | 26 (12-40) | 0,52(0,38-0,66) | 0,74(0,44-1,04) |
| AB (85) | 43 (25-61) | 61 (35-87) | 30 (16-44) | 0,51(0,35-0,67) | 0,74(0,35-1,12) |
| AV (174) | 32 (16-48) | 44 (20-68) | 21 (9-33) | 0,51(0,35-0,67) | 0,73(0,33-1,13) |

Modificado de Barbosa et al. (2006)

VM = velocidade média; VPS = velocidade de pico sistólico; VDF = velocidade diastólica final; IR = índice de resistência; IP = índice de pulsatilidade; ACA = artéria cerebral anterior; ACM = artéria cerebral média; ACP1 = primeiro segmento da artéria cerebral posterior; ACP2 = segundo segmento da artéria cerebral posterior; AB = artéria basilar; AV = artéria vertebral.

Outra referência ultrassonográfica importante é a medida da espessura do complexo médio-intimal (*Intima-Media Thickness* – IMT). Essa aferição é feita por técnica Duplex (e não por *Doppler*) na exploração da região cervical, na parede

da artéria carótida comum. A medida é considerada como preditora de doença aterosclerótica: quanto maior o IMT, maiores os riscos de fenômenos isquêmicos (Baldassarre et al., 2000). Kitamura et al. (2004) realizaram um estudo de coorte prospectivo, seguindo, por 4,5 anos, 1259 homens que não possuíam qualquer antecedente ou fator de risco para doença vascular e concluíram que o IMT é um fator de risco para AVCs, principalmente quando associado à presença de placas não calcificadas nas artérias carótidas internas.

3.5 DIAGNÓSTICO DA IVB POR MEIO DA PESQUISA DO NISTAGMO DE PRIVAÇÃO VERTEBROBASILAR

O nistagmo de privação vertebrobasilar (NPVB) é aquele obtido pelo posicionamento do paciente em decúbito dorsal, com extensão e rotação prolongada do pescoço durante três ou mais minutos, quando todos os possíveis nistagmos de outras origens (proprioceptiva e labiríntica) já se esgotaram (Caussé, 1978). A origem do NPVB é atribuída ao hipofluxo gerado na artéria vertebral contralateral à rotação da cabeça. Moubayed e Saliba (2009) sugeriram que os nistagmos observados ocorrem em função da despolarização das células ciliadas, conseqüente ao quadro agudo de isquemia. Na fase tardia do sofrimento isquêmico, porém, a membrana dos axônios se torna não responsiva à excitação, com conseqüente prejuízo de função das células ciliadas. Porém, um raciocínio oposto foi indicado por Inui et al. (1998), quando relataram o caso de um paciente que apresentava nistagmos ao fazer a rotação da cabeça para a esquerda (diminuição do fluxo da artéria vertebral direita) com comprovada oclusão da artéria vertebral esquerda. Segundo estes autores, o menor fluxo da

artéria vertebral esquerda doente não foi suficiente para irrigar a artéria basilar, fato que originou isquemia e nistagmos. Assim, o hipofluxo só seria significativo quando o fluxo da artéria vertebral sadia estivesse reduzido durante a PNPVB.

Bottino (1991) estudou pacientes com história clínica de IVB, comparando-os a indivíduos normais, e observou a presença do NPVB em 43,3% dos casos doentes e em 13,3% dos indivíduos normais. Em estudo posterior, o autor avaliou 21 pacientes portadores de IVB com PNPVB positiva. Ao realizar *Doppler* cervical de artérias carótidas e vertebrais, observou que a sensibilidade do exame ficou em torno de 19%. Assim, concluiu que a PNPVB é um método mais barato, sensível e inócuo para o diagnóstico da IVB do que o *Doppler* cervical (Bottino et al., 2000).

4 Casuística e método

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

Esta pesquisa corresponde a um estudo transversal cujo protocolo foi previamente aprovado pela Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 13 de outubro de 2010, sob o número 0016/10 (Anexo 1).

Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2), com respeito aos princípios éticos que versam a Resolução 466/12 (Ministério da Saúde, 12 de dezembro de 2012) sobre ética em pesquisa com seres humanos, bem como as orientações do Comitê de Ética em Pesquisa – HCFMUSP.

CASUÍSTICA

Os sujeitos do estudo são originários do Ambulatório de Otoneurologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), a partir da suspeição clínica de tontura secundária à IVB. Todos foram previamente submetidos ao protocolo de investigação clínica padrão, que compreende anamnese completa, exame clínico e otorrinolaringológico, exame dos pares cranianos, avaliação do equilíbrio estático e dinâmico (testes de Romberg, marcha e Fukuda), avaliação da coordenação (teste de índice-nariz e pesquisa da diadococinesia por pronação e supinação alternada dos antebraços), avaliação da função coclear por audiometria tonal, vocal e imitanciométrica e exame oculográfico completo.

Os indivíduos foram convidados a participar da pesquisa após contato direto com o investigador principal no próprio ambiente do Hospital das Clínicas e, para serem selecionados para o estudo, deveriam preencher os seguintes critérios de inclusão:

- Idade acima de 55 anos;
- Tontura há mais de 12 semanas acompanhada de um ou mais dos seguintes sintomas: queixas visuais, como escurecimento, diplopia e ilusão luminosa; *drop attack*; disfagia; disartria; parestesias faciais ou das extremidades dos membros; confusão mental; perda de consciência e cefaleia;
- Um ou mais fatores de risco para doenças vasculares: hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, dislipidemia, obesidade, doenças cardiológicas, uso de anticoncepcional, história de trombose venosa profunda, varizes de membros inferiores ou outra doença vascular periférica;
- Assinatura do termo de consentimento informado.

Constituíram-se como critérios de exclusão:

- Sintomas clínicos de tontura de qualquer etiologia definida;
- Descontrole clínico ou laboratorial de qualquer doença de base existente;
- Preenchimento de critérios diagnósticos para migrânea, de acordo com *The international classification of headache disorders*;

- Contraindicação ou limitação à realização de qualquer um dos testes diagnósticos utilizados neste protocolo.

Após seleção, o grupo de estudo (GE) foi composto por 12 pacientes, sendo 4 masculinos e 8 femininos. Para compor o grupo controle (GC), foram convidados individualmente alguns participantes do Grupo de Assistência Multidisciplinar ao Idoso Ambulatorial (GAMIA) do setor de Geriatria do HC-FMUSP, que visa o bem-estar, a qualidade de vida e as ações preventivas em saúde à população idosa. Foram considerados critérios de exclusão para o grupo controle (GC):

- Tonturas de qualquer etiologia;
- Histórico recente (inferior a 5 anos) de doenças vasculares, sejam periféricas, cerebrais ou cardiológicas;
- Diagnóstico de migrânea de acordo com *The international classification of headache disorders*;
- Contraindicação ou limitação à realização de qualquer um dos testes diagnósticos;
- Negar-se à assinatura do termo de consentimento informado.

O convite a cada sujeito que integrou o GC foi feito após a inclusão de um novo paciente no GE, com a finalidade de selecionar um voluntário a ele pareado. Assim, o GC foi constituído por 12 voluntários assintomáticos pareados ao grupo de estudo por sexo e idade.

MÉTODO

Todos os participantes foram inseridos no estudo pelo pesquisador principal. Após a adesão e a assinatura do termo de livre consentimento, todos os procedimentos foram agendados para a mesma semana. Previamente aos exames de imagem, todos os sujeitos foram submetidos a uma avaliação cardiogeriátrica. Foram então encaminhados para a PNPVB, AngioRM e Avaliação ultrassonográfica cervical com DTC. Cada um dos exames foi aplicado por um médico profissional especialista em sua respectiva área de atuação, cego para GE ou GC.

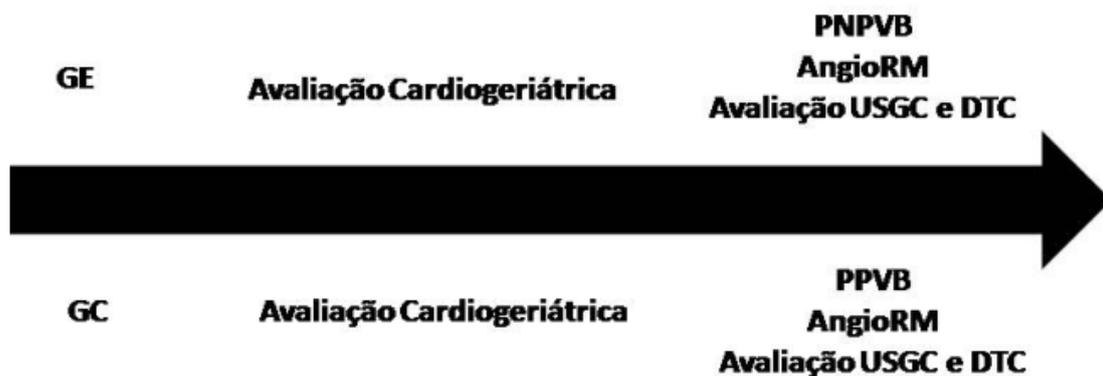


Figura 1 – Fluxograma das avaliações realizadas

GE: Grupo de estudo; GC: grupo controle; PNPVB: pesquisa do nistagmo de privação vestibular; AngioRM: angiorressonância magnética; USGC: ultrassonográfico cervical; DTC: *Doppler* transcraniano.

AVALIAÇÃO CARDIOGERIÁTRICA

Todos os participantes foram avaliados por um mesmo médico geriatra do ambulatório de Cardiologia Geriátrica do HC-FMUSP, seguindo o protocolo que consta no Anexo 3. Foram realizados exames clínico e cardiológico, aferida a pressão arterial em diferentes posições corpóreas, feita a ausculta cardíaca, a avaliação dos pulsos e o exame dos membros inferiores, além dos seguintes

testes sorológicos: hemograma, glicemia, hemoglobina glicosilada, lipidograma, ureia, creatinina, TSH, T4 livre, AST, ALT e bilirrubinas. Outros testes diagnósticos, como eletrocardiograma, Holter ou *Tilt test* foram solicitados em casos necessários para esclarecimento diagnóstico.

Na suspeição de doença cardiovascular descompensada, doença de base não controlada, ou hipotensão postural, o sujeito foi excluído da pesquisa, tanto do GE quanto do GC.

PESQUISA DO NISTAGMO DE PRIVAÇÃO VERTEBROBASILAR (PNPVB)

Para a realização da **PNPVB**, foi utilizada a videonistagmografia (ICS Chartr 200, Otometrics®). O teste é iniciado com o paciente em decúbito dorsal horizontal. Após a pesquisa e gravação de nistagmo espontâneo, o paciente é colocado de olhos fechados, em posição de Rose, com a cabeça rodada para a esquerda em aproximadamente 45°, conforme descrito por Caussé, 1978. Nessa posição, o fluxo da artéria vertebral contralateral chega a ser reduzido em 50%. O movimento ocular é gravado por 30 segundos e faz-se uma pausa na gravação, que é restabelecida após 3 minutos de seu início. O procedimento é repetido com a cabeça voltada para a direita. Um mesmo médico otoneurologista cego para o grupo do paciente (GE ou GC) aplicou a PNPVB em todos os participantes.

O resultado é considerado positivo se houver variação de 3 graus de velocidade angular em relação ao nistagmo espontâneo no momento em que a

gravação é retomada, isto é, aos 3 minutos de exame. Como resultado da PNPVB, foram consideradas variáveis qualitativas “positivo” (1) ou “negativo” (0).

ANGIORRESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A **AngioRM arterial intracraniana** foi realizada em equipamento de 1,5 Tesla de campo magnético, utilizando a sequência angiográfica tridimensional com técnica de influxo *time off light* (3D-TOF) no plano axial, sem uso de meio de contraste endovenoso. A área de aquisição estendeu-se desde o forame magno até o vértice craniano.

A **AngioRM arterial cervical** foi realizada em equipamento de 1,5 Tesla de campo magnético, utilizando a sequência angiográfica tridimensional em gradiente-eco (3D-GR) no plano coronal, com TR (tempo de repetição) e TE (tempo de eco) curtos. Durante o exame, foi infundida solução de 0,15mmol/kg de contraste endovenoso paramagnético (Gadólínio) por meio de bomba injetora, com velocidade de infusão de 2ml/seg, seguido de 20ml de soro fisiológico. A área de aquisição se estendeu desde o arco aórtico até a base do crânio. As imagens obtidas durante o início da infusão do meio de contraste endovenoso foram utilizadas para monitorar o melhor momento da injeção de contraste arterial para o início da aquisição.

Foram avaliadas as artérias carótidas internas direita e esquerda, a artéria basilar, e os segmentos V1, V2, V3 e V4 das artérias vertebrais direita e esquerda. A estenose de cada segmento foi graduada em: 1 (normal); 2 (redução da luz vascular menor que 50%); 3 (obstrução entre 50-69%); ou 4 (maior ou

igual a 70%). Quaisquer outras alterações vasculares ou variações anatômicas foram listadas.

As imagens foram analisadas por um mesmo médico radiologista, cego para o grupo ao qual o indivíduo pertencia. As análises foram feitas em estação de trabalho, utilizando as imagens originais da aquisição e reconstruções multiplanares, em renderização de volume (VR) e em projeção de intensidade máxima (MIP).

AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA CERVICAL E *DOPPLER* TRANSCRANIANO

Neste estudo, a avaliação ultrassonográfica foi realizada por exame **Duplex da região cervical** e por **DTC**. Dessa forma, tanto a anatomia das estruturas vasculares quanto as informações de dinâmica de fluxo puderam ser contempladas.

O **DTC** obedeceu à técnica estabelecida por Aaslid et al. (1982), tendo sido utilizado o equipamento EZ DOP/DWL-Compumedics® com transdutor de emissão pulsada de ondas a 2 MHz.

Através do DTC, o examinador, médico neurosonologista cego para o grupo de origem do sujeito examinado, avaliou as artérias cerebrais médias, artérias carótidas internas no segmento cervical e intracraniano (sifões carotídeos), artérias vertebrais no segmento extracraniano distal (V3) e intracraniano (V4), além da artéria basilar (AB). A avaliação foi feita por janelas temporais, orbitárias, submandibular e suboccipital.

Por meio da obtenção das velocidades sistólica e diastólica do espectro de fluxo obtido pelo DTC, foram automaticamente calculados pelo equipamento os valores das velocidades médias (VM) do fluxo sanguíneo, assim como os dos respectivos IPs. Enquanto o sinal do ultrassom era atenuado por dificuldades técnicas inerentes ao exame, os cálculos eram realizados manualmente, de acordo com as seguintes fórmulas:

$$VM = \frac{(VPS - VDF) + VDF}{3} \qquad IP = \frac{(VPS - VDF)}{VM}$$

Onde: VM = velocidade média do fluxo sanguíneo; VPS = velocidade de pico sistólico; VDF = velocidade diastólica final; e IP = índice de pulsatilidade.

Com o intuito de afastar qualquer estenose mais proximal (em artérias carótidas e/ou vertebrais) que interferisse no fluxo intracraniano, foi realizado o exame ultrassonográfico da região cervical com equipamento de **Duplex** Nanomaxx/SonoSite®, com transdutores de 8 a 15MHz. O paciente foi posicionado em decúbito dorsal, com a cabeça não flexionada e levemente voltada para o lado oposto ao examinado, sendo a avaliação das artérias carótidas, a seleção de profundidade, o pulso de repetição de frequência (PRF), os filtros e o pacote de medidas analisados automaticamente pelo próprio *software* do equipamento. O exame foi iniciado com o corte transversal da artéria carótida comum, a partir da fossa supraclavicular, e fez uma varredura em direção ao ângulo da mandíbula. Foram avaliadas possíveis placas e irregularidades desses vasos. Depois, examinou-se o bulbo carotídeo e as artérias carótidas interna e externa, tendo-se utilizado durante o exame da artéria

carótida interna com corte transversal o modo *Color flow* para detecção de estenoses. Posteriormente, a fim de detectar possíveis estenoses críticas e estudar a dinâmica do fluxo sanguíneo das artérias carótidas comuns, interna e externa, essas artérias foram inspecionadas em corte longitudinal pelos métodos ultrassonográfico e *Doppler* fluxométrico. A medida da espessura do complexo médio-intimal (*Intima-media thickness* – IMT) foi realizada por meio do corte longitudinal, partindo do ponto mais espesso do complexo na artéria carótida comum até 1cm antes do bulbo carotídeo. Após a análise, fez-se o estudo das artérias vertebrais em seu segmento cervical, colocando-se o transdutor em plano lateral para observar os processos transversos dos corpos vertebrais e inspecionando o vaso até sua origem na artéria subclávia. Todos os dados foram armazenados no disco rígido do equipamento e transcritos para o protocolo específico da pesquisa.

Foram consideradas as seguintes variáveis quantitativas contínuas: velocidades do pico sistólico (VPS), velocidade diastólica final (VPS e VDF) e IPs das artérias cerebrais médias direita e esquerda, artérias carótidas comuns direita e esquerda, artérias carótidas internas direita e esquerda, artérias vertebrais direita e esquerda e artéria basilar, além da mensuração do IMT das artérias carótidas comuns direita e esquerda.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos foram catalogados numa única ficha (Anexo 4), juntamente com a identificação de cada participante, seu grupo e seus dados clínicos.

PNPVB, AngioRM, Avaliação Ultrassonográfica Cervical e DTC tiveram suas respectivas variáveis avaliadas, conforme descrito anteriormente.

Para a análise de normalidade das variáveis do estudo, foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk. Para a comparação entre as variáveis de interesse entre os grupos, utilizou-se o teste de Mann-Whitney.

Para os testes de variáveis quantitativas contínuas, que, por isso, não produzem diretamente uma resposta se o indivíduo é “doente” ou “não doente”, foram elaboradas curvas ROC (*Receiver Operator Characteristic*), a fim de definir o ponto de corte (*cut off point*) dessas variáveis. A curva ROC é um gráfico da função da sensibilidade (ou verdadeiros positivos) pela taxa de falsos positivos (1-Especificidade) (Margotto, 2010). Como a sensibilidade e a especificidade de um método diagnóstico quantitativo são características antagônicas, é muito difícil aumentar as duas ao mesmo tempo. Dessa forma, procura-se na curva ROC qual o ponto de equilíbrio em que se pode obter a melhor sensibilidade com a maior especificidade, o qual será considerado o ponto de corte. Outra ferramenta útil na interpretação das curvas ROC é a análise da área sob a curva, a qual, quanto maior, maior será a exatidão do método (Margotto, 2010). E quanto mais próxima for a curva do canto superior esquerdo do diagrama, melhor será a aplicação do método, pois isso nos permite comparar métodos e curvas entre si.

Nos testes de hipótese, o nível de significância utilizado foi de 5% ($p < 0,05$), conforme preconizado para estudos biológicos.

5 Resultados

5 RESULTADOS

O GE foi formado de doze pacientes que preencheram todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão, sendo 4 do sexo masculino e 8 do feminino, com média de idade de 72,66 e mediana de 70,50 anos, com desvio padrão de 8,35.

De forma semelhante, o grupo controle foi composto a partir de voluntários que preencheram os critérios de inclusão e não apresentaram nenhum item excludente, totalizando doze indivíduos com sexo e idade idênticos ao grupo de estudo.

QUANTO À NORMALIDADE

Considerando o teste de normalidade de Shapiro-Wilk, a verificação de normalidade para as variáveis do estudo está expressa na Tabela 1. Como a maioria das variáveis foi significativa, ou seja, não adere à normalidade e há poucos casos nos grupos (12 em cada), assumiu-se a não normalidade e aplicou-se o teste não paramétrico.

Tabela 1 – Teste de normalidade para as variáveis do estudo (Shapiro-Wilk)

| | Shapiro-Wilk | | |
|---|--------------|----|-------|
| | Statistic | DF | Sig. |
| DTC – artéria cerebral média esquerda (sístole) | 0,930 | 24 | 0,098 |
| DTC – artéria cerebral média esquerda (diástole) | 0,933 | 24 | 0,115 |
| DTC – artéria cerebral média esquerda (IP) | 0,797 | 24 | 0,000 |
| DTC – artéria cerebral média direita (sístole) | 0,930 | 24 | 0,096 |
| DTC – artéria cerebral média direita (diástole) | 0,870 | 24 | 0,005 |
| DTC – artéria cerebral média direita (IP) | 0,806 | 24 | 0,000 |

(continua)

(continuação)

| | Shapiro-Wilk | | |
|--|--------------|---------------|-------|
| | Statistic | DF | Sig. |
| DTC – artéria basilar (sístole) | 0,784 | 24 | 0,000 |
| DTC – artéria basilar (diástole) | 0,675 | 24 | 0,000 |
| DTC – artéria basilar (IP) | 0,874 | 24 | 0,006 |
| Duplex – artéria carótida comum esquerda (sístole) | 0,941 | 24 | 0,168 |
| Duplex – artéria carótida comum esquerda (diástole) | 0,954 | 24 | 0,325 |
| Duplex – artéria carótida interna esquerda (sístole) | 0,927 | 24 | 0,083 |
| Duplex – artéria carótida interna esquerda (diástole) | 0,916 | 24 | 0,047 |
| Duplex – artéria vertebral esquerda (sístole) | 0,890 | 24 | 0,013 |
| Duplex – artéria vertebral esquerda (diástole) | 0,916 | 24 | 0,047 |
| Duplex – artéria carótida comum direita (sístole) | 0,941 | 24 | 0,171 |
| Duplex – artéria carótida comum direita (diástole) | 0,929 | 24 | 0,092 |
| Duplex – artéria carótida interna direita (sístole) | 0,967 | 24 | 0,586 |
| Duplex – artéria carótida interna direita (diástole) | 0,971 | 24 | 0,697 |
| Duplex – artéria vertebral direita (sístole) | 0,790 | 24 | 0,000 |
| Duplex – artéria vertebral direita (diástole) | 0,945 | 24 | 0,211 |
| Duplex – IMT carótida comum esquerda | 0,887 | 24 | 0,011 |
| Duplex – IMT carótida comum direita | 0,905 | 24 | 0,027 |
| PNPVB | 0,316 | 24 | 0,000 |
| AngioRM – artéria carótida interna direita | 0,316 | 24 | 0,000 |
| AngioRM – artéria carótida interna esquerda | 0,316 | 24 | 0,000 |
| AngioRM – artéria basilar | | Não Aplicável | |
| AngioRM – artéria vertebral direita segmento V1 | 0,528 | 24 | 0,000 |
| AngioRM – artéria vertebral direita segmento V2 | 0,209 | 24 | 0,000 |
| AngioRM – artéria vertebral direita segmento V3 | 0,294 | 24 | 0,000 |
| AngioRM – artéria vertebral direita segmento V5 | 0,294 | 24 | 0,000 |
| AngioRM – artéria vertebral esquerda segmento V | 0,324 | 24 | 0,000 |
| AngioRM – artéria vertebral esquerda segmento V2 | 0,209 | 24 | 0,000 |
| AngioRM – artéria vertebral esquerda segmento V3 | | Não Aplicável | |
| AngioRM – artéria vertebral esquerda segmento V4 | 0,316 | 24 | 0,000 |

(conclusão)

DTC: *Doppler* transcraniano; **Duplex:** ultrassonografia duplex da região cervical; **IP:** índice de pulsatilidade; **IMT:** *Intima-media thickness*; **PNPVB:** pesquisa do nistagmo de privação vertebrobasilar; **AngioRM:** Angiorressonância magnética.

Obs.: A variável “AngioRM – artéria vertebral esquerda segmento V3” e “AngioRM – artéria basilar” foram “Não aplicável” porque todos os resultados tiveram valor 1 e 0, respectivamente.

COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS

Utilizou-se o método de Mann-Whitney para a comparação entre os grupos (GE e GC) quanto às variáveis de interesse, neste caso, referente aos resultados obtidos da PNPVB, da AngioRM e da avaliação ultrassonográfica com DTC, conforme demonstrado na Tabela 2.

Não foram detectadas diferenças entre os grupos na PNPVB, nem na AngioRM (vide o valor de p para cada sub-variável na Tabela 2). Já na avaliação ultrassonográfica, especificamente no DTC, foram detectadas diferenças significantes em cinco variáveis: **o IP das artérias cerebrais médias esquerda e direita, o IP da artéria basilar, a velocidade do pulso sistólico da artéria cerebral média direita e a velocidade do pulso diastólico da artéria basilar** (esta foi maior no grupo controle do que no grupo de estudo).

Tabela 2 – Comparação entre grupo estudo e grupo controle para os resultados da Avaliação Ultrassonográfica e Doppler transcraniano, Pesquisa de Nistagmo de Privação Vertebrobasilar e Angiorressonância Magnética.

| | | Grupo | | Teste de Mann-Whitney (p) | Resultado |
|---|---------------|--------|----------|---------------------------|-------------------|
| | | Estudo | Controle | | |
| DTC – artéria cerebral média esquerda (sístole) | Média | 85,3 | 71,3 | 0,114 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 87,0 | 73,5 | | |
| | Desvio-padrão | 15,1 | 24,0 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| DTC – artéria cerebral média esquerda (diástole) | Média | 41,6 | 30,0 | 0,160 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 41,5 | 30,0 | | |
| | Desvio-padrão | 17,2 | 12,2 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| DTC – artéria cerebral média esquerda (IP) | Média | 1,10 | 0,82 | 0,005* | Estudo > Controle |
| | Mediana | 1,08 | 0,82 | | |
| | Desvio-padrão | 0,26 | 0,05 | | |
| | N | 12 | 12 | | |

(continua)

(continuação)

| | | Grupo | | Teste de Mann-Whitney (p) | Resultado |
|--|---------------|--------|----------|---------------------------|-------------------|
| | | Estudo | Controle | | |
| DTC – artéria cerebral média direita (sístole) | Média | 89,3 | 71,6 | 0,012* | Estudo > Controle |
| | Mediana | 89,5 | 71,8 | | |
| | Desvio-padrão | 13,5 | 22,8 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| DTC – artéria cerebral média direita (diástole) | Média | 34,2 | 39,5 | 0,319 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 34,5 | 39,5 | | |
| | Desvio-padrão | 10,2 | 19,9 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| DTC – artéria cerebral média direita (IP) | Média | 1,1 | 0,9 | 0,010* | Estudo > Controle |
| | Mediana | 1,1 | 0,8 | | |
| | Desvio-padrão | 0,3 | 0,1 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| DTC – artéria basilar (sístole) | Média | 59,9 | 62,8 | 0,977 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 59,5 | 60,0 | | |
| | Desvio-padrão | 13,2 | 21,8 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| DTC – artéria basilar (diástole) | Média | 22,2 | 33,6 | 0,028* | Estudo < Controle |
| | Mediana | 22,0 | 29,0 | | |
| | Desvio-padrão | 6,5 | 19,5 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| DTC – artéria basilar (IP) | Média | 1,32 | 0,87 | <0,001* | Estudo > Controle |
| | Mediana | 1,29 | 0,84 | | |
| | Desvio-padrão | 0,30 | 0,16 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| Duplex – artéria carótida comum esquerda (sístole) | Média | 63,7 | 68,0 | 0,671 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 61,0 | 69,5 | | |
| | Desvio-padrão | 11,4 | 14,3 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| Duplex – artéria carótida comum esquerda (diástole) | Média | 17,2 | 20,2 | 0,198 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 16,2 | 20,2 | | |
| | Desvio-padrão | 6,7 | 5,6 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| Duplex – artéria carótida interna esquerda (sístole) | Média | 52,9 | 51,9 | 0,443 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 52,3 | 49,7 | | |
| | Desvio-padrão | 11,4 | 17,9 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| Duplex – artéria carótida interna esquerda (diástole) | Média | 17,6 | 20,4 | 0,266 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 17,2 | 19,6 | | |
| | Desvio-padrão | 4,5 | 6,5 | | |
| | N | 12 | 12 | | |

(continua)

(continuação)

| | | Grupo | | Teste de Mann-Whitney (p) | Resultado |
|---|---------------|--------|----------|---------------------------|-------------------|
| | | Estudo | Controle | | |
| Duplex – artéria vertebral esquerda (sístole) | Média | 52,4 | 43,7 | 0,160 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 49,5 | 38,4 | | |
| | Desvio-padrão | 17,0 | 14,3 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| Duplex – artéria vertebral esquerda (diástole) | Média | 15,7 | 13,2 | 0,060 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 15,0 | 11,7 | | |
| | Desvio-padrão | 4,3 | 6,3 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| Duplex – artéria carótida comum direita (sístole) | Média | 65,6 | 64,6 | 0,932 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 65,3 | 66,1 | | |
| | Desvio-padrão | 11,2 | 12,3 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| Duplex – artéria carótida comum direita (diástole) | Média | 19,6 | 18,2 | 0,347 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 18,8 | 18,2 | | |
| | Desvio-padrão | 5,8 | 2,7 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| Duplex – artéria carótida interna direita (sístole) | Média | 62,8 | 52,9 | 0,198 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 64,3 | 48,7 | | |
| | Desvio-padrão | 15,5 | 19,0 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| Duplex – artéria carótida interna direita (diástole) | Média | 18,4 | 19,9 | 0,478 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 18,1 | 19,7 | | |
| | Desvio-padrão | 5,6 | 5,5 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| Duplex – artéria vertebral direita (sístole) | Média | 48,0 | 39,3 | 0,347 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 47,1 | 38,9 | | |
| | Desvio-padrão | 18,3 | 7,7 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| Duplex – artéria vertebral direita (diástole) | Média | 12,5 | 12,6 | 0,977 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 12,5 | 12,4 | | |
| | Desvio-padrão | 5,1 | 4,3 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| Duplex – IMT carótida interna esquerda | Média | 0,07 | 0,09 | 0,101 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 0,07 | 0,08 | | |
| | Desvio-padrão | 0,02 | 0,02 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| Duplex – IMT carótida interna direita | Média | 0,07 | 0,07 | 0,799 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 0,07 | 0,07 | | |
| | Desvio-padrão | 0,02 | 0,01 | | |
| | N | 12 | 12 | | |

(continua)

(continuação)

| | | Grupo | | Teste de Mann-Whitney (p) | Resultado |
|---|---------------|--------|----------|---------------------------|-------------------|
| | | Estudo | Controle | | |
| PNPVB | Média | 0,08 | 0,08 | 1,000 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 0,00 | 0,00 | | |
| | Desvio-padrão | 0,29 | 0,29 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| AngioRM – artéria carótida interna direita | Média | 1,08 | 1,08 | 1,000 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 1,00 | 1,00 | | |
| | Desvio-padrão | 0,29 | 0,29 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| AngioRM – artéria carótida interna esquerda | Média | 1,17 | 1,08 | 0,977 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 1,00 | 1,00 | | |
| | Desvio-padrão | 0,58 | 0,29 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| AngioRM – artéria basilar | Média | 0,00 | 0,00 | “1,000”*** | Estudo = Controle |
| | Mediana | 0,00 | 0,00 | | |
| | Desvio-padrão | 0,00 | 0,00 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| AngioRM – artéria vertebral direita segmento V1 | Média | 1,58 | 1,17 | 0,630 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 1,00 | 1,00 | | |
| | Desvio-padrão | 1,08 | 0,39 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| AngioRM – artéria vertebral direita segmento V2 | Média | 1,25 | 1,00 | 0,755 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 1,00 | 1,00 | | |
| | Desvio-padrão | 0,87 | 0,00 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| AngioRM – artéria vertebral direita segmento V3 | Média | 1,25 | 1,08 | 0,977 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 1,00 | 1,00 | | |
| | Desvio-padrão | 0,87 | 0,29 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| AngioRM – artéria vertebral direita segmento V4 | Média | 1,33 | 1,00 | 0,514 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 1,00 | 1,00 | | |
| | Desvio-padrão | 0,89 | 0,00 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| AngioRM – artéria vertebral esquerda segmento V1 | Média | 1,33 | 1,25 | 0,977 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 1,00 | 1,00 | | |
| | Desvio-padrão | 1,15 | 0,87 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| AngioRM – artéria vertebral esquerda segmento V2 | Média | 1,17 | 1,00 | 0,755 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 1,00 | 1,00 | | |
| | Desvio-padrão | 0,58 | 0,00 | | |
| | N | 12 | 12 | | |

(continua)

(continuação)

| | | Grupo | | Teste de Mann-Whitney (p) | Resultado |
|--|---------------|--------|----------|---------------------------|-------------------|
| | | Estudo | Controle | | |
| AngioRM – artéria vertebral esquerda segmento V3 | Média | 1,00 | 1,00 | 1,000 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 1,00 | 1,00 | | |
| | Desvio-padrão | 0,00 | 0,00 | | |
| | N | 12 | 12 | | |
| AngioRM – artéria vertebral esquerda segmento V4 | Média | 1,25 | 1,25 | 1,000 | Estudo = Controle |
| | Mediana | 1,00 | 1,00 | | |
| | Desvio-padrão | 0,87 | 0,87 | | |
| | N | 12 | 12 | | |

(conclusão)

DTC: Doppler transcraniano; **Duplex:** ultrassonografia-duplex da região cervical; **IP:** índice de pulsatilidade; **IMT:** *Intima-media thickness*; **PNPVB:** pesquisa do nistagmo de privação vertebrobasilar; **AngioRM:** Angiorressonância magnética.

**Observação: estatisticamente, não é possível aplicar o teste, pois a variável foi igual a zero (0) em todos os indivíduos. Mas, de qualquer forma, os dois grupos são obviamente iguais.

Ressalta-se que a AngioRM evidenciou sinais de microangiopatia de graus variados em indivíduos dos dois grupos. Além disso, um indivíduo do GE (8,33%) apresentava persistência bilateral do padrão fetal das artérias comunicantes posteriores.

CURVA ROC E ANÁLISE DIAGNÓSTICA DAS VARIÁVEIS SIGNIFICANTES

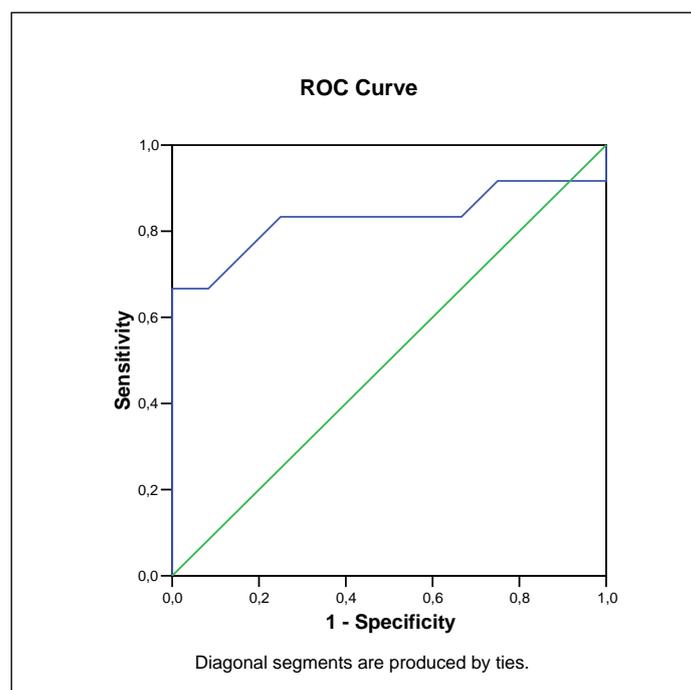
1. IP da artéria cerebral média esquerda

Para a determinação do ponto de corte para medida do IP da artéria cerebral média esquerda no DTC, fez-se o cálculo da curva ROC procurando discriminar Estudo (Alterado) de Controle (Normal), o que consta na Tabela 3. A representação gráfica dessa curva ROC está no Gráfico 1.

Tabela 3 – Cálculo da curva ROC para o IP da artéria cerebral média esquerda pelo *Doppler* transcraniano

| Positivo se maior ou igual a | Sensibilidade | Especificidade |
|------------------------------|---------------|----------------|
| -0,2600 | 1,000 | 0,000 |
| 0,7450 | 0,917 | 0,000 |
| 0,7600 | 0,917 | 0,167 |
| 0,7800 | 0,917 | 0,250 |
| 0,7950 | 0,833 | 0,333 |
| 0,8050 | 0,833 | 0,417 |
| 0,8150 | 0,833 | 0,500 |
| 0,8250 | 0,833 | 0,583 |
| 0,8350 | 0,833 | 0,667 |
| 0,8500 | 0,833 | 0,750 |
| 0,8700 | 0,750 | 0,833 |
| 0,9050 | 0,667 | 0,917 |
| 0,9650 | 0,667 | 1,000 |
| 1,0300 | 0,583 | 1,000 |
| 1,0750 | 0,500 | 1,000 |
| 1,0950 | 0,417 | 1,000 |
| 1,1600 | 0,333 | 1,000 |
| 1,3350 | 0,250 | 1,000 |
| 1,4550 | 0,167 | 1,000 |
| 1,4800 | 0,083 | 1,000 |
| 2,5000 | 0,000 | 1,000 |

Gráfico 1 – Representação da curva ROC para IP da artéria cerebral média esquerda pelo *Doppler* transcraniano



A análise diagnóstica com o ponto de corte de 0,85 é a que segue na Tabela 4.

Tabela 4 – Análise diagnóstica do IP da artéria cerebral média esquerda pelo *Doppler* transcraniano

| Diagnóstico | Grupo Ouro | | |
|---------------------------|------------|-----------|-----------|
| | Alterado | Normal | Total |
| $\geq 0,85$ | 10 | 3 | 13 |
| $< 0,85$ | 2 | 9 | 11 |
| Total | 12 | 12 | 24 |
| Taxa de prevalência: | | 0,5000 | a+c/N |
| Taxa de falsos negativos: | | 0,1667 | c/a+c |
| Taxa de falsos positivos: | | 0,2500 | b/b+d |
| Sensibilidade: (s) | | 0,8333 | a/a+c |
| Especificidade: (e) | | 0,7500 | d/b+d |
| Valor preditivo positivo: | | 0,7692 | a/a+b |
| Valor preditivo negativo: | | 0,8182 | d/c+d |

| Diagnóstico | Grupo Ouro | | |
|--------------|------------|------------|----------|
| | Alterado | Normal | Total |
| $\geq 0,85$ | A | B | a+b |
| $< 0,85$ | C | D | c+d |
| Total | a+c | b+d | N |

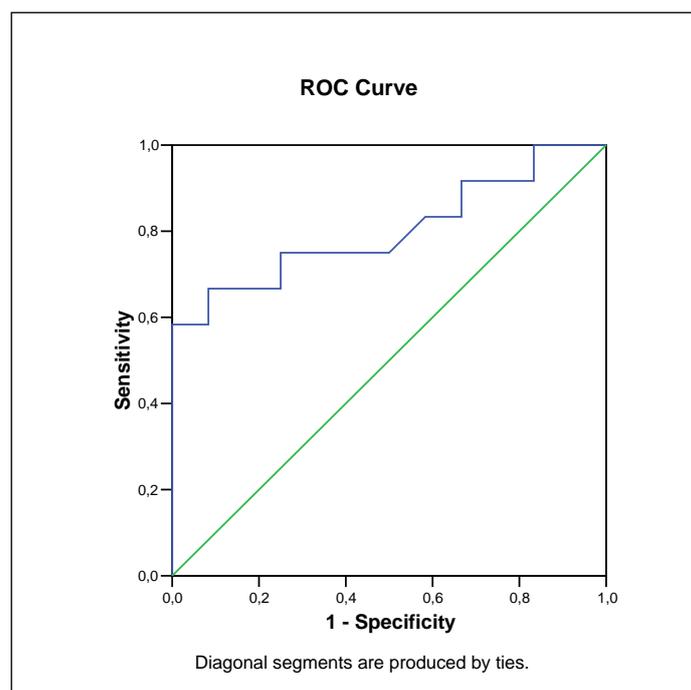
2. IP da Artéria Cerebral Média Direita

Para a determinação do ponto de corte para medida do IP da artéria cerebral média direita, pelo DTC, tendo como discriminante os grupos de estudo, fez-se o cálculo da curva ROC, procurando discriminar Estudo (Alterado) de Controle (Normal), conforme a Tabela 5. A representação gráfica dessa curva está no Gráfico 2.

Tabela 5 – Cálculo da curva ROC para o IP da artéria cerebral média direita pelo Doppler transcraniano

| Positivo se maior ou igual a | Sensibilidade | Especificidade |
|------------------------------|---------------|----------------|
| -0,2600 | 1,000 | 0,000 |
| 0,7450 | 1,000 | 0,083 |
| 0,7650 | 1,000 | 0,167 |
| 0,7850 | 0,917 | 0,167 |
| 0,8000 | 0,917 | 0,333 |
| 0,8150 | 0,833 | 0,333 |
| 0,8300 | 0,833 | 0,417 |
| 0,8450 | 0,750 | 0,500 |
| 0,8550 | 0,750 | 0,667 |
| 0,8800 | 0,750 | 0,750 |
| 0,9200 | 0,667 | 0,750 |
| 0,9700 | 0,667 | 0,833 |
| 1,0150 | 0,667 | 0,917 |
| 1,0350 | 0,583 | 0,917 |
| 1,0550 | 0,583 | 1,000 |
| 1,1000 | 0,500 | 1,000 |
| 1,1350 | 0,417 | 1,000 |
| 1,3100 | 0,250 | 1,000 |
| 1,5250 | 0,167 | 1,000 |
| 1,6550 | 0,083 | 1,000 |
| 2,7400 | 0,000 | 1,000 |

Gráfico 2 – Representação da curva ROC para IP da artéria cerebral média direita pelo Doppler transcraniano



A análise diagnóstica com o ponto de corte de 0,88 é a que segue na Tabela 6.

Tabela 6 – Análise diagnóstica do IP da artéria cerebral média direita pelo *Doppler* transcraniano

| Diagnóstico | Grupo Ouro | | |
|---------------------------|------------|-----------|-----------|
| | Alterado | Normal | Total |
| $\geq 0,88$ | 9 | 3 | 12 |
| $< 0,88$ | 3 | 9 | 12 |
| Total | 12 | 12 | 24 |
| Taxa de prevalência: | | 0,5000 | a+c/N |
| Taxa de falsos negativos: | | 0,2500 | c/a+c |
| Taxa de falsos positivos: | | 0,2500 | b/b+d |
| Sensibilidade: (s) | | 0,7500 | a/a+c |
| Especificidade: (e) | | 0,7500 | d/b+d |
| Valor preditivo positivo: | | 0,7500 | a/a+b |
| Valor preditivo negativo: | | 0,7500 | d/c+d |

| Diagnóstico | Grupo Ouro | | |
|--------------|------------|------------|----------|
| | Alterado | Normal | Total |
| $\geq 0,88$ | A | B | a+b |
| $< 0,88$ | C | D | c+d |
| Total | a+c | b+d | N |

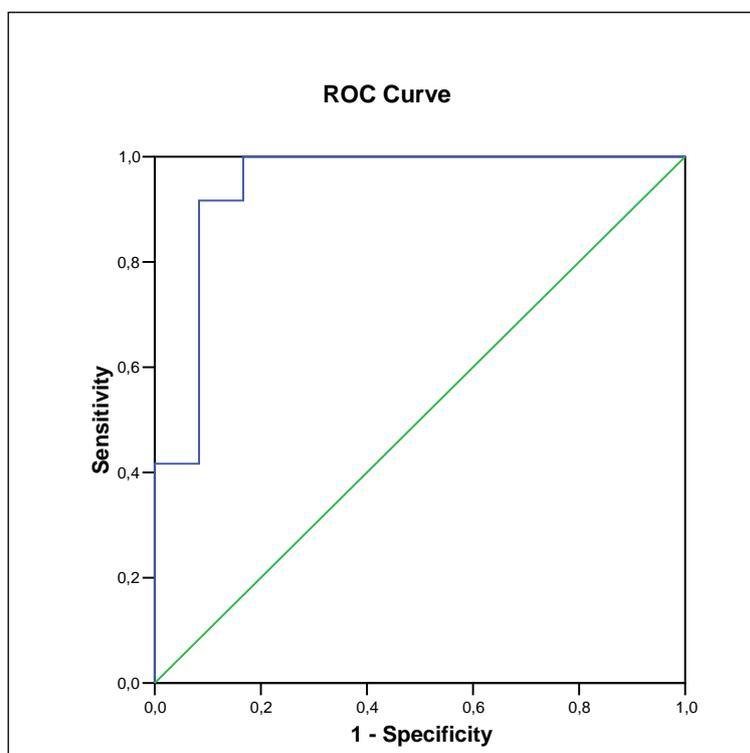
3. IP da artéria basilar

Para a determinação do ponto de corte para medida do IP da artéria basilar, pelo DTC, tendo como discriminante os grupos de estudo, fez-se o cálculo da curva ROC procurando discriminar Estudo (Alterado) de Controle (Normal), conforme a Tabela 7. A representação gráfica dessa curva está no Gráfico 3.

Tabela 7 – Cálculo da curva ROC para o IP da artéria basilar pelo *Doppler* transcraniano

| Positivo se maior ou igual a | Sensibilidade | Especificidade |
|------------------------------|---------------|----------------|
| -0,2500 | 1,000 | 0,000 |
| 0,7600 | 1,000 | 0,083 |
| 0,7900 | 1,000 | 0,250 |
| 0,8150 | 1,000 | 0,333 |
| 0,8300 | 1,000 | 0,417 |
| 0,8550 | 1,000 | 0,750 |
| 0,8750 | 1,000 | 0,833 |
| 0,9400 | 0,917 | 0,833 |
| 1,0100 | 0,917 | 0,917 |
| 1,0450 | 0,833 | 0,917 |
| 1,1000 | 0,750 | 0,917 |
| 1,1700 | 0,667 | 0,917 |
| 1,2400 | 0,583 | 0,917 |
| 1,2850 | 0,500 | 0,917 |
| 1,3150 | 0,417 | 0,917 |
| 1,3650 | 0,417 | 1,000 |
| 1,4200 | 0,250 | 1,000 |
| 1,5600 | 0,167 | 1,000 |
| 1,8400 | 0,083 | 1,000 |
| 3,0000 | 0,000 | 1,000 |

Gráfico 3 – Representação da curva ROC para IP da artéria basilar pelo *Doppler* transcraniano



Análise diagnóstica com o ponto de corte de 1,01 é a que segue na Tabela 8.

Tabela 8 – Análise diagnóstica do IP da artéria basilar pelo *Doppler* transcraniano

| Diagnóstico | Grupo Ouro | | |
|---------------------------|------------|-----------|-----------|
| | Alterado | Normal | Total |
| $\geq 1,01$ | 11 | 1 | 12 |
| $< 1,01$ | 1 | 11 | 12 |
| Total | 12 | 12 | 24 |
| Taxa de prevalência: | | 0,5000 | a+c/N |
| Taxa de falsos negativos: | | 0,0833 | c/a+c |
| Taxa de falsos positivos: | | 0,0833 | b/b+d |
| Sensibilidade: (s) | | 0,9167 | a/a+c |
| Especificidade: (e) | | 0,9167 | d/b+d |
| Valor preditivo positivo: | | 0,9167 | a/a+b |
| Valor preditivo negativo: | | 0,9167 | d/c+d |

| Diagnóstico | Grupo Ouro | | |
|--------------|------------|------------|----------|
| | Alterado | Normal | Total |
| $\geq 1,01$ | A | B | a+b |
| $< 1,01$ | C | D | c+d |
| Total | a+c | b+d | N |

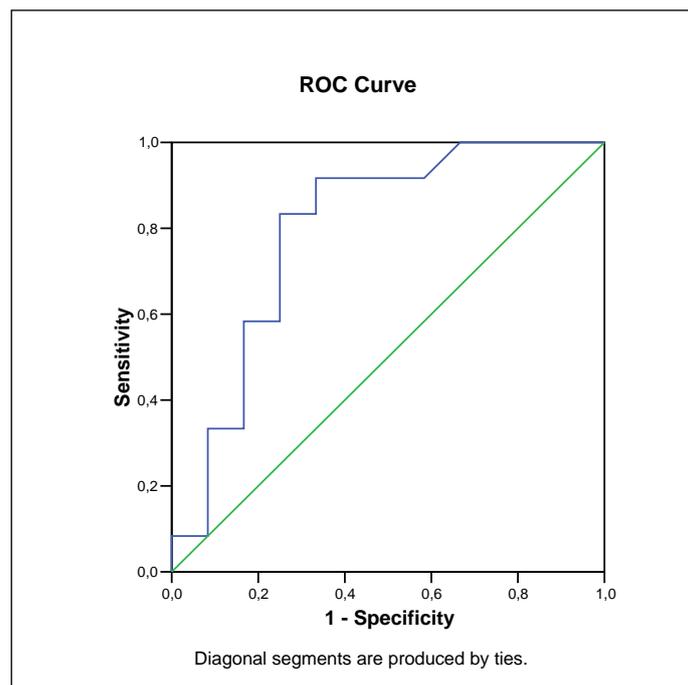
4. Velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média direita

Para a determinação do ponto de corte para medida da Velocidade do pulso sistólico da artéria cerebral média direita, pelo DTC, tendo como discriminante os grupos de estudo, fez-se o cálculo da curva ROC procurando discriminar Estudo (Alterado) de Controle (Normal), conforme a Tabela 9. A representação gráfica dessa curva está no Gráfico 4.

Tabela 9 – Cálculo da curva ROC para a Velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média direita pelo *Doppler* transcraniano

| Positivo se maior ou igual a | Sensibilidade | Especificidade |
|------------------------------|---------------|----------------|
| 18,00 | 1,000 | 0,000 |
| 37,50 | 1,000 | 0,083 |
| 58,50 | 1,000 | 0,167 |
| 64,50 | 1,000 | 0,250 |
| 69,50 | 1,000 | 0,333 |
| 71,25 | 0,917 | 0,417 |
| 71,75 | 0,917 | 0,500 |
| 73,00 | 0,917 | 0,667 |
| 74,50 | 0,833 | 0,667 |
| 76,00 | 0,833 | 0,750 |
| 78,50 | 0,750 | 0,750 |
| 82,50 | 0,667 | 0,750 |
| 85,50 | 0,583 | 0,750 |
| 87,50 | 0,583 | 0,833 |
| 89,50 | 0,500 | 0,833 |
| 90,50 | 0,417 | 0,833 |
| 91,50 | 0,333 | 0,833 |
| 92,50 | 0,333 | 0,917 |
| 96,50 | 0,250 | 0,917 |
| 102,00 | 0,167 | 0,917 |
| 110,00 | 0,083 | 0,917 |
| 117,00 | 0,083 | 1,000 |
| 119,00 | 0,000 | 1,000 |

Gráfico 4 – Representação da curva ROC para a Velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média direita pelo *Doppler* transcraniano



A análise diagnóstica com o ponto de corte de 76 é a que segue na Tabela 10.

Tabela 10 – Análise diagnóstica da Velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média direita pelo *Doppler* transcraniano

| Diagnóstico | Grupo Ouro | | |
|---------------------------|------------|-----------|-----------|
| | Alterado | Normal | Total |
| ≥ 76 | 10 | 3 | 13 |
| < 76 | 2 | 9 | 11 |
| Total | 12 | 12 | 24 |
| Taxa de prevalência: | | 0,5000 | a+c/N |
| Taxa de falsos negativos: | | 0,1667 | c/a+c |
| Taxa de falsos positivos: | | 0,2500 | b/b+d |
| Sensibilidade: (s) | | 0,8333 | a/a+c |
| Especificidade: (e) | | 0,7500 | d/b+d |
| Valor preditivo positivo: | | 0,7692 | a/a+b |
| Valor preditivo negativo: | | 0,8182 | d/c+d |

| Diagnóstico | Grupo Ouro | | |
|--------------|------------|------------|----------|
| | Alterado | Normal | Total |
| ≥ 76 | A | B | a+b |
| < 76 | C | D | c+d |
| Total | a+c | b+d | N |

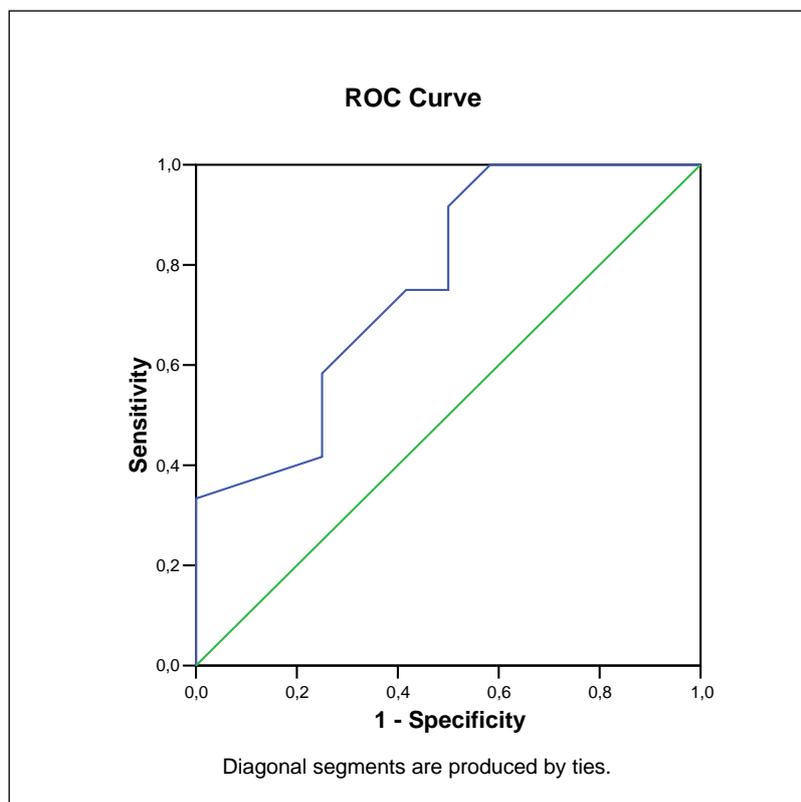
5. Velocidade diastólica final da artéria basilar

Para a determinação do ponto de corte para medida da Velocidade diastólica final da artéria basilar pelo DTC, tendo como discriminante os grupos de estudo, fez-se o cálculo da curva ROC procurando discriminar Estudo (Alterado) de Controle (Normal), conforme a Tabela 11. A representação gráfica dessa curva está no Gráfico 5.

Tabela 11 – Cálculo da curva ROC para a Velocidade diastólica final da artéria basilar pelo *Doppler* transcraniano

| Positivo se menor ou igual a | Sensibilidade | Especificidade |
|------------------------------|---------------|----------------|
| 11,00 | 0,000 | 1,000 |
| 13,50 | 0,083 | 1,000 |
| 15,50 | 0,167 | 1,000 |
| 17,00 | 0,250 | 1,000 |
| 19,00 | 0,333 | 1,000 |
| 21,00 | 0,417 | 0,750 |
| 22,50 | 0,583 | 0,750 |
| 24,00 | 0,667 | 0,667 |
| 25,50 | 0,750 | 0,583 |
| 28,00 | 0,750 | 0,500 |
| 30,50 | 0,833 | 0,500 |
| 31,50 | 0,917 | 0,500 |
| 32,50 | 1,000 | 0,417 |
| 33,50 | 1,000 | 0,250 |
| 40,50 | 1,000 | 0,167 |
| 68,50 | 1,000 | 0,083 |
| 91,00 | 1,000 | 0,000 |

Gráfico 5 – Representação da curva ROC para a Velocidade diastólica final da artéria basilar pelo *Doppler* transcraniano



A análise diagnóstica com o ponto de corte de 24 é a que segue na Tabela 12.

Tabela 12 – Análise Diagnóstica da Velocidade diastólica final da artéria basilar pelo *Doppler* transcraniano

| Diagnóstico | Grupo Ouro | | |
|---------------------------|------------|-----------|-----------|
| | Alterado | Normal | Total |
| <=24 | 8 | 4 | 12 |
| >24 | 4 | 8 | 12 |
| Total | 12 | 12 | 24 |
| Taxa de prevalência: | | 0,5000 | a+c/N |
| Taxa de falsos negativos: | | 0,3333 | c/a+c |
| Taxa de falsos positivos: | | 0,3333 | b/b+d |
| Sensibilidade: (s) | | 0,6667 | a/a+c |
| Especificidade: (e) | | 0,6667 | d/b+d |
| Valor preditivo positivo: | | 0,6667 | a/a+b |
| Valor preditivo negativo: | | 0,6667 | d/c+d |

| Diagnóstico | Grupo Ouro | | |
|--------------|------------|------------|----------|
| | Alterado | Normal | Total |
| <=24 | A | B | a+b |
| >24 | C | D | c+d |
| Total | a+c | b+d | N |

O ponto de corte, a sensibilidade e a especificidade para cada uma das variáveis do DTC que se mostraram com diferença estatística significativa entre GE e GC estão compilados na tabela 13.

Tabela 13 – Pontos de corte, sensibilidade e especificidade no DTC para as variáveis significativas

| Variável do DTC | Ponto de Corte | Sensibilidade | Especificidade |
|-------------------|----------------|---------------|----------------|
| IP da a. Basilar | 1,01 | 0,91 | 0,91 |
| VDF da a. Basilar | 24 | 0,66 | 0,66 |
| IP da ACM D | 0,88 | 0,75 | 0,75 |
| IP da ACM E | 0,85 | 0,83 | 0,75 |
| VPS da ACMD | 76 | 0,83 | 0,75 |

DTC = *Doppler* transcraniano; IP = índice de pulsatilidade; VDF = velocidade diastólica final; ACM D = artéria cerebral média direita; ACM E = artéria cerebral média esquerda; VPS = velocidade do pico sistólico.

Considerando-se o IP da artéria basilar, foi feito o cálculo de poder estatístico para amostra de 12 sujeitos em cada grupo. O resultado foi >95% (http://www.lee.dante.br/pesquisa/amostragem/qua_2_medias.html), conforme indicado da tabela 14. Define-se por poder do teste (1-b) a probabilidade de rejeitar a hipótese nula quando ela é falsa (Guimarães, 2008).

Tabela 14 – Poder estatístico da variável DTC-IP artéria basilar, em função do tamanho da amostra e nível de significância

| Nível de significância | Poder do teste | Tamanho da amostra p/ grupo |
|------------------------|----------------|--------------------------------|
| 5% | 65% | 4 |
| 5% | 70% | 4 |
| 5% | 75% | 5 |
| 5% | 85% | 6 |
| 5% | 90% | 8 |
| 5% | 95% | 10 |
| 0,1% | 80% | 14 |
| 1% | 80% | 9 |
| 10% | 80% | 4 |

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

A comprovação diagnóstica da IVB não é uma tarefa fácil. Por definição, a IVB compreende fenômenos isquêmicos transitórios da circulação cerebral posterior (NINDS, 1990), sem sequelas permanentes ou alterações perceptíveis nos exames de imagem durante ou após o acidente isquêmico. A importância do diagnóstico reside no fato de que todo AIT é um evento precursor de um AVC, cuja letalidade chega a 26% (Kasner, Moss, 2010) e 20% dos AITs cerebrais ocorrem no território vertebrobasilar (Savitz, Caplan, 2005; Khan et al., 2007). Segundo a OMS, a incidência e a mortalidade por AVC sofrem influência direta da idade, sendo esperado para o ano de 2025 um aumento de 300% na população idosa na América Latina, situação que poderá ocasionar elevação do número de óbitos por AVC três vezes maior que o atual (Cabral et al., 1997). Entre os anos de 2005 e 2015, a população com mais de 60 anos no Brasil cresceu em velocidade superior à média mundial e passou de 9,8% para 14,3% (Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira: 2015 – IBGE). Assim, a necessidade de pesquisas que invistam no diagnóstico precoce da IVB é urgente, a fim de impedir que números tão alarmantes venham a se tornar uma realidade.

A evolução da IVB para um AVC é uma realidade. Recentemente, Halmagyi (2017) publicou um caso clínico de um paciente portador de IVB cuja única sintomatologia era a tontura, e acabou tendo um AVC de cerebelo. Sabemos que nosso desenho de estudo foi transversal, e por isso, não nos cabe discorrer sobre a evolução dos indivíduos que compuseram o GC nos resultados, mas a

título de informação, três deles também evoluíram com AVCs, sendo que um indivíduo foi a óbito. Mais uma vez, isso desperta nossa atenção à necessidade de um diagnóstico precoce e inócuo para a IVB.

Apesar de a **arteriografia** ser considerada o exame padrão ouro no diagnóstico da IVB (Sloan et al., 2004), sua aplicação é limitada pelos riscos inerentes ao seu caráter invasivo, e também pelo perfil dos pacientes que dela necessitam, geralmente idosos. Dentre seus riscos, destacam-se a formação de hematomas, a oclusão arterial, as disfunções cardíacas, o tromboembolismo, a insuficiência renal, a reação ao contraste, o AVC e outras lesões neurológicas e, até mesmo, o óbito (Nakagawa et al., 1998; Jacobovicz, 2003). Os termos de consentimento informado são necessários e recomendáveis para quase todos os tipos de procedimentos, fato que contribui para a dificuldade de aplicação de um método diagnóstico que contenha os riscos inerentes à arteriografia, principalmente quando se trata de um paciente idoso. A Sociedade Brasileira de Neurologia apresenta um padrão de termo de consentimento que alerta e elenca a possibilidade de riscos transitórios (2,3% dos exames) e permanentes (0,5% dos exames) (Anexo 5). Foi por esse motivo que se procurou buscar métodos diagnósticos substitutivos à arteriografia na investigação da IVB.

Considerando as publicações sobre o tema, as questões éticas envolvidas na realização dos testes em voluntários e a disponibilidade no hospital em que o pesquisador já atuava, elegeu-se avaliar a **pesquisa do nistagmo de privação vertebrobasilar** (PNPVB), a **Angiorressonância magnética** (AngioRM) e a **Avaliação ultrassonográfica com Doppler transcraniano** (DTC) quanto à sua sensibilidade e especificidade no diagnóstico da IVB relacionada à tontura. Uma

consideração importante é que os pacientes desta pesquisa, GE ou GC, não realizaram a arteriografia e foram incluídos na pesquisa por critérios exclusivamente clínicos. Para tanto, foi fundamental considerar como critério de exclusão toda e qualquer outra possível etiologia para a referida tontura, que não a IVB. Assim, tanto no primeiro encontro do paciente com o pesquisador principal, quanto na avaliação cardiogerátrica, se as queixas sugerissem outra etiologia, ou se alguma de suas doenças de base não estivesse controlada, ou ainda se algum dado de exame físico, laboratorial ou cardiológico apontasse para alguma alteração (arritmias, hipotensão postural, insuficiência cardíaca, etc.), o indivíduo era excluído da pesquisa.

Toda essa seleção aumentou a validação interna do estudo, porém limitou demasiadamente o número de participantes, pois a prevalência de doenças crônicas, sem o devido controle, é elevada dentre os idosos atendidos pelo hospital em que se realizou a pesquisa. Dados do IBGE apontam que a região sudeste do Brasil, local da presente pesquisa, é a que tem o maior número de portadores de hipertensão arterial, diabetes e dislipidemias. Esses mesmos estudos referem que 80% dos idosos no estado de São Paulo apresentam pelo menos uma doença crônica e 15% deles têm 5 comorbidades associadas (IBGE, Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. <http://www.ibge.gov.br>). Foi por esse motivo que, ao longo de mais de 5 anos de coleta de dados, foram incluídos apenas 12 participantes no GE. Certamente, o baixo número de amostra é a maior crítica ao presente estudo. Em contrapartida, tem-se a certeza de que os sujeitos selecionados para o GE apresentam tontura secundária à IVB, e não a outro fator etiológico. Foi realizado o pareamento dos grupos (GE e GC) por sexo e idade, mesmo que o método estatístico e o delineamento do estudo não

indicassem sua necessidade. A opção por essa estratégia tem por finalidade evitar vieses atrelados a peculiaridades vasculares que se alteram de acordo com as variáveis atribuídas ao gênero e à idade dos sujeitos. O melhor exemplo disso é o IP, obtido pelo DTC, que sabidamente aumenta com a idade e tende a ser menor no sexo feminino (Tegeler et al., 2013).

Em relação à **PNPVB**, ela foi positiva em apenas 1 indivíduo (8,3%) do GE da casuística em estudo, o mesmo número encontrado no GC, número muito inferior aos 43,3% descritos por Bottino, 1991 (n=60). Acredita-se que a discrepância resida em dois aspectos: o primeiro é o maior número amostral de sua pesquisa; o segundo, a diferença das idades do grupo de estudo (entre 49 a 75 anos de idade) e grupo controle (21 e 29 anos de idade) de Bottino. Já na presente casuística, os grupos foram pareados por sexo e idade. Assim, a diferença de incidência de NPVB entre as duas pesquisas pode ter razões relacionadas à fisiopatologia do teste, que ainda não foi totalmente esclarecida.

Coll et al. (1982) já afirmava que a rotação cervical diminuía o fluxo da vertebral contralateral em 50%. Bottino introduziu a aplicação das leis físicas de Poiseuille, que determinam que o fluxo no vaso é diretamente proporcional à quarta potência do raio, ressaltando a importância da manutenção do diâmetro dos vasos. Bottino (1991) descreveu a ocorrência de oclusão transitória e fisiológica da artéria vertebral esquerda durante a rotação direita do pescoço. Nessa situação, não há manifestação clínica a menos que a artéria vertebral ipsilateral à rotação esteja ausente ou estenosada, pois assim o teste causaria redução do fluxo do lado são, além da ausência ou redução pré-existentes. O

conceito faz sentido ao considerar-se que são as duas artérias que terminam na artéria basilar.

É justamente nesse ponto que o raciocínio fisiopatológico torna-se complexo, pois 60% dos indivíduos possuem alguma variação anatômica da circulação posterior (Peixoto et al., 2015) e 5% deles em artérias vertebrais e basilar (Figura 2). Uma das variações mais comuns é o ponto de origem da PICA, que em 80% dos casos emerge das artérias vertebrais (2A) e em 20% da artéria basilar (2B); a AICA é ramo da artéria basilar em 85% dos casos e de uma das artérias vertebrais em 15% (2C). A combinação de AICA emergindo da artéria basilar e PICA emergindo das artérias vertebrais ocorre em 56% dos pacientes (Inui et al., 1998) (2A). Sabe-se que os núcleos vestibulares são irrigados por braços arteriais de pequeno calibre oriundos de ramos penetrantes da artéria basilar e a artéria auditiva interna (AAI), que irriga o VIII par, é ramo da AICA, mas que pode emergir da PICA em 15% dos indivíduos (Gomez, 1996; Baloh, 1996).

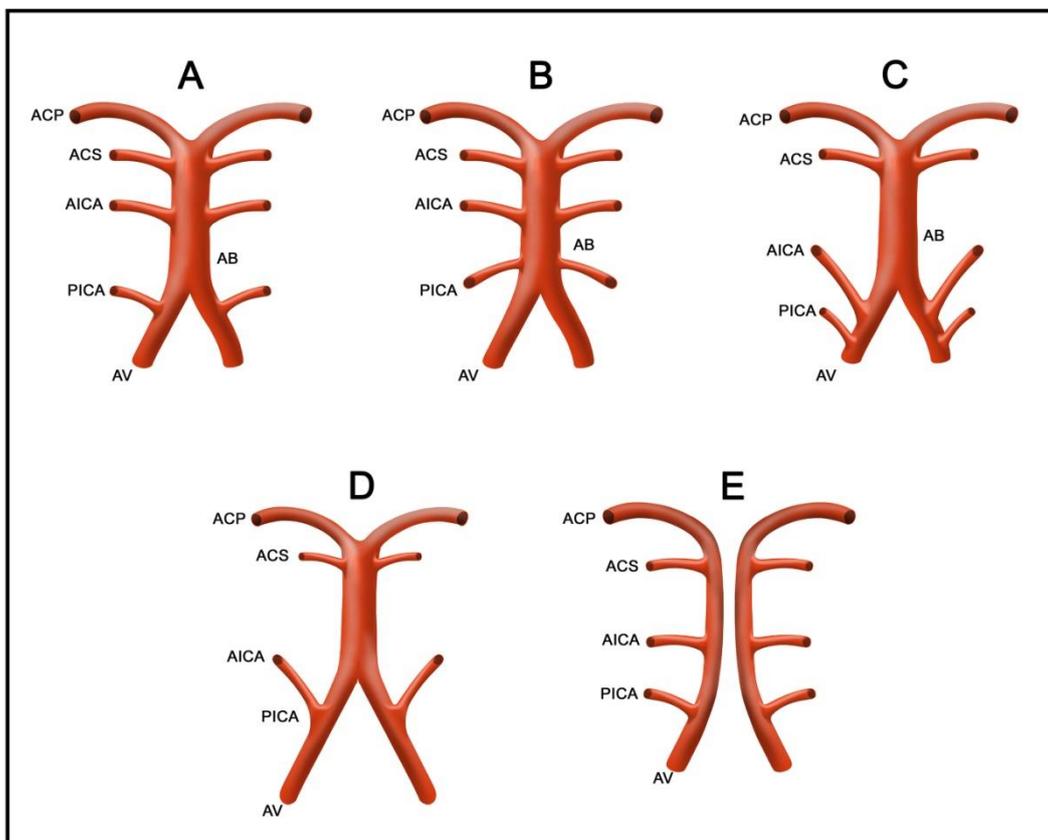


Figura 2 – Algumas possibilidades de variações anatômicas da circulação posterior. AV: artéria vertebral; PICA: artéria cerebelar pósterio-inferior; AB: artéria basilar; AICA: artéria cerebelar ântero-inferior; ACS: artéria cerebelar superior; e ACP: artéria cerebral posterior

A partir das inúmeras variações anatômicas e da posição adotada na PNPVB, podem-se discutir as condições anatômicas em que a AICA e a PICA são ramos da vertebral (2C) e em que a AICA é uma continuação da PICA (2D). Nessas situações, a rotação seria seguida por isquemia do VIII par ou labirinto posterior, com conseqüente assimetria da informação periférica e nistagmo. Os núcleos vestibulares seriam preservados da isquemia, a menos que houvesse agenesia ou obstrução severa da artéria basilar ou se a artéria vertebral contralateral originasse diretamente a artéria cerebral posterior (2E), ou, ainda,

se a artéria vertebral contralateral também fosse estenosada. Em outra situação, quando a artéria basilar está presente e a AICA é um de seus ramos (2A e 2B), é improvável que o hipofluxo de uma das artérias vertebrais ocasione eventos isquêmicos no órgão periférico e nos núcleos vestibulares, amenos que coexistissem reduções de diâmetro das arteríolas provenientes da artéria basilar e AICA, sítios ainda não contemplados pelos métodos diagnósticos de imagem. É preciso adicionar a esse raciocínio os casos em que a AAI é ramo da PICA, nos quais a rotação cefálica causaria hipofluxo ao labirinto ou aos núcleos vestibulares, mesmo na situação 2A.

A grande gama de variações anatômicas e a coexistência de reduções de diâmetro vascular em locais variáveis, uni ou bilaterais, compõem um mosaico de possibilidades que pode ou não causar hipofluxo com a rotação cervical. Ao considerar essas possibilidades, torna-se fácil entender porque a incidência de PNPVB foi baixa na presente casuística, além de ficar claro o porquê de sua ocorrência em indivíduos assintomáticos – como ocorreu em 13,3% dos voluntários, jovens e sem queixas, do estudo de Bottino (1991). Acredita-se, pois, que a diferença de prevalência de variações anatômicas entre as amostras tenha ocasionado tal discrepância de resultados. Certamente, novas pesquisas sobre NPVB elucidarão essa variabilidade e os seus resultados serão mais bem compreendidos.

Nesse ponto, é oportuno discutir a origem da assimetria de sinal elétrico causado pela isquemia da PNPVB. No estudo fisiopatológico dos AITs, considera-se que a obstrução de uma artéria que irriga o SNC gera diminuição da função neuronal consequente à isquemia local, que logo se reestabelece, antes da morte celular (Ramos et al., 2014). Assim, durante a PNPVB, o

hipofluxo transitório diminuiria a frequência basal de despolarizações de um dos labirintos e causaria o consequente nistagmo, cuja componente rápida bateria em direção contrária ao lado do hipofluxo. Moubayed e Saliba (2009) propuseram outra hipótese, em que as células ciliadas, os axônios e os neurônios responderiam à isquemia aguda com despolarização de suas membranas e, apenas após a cronificação dos eventos, a membrana basal se tornaria menos excitável. Neste estudo, os dois sujeitos que apresentaram PNPVB positiva apresentaram nistagmos horizontais de características periféricas, com a componente rápida em direção contralateral ao lado do hipofluxo. Tais achados reproduzem o padrão observado com maior frequência na prática clínica deste pesquisador, e sugerem que esses nistagmos sejam desencadeados ou por diminuição de função do lado isquêmico, ou por redução da despolarização das células ciliadas no órgão periférico, ou por comprometimento do circuito trineuronal que compõe o reflexo vestibulo-ocular, ou, ainda, por isquemia do próprio núcleo vestibular. Como os dois indivíduos desta amostra não apresentavam obstrução de grandes vasos, acredita-se que sejam portadores de doença microvascular encefálica e que a lentificação do fluxo durante a rotação cefálica tenha sido o gatilho para desencadear a isquemia.

Em relação à **AngioRM**, o presente estudo não demonstrou diferenças estatísticas entre GE e GC. Acredita-se que a disparidade dos presentes achados em relação aos estudos de Takayuki et al. (1998) seja atribuída a questões metodológicas, uma vez que o autor trabalhou com *Score* de obstrução, somando a graduação de estenoses das artérias vertebrais e basilar.

Como exemplo, se um determinado indivíduo apresentasse uma estenose considerada grau 1 na artéria vertebral direita e grau 2 na artéria basilar, seu Score seria 3. No presente estudo, contudo, avaliou-se e comparou-se o grau de estenose de cada segmento arterial de forma isolada, além da circulação carotídea.

Os resultados similares entre GC ao GE poderiam ser explicados por um maior número de falsos positivos no GC. As imagens da AngioRM podem sugerir redução ou ausência de fluxo em um vaso, como consequência de lentificação ou turbilhonamento sanguíneo (Amaral et al., 2004). Como exemplo, descreve-se o caso de um dos pacientes do GC em que a AngioRM sugeria obstrução total de sua artéria vertebral direita, mas o fluxo estava preservado na análise pelo DTC. Nesse caso, o dado falso positivo sugerido pela AngioRM ocorreu porque havia predomínio da circulação esquerda em relação à direita. Curiosamente, os mesmos exames foram repetidos em outro serviço fora do hospital e os resultados foram idênticos. Considerando que a amostra deste trabalho não foi robusta, situações de falso positivo do GC podem ter aproximado os resultados do GC ao GE, tornando-os semelhantes.

Estudos demonstram que a angiotomografia possui sensibilidade semelhante à AngioRM, especialmente na avaliação da artéria basilar, com a vantagem de apresentar menos falsos positivos, uma vez que não sofre interferências da baixa velocidade do fluxo em alguns pontos de estreitamento da circulação posterior (Graf et al., 2000). Assim, a primeira ideia da presente pesquisa era incluir a angiotomografia entre os métodos avaliados, mas, por se tratar de um exame invasivo, o Comitê de Ética e Pesquisa recusou-se a autorizar o uso do contraste iodado nos voluntários assintomáticos do GC.

Há ainda outro aspecto que precisa ser ressaltado: vários dados da literatura que correlacionam AngioRM e IVB não levam em conta a gravidade da lesão esteno-oclusiva. Há menção às alterações de imagens da AngioRM, mas não o cuidado de classificar a oclusão observada em um amplo leque de situações que envolvem as falhas na circulação posterior, que variam de uma tontura postural a um AVC já instalado. Certamente que, em se tratando de pacientes com IVB e sintomas isolados (tonturas e outros “sintomas menores”), a prevalência de achados na AngioRM tende a ser menor. Kim et al. (2005) descreveram exatamente esse fenômeno, quando demonstraram que há uma tendência ascendente de oclusão das artérias vertebrais e artéria basilar de acordo com a gravidade da doença, quando comparam desde os sintomas de isquemia transitória até o AVC (Quadro 1).

Com método semelhante ao deste estudo, mas utilizando outra técnica de AngioRM (*Contrast-enhanced 2D Cine Phase*), que inclui a análise quantitativa do fluxo sanguíneo pela artéria basilar, Takeshi et al. (2002) observaram diminuição de volume em pacientes com IVB em relação a sujeitos assintomáticos. Os autores não mencionaram entre os critérios de exclusão os portadores de migrânea, doença muito prevalente em casos de tontura, por causar diminuição do fluxo na circulação posterior. Há ainda a falta de padronização para aquisições de imagens ou softwares de análise e cálculo do fluxo, impossibilitando a comparação dos valores obtidos com dados de literatura. Optou-se, então, por priorizar a investigação e a avaliação do grau de estenose, bem como o rastreamento de oclusões, técnica mais eficiente de AngioRM com contraste venoso utilizada pela equipe desta pesquisa. Acredita-

se, no entanto, que as técnicas de mensuração de fluxo sejam promissoras num futuro próximo.

É importante destacar que foram encontrados sinais de microangiopatia em todos os participantes deste estudo, tanto GE como GC, o que deixa claro que tais achados estão relacionados à idade e a doenças coexistentes, como hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes, etc., não apresentando correlação com as queixas de tontura secundárias à IVB. Encontrou-se, ainda, um caso de persistência bilateral do padrão fetal das artérias comunicantes posteriores no GE, mas, considerando que são essas as artérias que mais apresentam variações anatômicas (Dimmick, Faulder, 2009; Peixoto et al., 2015), o achado se torna apenas uma constatação de sua alta prevalência e não apresenta significado clínico.

A utilização de métodos **ultrassonográficos com o DTC** em doenças cerebrovasculares auxilia na identificação dos mecanismos responsáveis pelos acidentes isquêmicos encefálicos, além de estimar a recorrência do evento e sua recuperação. Assim, ao aumentar a compreensão dos aspectos fisiopatológicos das isquemias encefálicas, o DTC permite o tratamento direcionado e a orientação dos doentes e de seus familiares (Shu, 2004).

Dentre os três métodos diagnósticos utilizados neste estudo, o DTC foi o único que identificou variáveis com diferenças significativas entre os grupos. O método identificou diferenças entre o GE e GC no IP e velocidade diastólica final da artéria basilar, no IP das artérias cerebrais médias e na velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média direita.

Avaliando-se a **velocidade diastólica final da artéria basilar**, o GE apresentou menores índices e, conseqüentemente, maior IP que o GC. Os valores encontrados nesta pesquisa foram muito próximos dos níveis superiores de normalidade do IP, conforme descritos por Barbosa et al. (2006) (Quadro 3). Desse modo, deve-se concordar com Arnolds e Von Reutern (1986), os quais atribuem valores mais elevados ao IP na vigência de elevada resistência periférica na microcirculação. E talvez seja esse o achado mais importante do presente estudo porque, uma vez que não foram identificadas obstruções de grandes vasos no GE, o IP indica que a dificuldade do fluxo ocorre na circulação terminal, região infelizmente ainda não contemplada pelos métodos de imagem disponíveis atualmente. Dessa forma, pode-se inferir que os pacientes portadores de IVB deste estudo, cuja queixa principal é tontura, são portadores de doença microcirculatória encefálica evidenciada por um dado indireto e fisiológico - o IP da artéria basilar.

Um achado significativo, que pareceu intrigante de início, foi a elevação do **IP das artérias cerebrais médias** (ACMs) do GE em relação ao GC. No caso da ACM direita, embora não explicável a princípio, entendeu-se a elevação do IP como consequência da maior velocidade do pico sistólico, que também foi significativamente maior no GE que no GC, mas o achado da ACM esquerda despertou certa curiosidade. Cabe esclarecer que as ACMs dividem-se em 2 troncos principais que se subdividem em 5 a 7 ramos e fornecem suprimento sanguíneo para os lobos frontal, parietal e temporal, além dos núcleos da base. Por irrigar um território amplo, sua oclusão provoca uma síndrome clínica complexa que inclui hemiparesia contralateral e déficit hemissensorial (em que o déficit na face e no braço é maior do que o déficit na perna), afasia (se o

hemisfério dominante for afetado) ou negligência (se o hemisfério não dominante for afetado), restrição do campo visual contralateral, desvio do olhar fixo, disartria e outros sintomas corticais (Grad, Baloh, 1989; Kasner, Moss, 2010). Muitos desses sintomas são descritos pelos pacientes com IVB e foram referidos pelos integrantes do GE. O fato de as ACMs, tanto direita quanto esquerda, terem apresentado o mesmo padrão de IP nos faz refutar a hipótese de que o achado seja apenas uma coincidência numérica. É possível que haja interferência da circulação anterior cerebral em sintomas que se julgava ter origem exclusivamente no território vertebrobasilar. A hipótese não apenas é importante para a compreensão fisiopatológica das tonturas de origem vascular, mas traz outras implicações clínicas. Segundo Bogousslavsky et al. (1986) (apud Shu, 2004), os sujeitos portadores de doença envolvendo as ACMs apresentaram recorrência de AIT e/ou AVC isquêmico de 11,7% e de mortalidade de 3% ao ano.

Também trabalhando com DTC, Wong et al. (2000) demonstraram que a presença de lesões que ocasionam alteração de fluxo, principalmente intracranianas, elevam o risco de acidentes isquêmicos e óbitos – especialmente as ACMs e artérias do sistema vertebrobasilar. Os mecanismos de AVC isquêmico em doentes com estenose na ACM decorrem de fenômenos oclusivos de seus ramos penetrantes, infartos lacunares subcorticais e microembolia artério-arteriais, especialmente nas zonas de fronteira de irrigação sanguínea (Wong et al., 2002). As considerações de Wong et al. nos fazem ponderar que, apesar da distância anatômica entre os troncos arteriais vertebrobasilares e as ACMs, suas ramificações e infartos múltiplos em regiões fronteiriças possam ocasionar sintomatologia comum.

Há estudos que destacam a relação entre as ACMs e os sintomas vestibulares, como os de Karnath e Dieterich (2006), que descreveram o córtex temporal superior, a ínsula e a junção temporoparietal como partes substanciais do sistema multissensorial, parcialmente nutridas pelas ACMs, em que há convergência do processamento de informações vestibulares, auditivas, proprioceptivas do pescoço, e visuais. Brandt et al. (1994) descreveram alteração da vertical visual subjetiva em mais da metade dos indivíduos acometidos por isquemias da ACM. Assim, a área de sobreposição desses infartos está centrada na ínsula posterior e justifica os sintomas apresentados. Ainda, Brandt (2003) comparou a fisiopatologia dos sintomas da Epilepsia Vestibular aos sintomas gerados no córtex vestibular por fenômenos isquêmicos das ACMs.

Considerando-se os fatos acima relatados, é possível inferir que as ACMs podem desempenhar papel significativo no desenvolvimento da sintomatologia tipicamente vestibular, anteriormente atribuída exclusivamente ao território vertebrobasilar. Também é possível inferir que os pacientes portadores de IVB com sintomas “menores”, como a tontura, sejam portadores de doença microangiopática difusa e global, e daí o acometimento tanto do território vertebrobasilar quanto das ACMs.

Em imagens obtidas pelo Duplex, não foram encontradas diferenças entre CE e GC no **IMT das artérias carótidas comuns**. Embora seja um dado relacionado à circulação anterior, a aterosclerose é a etiologia mais comum de IVB (Bradshaw et al., 1963; Bruyn et al., 1988; Nakagawa et al., 1998) e valores de IMT elevados são indicadores de doença aterosclerótica (Baldassarre et al., 2000; Kitamura et al., 2004). É possível que a extensão da presente amostra não

tenha sido suficiente para detectar essa diferença entre GE e GC, mas pode-se abrir uma discussão a respeito das aplicações do IMT. Kitamura et al. (2004) referiram que a mensuração IMT das artérias carótidas comuns apresenta significado apenas quando está associada ao estudo da espessura da artéria carótida interna e da calcificação das placas ateroscleróticas pelo Duplex. Por outro lado, Homma et al. (2001) avaliaram o IMT e a formação de placas ateroscleróticas em indivíduos saudáveis e sem fatores de risco vasculares, com idades variando entre 21 e 105 anos, quando se observou que a espessura do ITM e a prevalência de placas de ateroma aumentaram conjuntamente até a 8ª década de vida, enquanto que a partir da 9ª década apenas o IMT continuava aumentando. Assim, o aumento do IMT seria um fenômeno natural do envelhecimento. Dessa forma, portanto, o motivo de, nesta casuística, não haver diferença entre GE e GC, deve-se ao fato de os participantes da pesquisa terem tido suas idades pareadas.

Finalmente, consideradas algumas **questões estatísticas** e comparados os resultados obtidos entre os vários meios diagnósticos, a PNPVB e a AngioRM não mostraram diferenças de suas variáveis no GE e GC. Mas 5 (cinco) variáveis do DTC apresentaram diferenças entre GE e GC, a saber: IP da artéria basilar, velocidade diastólica final da artéria basilar, IP das artérias cerebrais médias esquerda e direita, e velocidade do pico sistólico da artéria cerebral média direita. Porém, como IPs e velocidades de fluxo são variáveis quantitativas contínuas e, por isso, não produzem uma resposta direta que rotule o indivíduo como “doente” ou “não doente”, as curvas ROC (*Receiver Operator Characteristic*) foram utilizadas para definir o ponto de corte (*cut off point*) dessas variáveis. É bom

destacar que curva ROC é um gráfico da função da sensibilidade (verdadeiros positivos) pela taxa de falsos positivos (1-especificidade) (Margotto, 2010). Como a sensibilidade e a especificidade de um método diagnóstico quantitativo são características antagônicas, é difícil que as duas se elevem em um mesmo momento. Desta forma, a curva ROC procura um ponto de equilíbrio em que se obtém a melhor sensibilidade com a maior especificidade, e então esse ponto de equilíbrio será considerado o ponto de corte.

Ao utilizar-se esse método, observa-se a excelente sensibilidade e especificidade do IP da artéria basilar, ambos de 91%, considerando o ponto de corte de 1,01. Esses valores são em média superiores aos descritos por Rubin et al., 1994 (sensibilidade de 66%), Sloan et al., 2004 (sensibilidade de 50–80% e especificidade de 80-96%), e Babikian et al., 2000 (sensibilidade em torno de 80%). Assim, parece evidente que o dado indireto e fisiológico do fluxo da microvasculatura – o IP da artéria basilar, apresenta ótima especificidade e é mais sensível para o diagnóstico de IVB em relação à detecção de estenoses nas grandes artérias pelo DTC. Desse modo, o achado da presente pesquisa é altamente sugestivo de que a IVB que se manifesta com tontura pode ser uma doença microvascular e o prenúncio de uma microangiopatia difusa.

Outra maneira útil na interpretação das curvas ROC é a análise da área sob a curva. Quanto maior for, maior é também a exatidão do método (Margotto, 2010). Quanto mais próxima estiver a curva do canto superior esquerdo do diagrama, melhor é a qualidade do método. Assim, podem-se comparar métodos e curvas entre si. Quando se observam os gráficos (Gráfico 1 a 6), verifica-se que todos apresentam boas áreas, com destaque para o IP da artéria basilar (Gráfico 3).

Além disso, pode-se ainda inferir o alto grau de confiabilidade da mensuração do IP da artéria basilar ao verificar o poder do estudo, maior que 95% (tabela 14). Mesmo a partir de uma amostra numericamente reduzida ($n = 12$), a diferença entre os grupos foi muito significativa ($p < 0,001$). Não se pode, contudo, afirmar que o IP da artéria basilar maior que 1,01 identifique o sujeito com IVB porque, como anteriormente discutido, o IP varia com sexo e faixa etária e costuma ser maior em idosos e homens. Dessa forma, futuros estudos que estabeleçam o ponto de corte por sexo e idade serão necessários.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos em pacientes que apresentam tontura e diagnóstico clínico de IVB, conclui-se que:

1. A pesquisa do nistagmo de privação vertebrobasilar (PNPVB) não apresentou diferença entre o grupo de estudo e grupo controle;
2. A Angiorressonância magnética (AngioRM) não apresentou diferença entre o grupo de estudo e grupo controle;
3. O *Doppler* transcraniano (DTC) mostrou sensibilidade de 91% e especificidade de 91% quando avaliado o índice de pulsatilidade (IP) da artéria basilar no grupo de estudo.

Anexos

ANEXO 1



APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 13/10/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0016/10**, intitulado: "**DIAGNÓSTICO DA DOENÇA VÉRTEBROBASILAR RELACIONADA À TONTURA**" apresentado pelo Departamento de **OFTALMOLOGIA E OTORRINOLARINGOLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dra. Roseli Saraiva Moreira Bittar**

Pesquisador (a) Executante: **Arlindo Cardoso Lima Neto**

CAPPesq, 14 de Outubro de 2010

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

ANEXO 2

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: () M () F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL

LEGAL:.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:.....
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD ().....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: DIAGNÓSTICO DA DOENÇA VERTEBROBASILAR RELACIONADA À TONTURA

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dra. Roseli Saraiva Moreira Bittar

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 39729

UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Otorrinolaringologia

PESQUISADOR EXECUTANTE: Dr. Arlindo Cardoso Lima Neto

CARGO/FUNÇÃO: Fellowship em Otoneurologia do HCFMUSP.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 114799

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa:

Existe um tipo de tontura causada pela diminuição da chegada do sangue ao labirinto. Na maioria das vezes, essa diminuição ocorre devido ao entupimento de pequenas veias e artérias da cabeça. Nossa pesquisa pretende esclarecer qual o melhor exame que indique o local em que o fluxo de sangue para o labirinto está interrompido. Para isso, o senhor(a) realizará uma série de testes para que possamos chegar a uma conclusão.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Para termos certeza de que o problema não está começando no coração, primeiro o senhor(a) vai realizar uma consulta com médico cardiologista. Depois, fará consulta com médico otorrino, 2 exames de equilíbrio (Posturografia e Vídeo-nistagmografia com Privação Vertebrobasilar) e um exame de audição (Audiometria) para sabermos como está o funcionamento do seu labirinto. Depois, vai fazer mais 2 exames (Angiorressonância e o Doppler Cervical e Transcraniano), que permitem que vejamos a passagem do sangue desde o pescoço até perto do labirinto.

3. Desconfortos e riscos esperados:

Depois da Vídeo-nistagmografia com Prova de Privação Vertebrobasilar o senhor(a) poderá sentir um pouco de tontura e/ou dor no pescoço, que é normal, e passam rapidamente. A Angiorressonância é feita num tipo de túnel e há um ruído durante o exame. Não usaremos contrastes com iodo na angiorressonância, a não ser que haja suspeita de algum outro tipo de doença onde o contraste seja realmente necessário. Se for necessário, há pequeno risco de alergia ao iodo.

4. Benefícios que poderão ser obtidos:

O diagnóstico e o esclarecimento preciso e detalhado da sua tontura, dando condições de realizar um tratamento com melhores resultados.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas:

O senhor(a) poderá ver seu prontuário e fazer perguntas sobre a pesquisa durante todo o processo de tratamento.

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência:

Em qualquer momento que o senhor(a) queira, poderá desistir do projeto sem que isso o atrapalhe ou impeça o adequado tratamento do seu problema.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade:

O seu nome será mantido em segredo durante todo o tratamento e não serão divulgadas informações a respeito do seu caso.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa:

Caso ocorram eventuais danos à sua saúde decorrentes da pesquisa, o senhor(a) terá todo o auxílio necessário dentro do Hospital das Clínicas. Esta assistência será garantida pelos especialistas envolvidos na pesquisa.

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa:

No caso de ocorrer qualquer dano à sua saúde, está prevista em lei a indenização e acompanhamento médico vitalício.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Arlindo Cardoso Lima Neto
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255
Instituto Central – 6º. andar- Departamento de Otorrinolaringologia
São Paulo – 05403010
Fone: 3069-6538/3069-6581

Fundação Otorrinolaringologia
Rua Teodoro Sampaio, 417-52
São Paulo 05405-000
Fone: 3062-5596 / 3085-7002

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa/responsável legal

assinatura do pesquisador

(carimbo ou nome Legível)

ANEXO 3

SERVIÇO DE GERIATRIA DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP
AVALIAÇÃO CARDIOGERIÁTRICA REFERENTE AO PROJETO DE PESQUISA:
DIAGNÓSTICO DA DOENÇA VERTEBROBASILAR RELACIONADA À TONTURA

NOME: _____ DATA: _____

IDADE: _____ ESCOLARIDADE: _____ RGHC: _____

TELEFONES: _____

TEMPO DE QUEIXA DE TONTURA: _____

AMBIENTE DOMÉSTICO:

- TAPETE
- FIAÇÃO / EXTENSÃO PELO CHÃO
- ANIMAIS DOMÉSTICOS:
- PISO ENCERADO
- TACOS NOS QUARTOS OU SALA

DOENÇAS ASSOCIADAS / MEDICAÇÕES:

- DIABETES MELLITUS
- HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTEMICA
- DISLIPIDEMIA
- DOENÇA CARDIOVASCULAR:
- TABAGISMO
- OBESIDADE
- DIMINUIÇÃO ACUIDADE VISUAL (AVALIAÇÃO OFTALMOLOGIA)
- OUTRAS:

MEDICAÇÕES EM USO: _____

ANAMNESE:

- | | | |
|---|------------------------------------|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> PALPITAÇÃO | <input type="checkbox"/> DISPNEIA | <input type="checkbox"/> ORTOPNEIA |
| <input type="checkbox"/> DOR TORÁCICA | <input type="checkbox"/> LIPOTÍMIA | <input type="checkbox"/> SÍNCOPE |
| <input type="checkbox"/> QUEDAS (CIRCUNSTANCIAS): _____ | | |
| <input type="checkbox"/> FRATURAS | | |

EXAME FÍSICO:

PA= MMHG (SENTADA, DEITADA, EM PÉ) FC= BPM

AUSCULTA CARDÍACA E PULMONAR: _____

PULSOS:

AV. DE MMII:

EXAMES COMPLEMENTARES:**HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS:****CONDUTAS:**

ANEXO 4

AMBULATÓRIO DE OTONEUROLOGIA PROTOCOLO DE TONTURA X DOENÇA VERTEBROBASILAR

Nome: _____ Idade: _____
 Nascimento: _____ Profissão: _____ Raça: _____ Data: _____
 Endereço: _____
 Telefone: (____) _____

Tempo de queixa:

- () Menos que 1 mês.
 () Entre 1 e 3 meses.
 () Entre 3 meses e 1 ano.
 () Entre 1 e 5 anos.
 () Entre 5 e 10 anos.
 () Mais que 10 anos.

Tontura

- () Sim () Não

| Tipo de Tontura/Temporalidade | Contínua | Episódios ou "Crises" | Com períodos de piora | Episódio único | Outro |
|-------------------------------|----------|-----------------------|-----------------------|----------------|-------|
| Rotatória | | | | | |
| Flutuação | | | | | |
| Queda | | | | | |
| Desequilíbrio | | | | | |
| Incoordenação | | | | | |
| Cabeça vazia | | | | | |
| Drop attack | | | | | |
| Outra | | | | | |

Duração dos Episódios

- () Segundos () Minutos () Mais de 15 minutos () Mais de 1 hora () Mais de 1 dia

Fatores desencadeantes

- () Descontrole de doença de base
 () Exercícios físicos
 () Pós-prandial
 () Paroxismo
 () Mudanças de decúbito
 () Outros: _____

Sintomas associados

- () Diplopia
 () Alucinação
 () Escurecimento
 () Ilusões visuais
 () "Drop attack"
 () Fraqueza ou parestesias de extremidades ou peri-oral
 () Confusão mental
 () **Cefaléia** Enxaqueca: () Sim () Não () Incerto
 História de migrânea pessoal ou familiar: () Sim () Não
 () Perda de consciência
 () Disartria
 () Perda auditiva
 () Plenitude auricular
 () Zumbido tipo:

() Outro: _____
Tratamento Prévio () Sim () Não

Medicações em uso:

A.M.P
() HAS () DM () Dislipidemia () Transtorno tireoidiano() Tabagismo() Obesidade () Anticoncepcional() Outro: _____

A.M.F

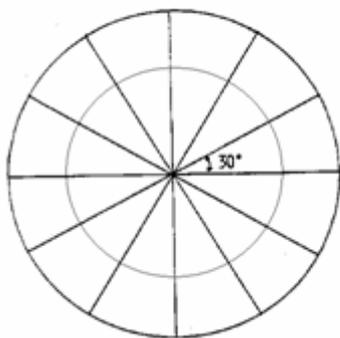
EXAME OTORRINOLARINGOLOGICO

Pesquisa de pares cranianos

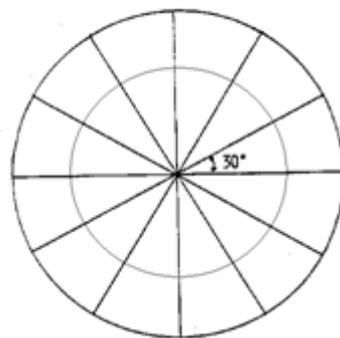
| | | | |
|------|-----|-------------------|------|
| I: | IV: | VII: | X: |
| II: | V: | VIII: vide exames | XI: |
| III: | VI: | IX: | XII: |

Romberg _____

Fukuda

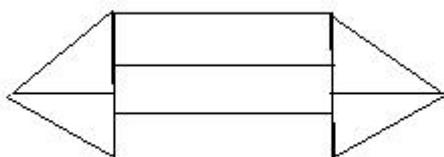


Babinsk-Weil



Index-index _____
Index-nariz _____
Diadococinesia _____

Ny espontâneo e semi-espontâneo



Head Thrust _____
 AVALIAÇÃO POSICIONAL _____
 Pesquisa de canais laterais _____
 Dix-Hallpike _____

RESULTADOS DE EXAMES

Laboratório _____

Audiometria/imitancimetria _____

Video-oculografia

Sacadas / Calibração:

Ny esp. e semi-espontâneo

Presente () Sim () Não Inibição visual () Sim () Não

Direção () Horizontal direito () Horizontal esquerdo () Vertical

VACL: _____

Rastreio ou Pendular:

Optocinético:

Posicionais

| | DLE | TCE | DLD | TCD | Sentado | Rose |
|----------------|-----|-----|-----|-----|---------|------|
| Nistagmo | | | | | | |
| Sentido | | | | | | |
| Velocidade | | | | | | |
| Latência | | | | | | |
| Paroxismo | | | | | | |
| Esgotabilidade | | | | | | |
| Inibição | | | | | | |

Prova calórica

| | QUENTE | FRIA | GELADA |
|----------|--------|------|--------|
| Ouvido E | | | |
| Ouvido D | | | |

Inibição visual: _____

Alteração morfológica: _____

Alteração de ritmo: _____

Predomínio Labiríntico: _____

Preponderância direcional: _____

PESQUISA DE NISTAGMO DE PRIVAÇÃO VERTEBRO-BASILAR

ANGIORESSONANCIA

DOPPLER TRANSCRANIANO

AV. ULTRASSONOGRAFICA CERVICAL

AVALIAÇÃO CARDIOGERIÁTRICA

DIAGNÓSTICOS

CONDUTA

ANEXO 5

CONSENTIMENTO INFORMADO E ESCLARECIDO DO PACIENTE

Procedimento: Angiografia por subtração digital dos vasos cervicais e cerebrais.

A angiografia dos vasos cervicais e cerebrais é um procedimento cirúrgico, que consiste em navegar um cateter até os vasos cerebrais, injetando-se contraste não iônico para visualização das artérias e veias do sistema nervoso central. As imagens serão adquiridas e processadas em aparelho de hemodinâmica.

A indicação deste procedimento é definida e de responsabilidade do seu médico(a) assistente para esclarecimento diagnóstico, sendo executado pelos médicos da equipe de neuroradiologia intervencionista.

Abaixo estão listadas as possíveis complicações neurológicas relacionadas à angiografia cerebral:

- Cefaléia.
- Amnésia global transitória.
- Isquemia cerebral transitória ou permanente por tromboembolismo.
- Hemorragia cerebral (normalmente relacionada ou não à doença pré-existente como hipertensão arterial grave, hemorragia cerebral, aneurisma cerebral roto, malformação artério-venosa, entre outras).
- Outras: náuseas, vômitos, dissecação arterial, perfuração do vaso, perda da visão transitória ou permanente, etc.

Porcentagem de complicações neurológicas relacionadas à angiografia cerebral em estudos com mais de 1.000 pacientes:

- Complicações neurológicas transitórias ou reversíveis: 0,4 a 2,3% com média de 1,3%.
- Complicações neurológicas permanentes: 0,1 a 0,5% com média de 0,3%.

Dentre as complicações não neurológicas pode-se citar:

- Reação alérgica ao contraste (0,1%).
- Hematoma no local da punção (0,4%).
- Outros: náuseas, vômitos, reflexo vaso-vagal, descompensação de doença pré-existente, pseudoaneurisma em região da punção, reação pirogênica, infecção, reação alérgica aos produtos anestésicos, etc.

As complicações listadas acima são passíveis de tratamento, mas podem levar a déficits permanentes e até ao óbito.

Os dados abaixo foram baseados nos seguintes trabalhos científicos:

1. Neurologic Complications of Cerebral Angiography: Prospective Analysis of 2,899 Procedures and Review of the Literature. *Radiology*, May 1, 2003; 227(2): 522 - 528.
2. Grzyska U, Freitag J, Zeumer H. Selective cerebral intraarterial DSA: complication rate and control of risk factors. *Neuroradiology* 1990; 32:296-299.
3. Dion JE, Gates PC, Fox AJ, Barnett HJ, Blom RJ. Clinical events following neuroangiography: a prospective study. *Stroke* 1987; 18:997-1004.
4. Heiserman JE, Dean BL, Hodak JA, et al. Neurologic complications of cerebral angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15:1401-1407.
5. Mani RL, Eisenberg RL, McDonald EJ, Jr, Pollock JA, Mani JR. Complications of catheter cerebral arteriography: analysis of 5,000 procedures. I. Criteria and incidence. *AJR Am J Roentgenol* 1978; 131:861-865.

Assinatura do paciente / responsável

Assinatura do médico responsável

Assinatura da testemunha

Assinatura da testemunha

Bibliografia

BIBLIOGRAFIA

Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial *Doppler* ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982;57(6):769-74.

Amaral LPG, Santos AASMD, Marchiori E. Angiorressonância magnética do crânio: revisão de 100 casos. *Radiol Bras.* 2004;37(3):153-58.

Arnolds BJ, Von Reutern GM. Transcranial *Doppler* sonografy. Examination technique and normal references values. *Ultrassounde Med Biol.* 1986;12(2):115-23.

Babikian VL, Feldmann E, Wechsler L R, Newell DW, Gomez CR, Bogdahn U, Caplan LR, Spencer MP, Tegeler C, Ringelstein EB, Alexandrov AV. Transcranial *Doppler* ultrasonography: year 2000 update. *J Neuroimaging.* 2000;10:101-15.

Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid Artery Intima-Media Thickness Measured by Ultrasonography in Normal Clinical Practice Correlates Well With Atherosclerosis Risk Factors. *Stroke.* 2000;31:2426-30.

Baloh RW. Vestibular Disorders due to Cerebrovascular Disease. In: Baloh RW, Halmagyi GM, editors. *Disorders of the Vestibular System.* 1a ed. New York: Oxford University Press; 1996. p.418-29.

Barbosa MF, Abdala A, Carrete Jr. H, Nogueira RG, Nalli DR, Fonseca JRF, Szejnfeld J. *Doppler* transcraniano convencional em voluntários assintomáticos: variabilidade e valores de referência para parâmetros de fluxo sanguíneo. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2006;64(3b):829-38.

Bogousslavsky J, Barnett HJ, Fox AJ, Hachinski VC, Taylor W. Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. *Stroke.* 1986;17:1112-20.

Bottino MA. O valor do nistagmo de privação vertebrobasilar no diagnóstico de insuficiência [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1991.

Bottino MA, Molnar LY, Bittar RSM, Venosa AR, Morais FV. Nistagmo de Privação Vertebrobasilar e *Doppler* no Diagnóstico de Insuficiência Vertebrobasilar. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2000; 66(3):251-4.

Bradshaw P, McQuaid P. The syndrome of vertebrobasilar insufficiency. *Q J Med*. 1963;128:279-96.

Brandt T, Dieterich M, Danek A. Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol*. 1994;35:403-12.

Brandt T. Vertigo: its multisensory syndromes – 2nd ed. Springer: Verlag London Limited; 2003. Available in: <https://books.google.com.br/books?id=dFevxJ0mJncC&pg=PA322&lpg=PA322&dq=Ann+Neurol+1994;35:403-412&source=bl&ots=Vvb27N4XO3&sig=9akBGPktnbyehmVut1QaQMWOqoM&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwiVtMmc0MTPAhVBjJAKHfqSCI4Q6AEIHzAA#v=onepage&q=Ann%20Neurol%201994%3B35%3A403-412&f=false>.

Bruyn GW. Vertigo and vertebrobasilar insufficiency. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1988;(Suppl.)460:128-34.

Cabral N, Longo A, Moro C, Amaral C, Kiss H. "Epidemiologia dos Acidentes Cerebrovasculares em Joinville, Brasil". *Arq Neuropsiquiatr*. 1997;55(3-A):357-63.

Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. Race, sex, and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke*. 1986;17:648-55.

Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology*. 1989;39:1246-50.

Caplan LR. Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow - the Thomas Willis Lecture-2000. *Stroke*. 2000;31:2011-23.

Causse JB, Conraux C, Causse J et al. Le nystagmus de privation vertébro-basilaire. *Ann-Oto-Laryng (Paris)*. 1978;95:225-34.

Cloutier JF, Saliba I. Isolated vertigo and dizziness of vascular origin. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;37(3):331-39.

Coll J, Mouchard J, Cros M, Nystagmographie et pathologie cervical. *Rev Otoneuroophthalmol*. 1982;54:417-45.

Dimmick SF, B Pthy, Faulder KC, Franz CR. Normal Variants of the Cerebral Circulation at Multidetector CT Angiography. *RadioGraphics*. 2009;29(4):1027-43.

Fife TD, Baloh RW, Duckwiler GR. Isolated Dizziness in Vertebrobasilar Insufficiency: Clinical Features, Angiography, and Follow-Up. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1994;4(1):4-12.

Gomez CR, Cruz-Flores S, Malkoff MD, Sauer CM, Burch CM. Isolated vertigo as a manifestation of vertebrobasilar ischemia. *Neurology*. 1996;47(1):94-7.

Grad A, Baloh RW. Vertigo of vascular origin: Clinical and ENG features in 84 cases. *Arch Neurol*. 1989;46(3):281-84.

Graf J, Skutta B, Kuhn FP, Ferbert A. Computed tomographic angiography findings in 103 patients following vascular events in the posterior circulation: potential and clinical relevance. *J Neurology*. 2000;247(10):760-6.

Guimarães PRB. *Métodos Quantitativos Estatísticos*. Curitiba: IESDE Brasil S.A.; 2008.

Halmagyi GM. Brainstem stroke preceded by transient isolated vertigo attacks. *J Neurol*. 2017;264(10):2170-2. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8610-0>.

Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid Plaque and Intima-Media Thickness Assessed by B-Mode Ultrasonography in Subjects Ranging From Young Adults to Centenarians. *Stroke*. 2001;32(4):830-35.

IBGE. *Pesquisa Nacional de Saúde*. Rio de Janeiro: IBGE; 2013. <http://www.ibge.gov.br>

IBGE. Coordenação de População e Indicadores Sociais. *Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira, 2015*. Rio de Janeiro: IBGE; 2015. (Série Secundária: Coleção Ibgeana; Estudos e pesquisas. Informação demográfica e socioeconômica, ISSN 1516-3296).

Inui H, Yoneyama K, Kitaoku Y, Nakane, Ohue S, Yamanaka T, Ueda T, Fujita N, Miyahara H, Matsunaga T. Four Cases of Vertebrobasilar Insufficiency. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1998; 118(533):46-50.

Jacobovicz C. Avaliação da acurácia da ultra-sonografia *doppler* na predição da necessidade de arteriografia do território aortoiliaco no pré-operatório de pacientes submetidos à revascularização arterial infra-inguinal com pulso femural normal [tese]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2003.

Karnath HO, Dieterich M. Spatial neglect - a vestibular disorder? *Brain*. 2006; 129(Pt 2):293-305.

Kasner SE, Moss HE. Cerebrovascular Disorders. *ACP Medicine*. 2010;1-22.

Khan S, Cloud G C, Kerry S, Markus H S. Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(11):1218-25.

Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*. 1999;30(6):1174-80.

Kim SH, Lee JS, Kown OK, Han MK, Kim JH. Prevalence Study os Proximal Vertebral Artery Stenosis Using High-Resolution Contrast-Enhaced Magnetic Resonance Angiography. *Acta Radiol.* 2005;46(3):314-21.

Kitamura A, Iso H, Imano H, Ohira T, Okada T, Sato S, Kiyama M, Tanigawa T, Yamagishi K, Shimamoto T. Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Characteristics as a Risk Factor for Stroke in Japanese Elderly Men. *Stroke.* 2004;35:2788-94.

Kubik CS, Adams RD. Occlusion of the basilar artery: a clinical and pathological study. *Brain.* 1946;69:73-121.

Margotto PR. *Curva de ROC: como fazer e interpretar no PPS.* Brasília; 2010. Disponível em: http://www.paulomargotto.com.br/documentos/Curva_ROC_SPSS.pdf.

Martinez EZ, Louzada-Neto F, Pereira BB. A Curva de ROC para métodos diagnósticos. *Cad Saude Colet.* 2003;11(1):7-31.

Marx JJ, Mika-Gruettner A, Thoemke F, et al. Diffusion weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of reversible ischaemic deficits of the brainstem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(5):572-5.

Moubayed SP, Saliba I. MD: Vertebrobasilar Insufficiency Presenting as Isolated Positional Vertigo or Dizziness: A Double-Blind Retrospective Cohort Study. *Laryngoscopy.* 2009;119(10):2071-6.

Nakagawa T, Yamane H, Nakai Y, Shigeta T, Takashima T. Evaluation of the Vertebrobasilar Artery Sistem by Magnetic Resonance Angiography in the Diagnosis of Vertebrobasilar Insufficiency. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1998; 538(Suppl): 54-7.

Nakagawa T, Shigeta T, Takashima T, Tomiyama K. Magnetic resonance angiography evaluation of basilar artery stenosis in patients with vertebrobasilar insufficiency. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2000;257:409-11.

Namini A, Naylor M, Koenigsberg RA. Vertebrobasilar Insufficiency and Stroke — A Review of Posterior Circulation Diagnostic Imaging and Endovascular Treatment Options. *J Am Osteopath Coll Radiol.* 2015;4(3):15-23.

Nouh A, Remke J, Ruland S. Ischemic Posterior Circulation Stroke: A Review of Anatomy, Clinical Presentations, Diagnosis, and Current Management. *Front Neurol.* 2014;5:30. DOI:10.3389/fneur.2014.00030.

Peixoto RL, Paza DA, Dantasa JLOG, Holanda MMA. Anatomical variations in the posterior portion of the circle of Willis. *Ciência & Saúde.* 2015;8(1):2-6.

Ramos S, Ramos RF, Ramos MTT, Ramos HF. *Otoneurologia Atual.* 1a ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2014. cap. 23, p.381-8.

Rubin AM, Gerard G, Bork C, Grubb B. Central Dizziness Associated with Central Blood Flow Disorders. *Am J Otol.* 1994;15(5):625-33.

Savitz SI, Caplan LR. Current Concepts: Vertebrobasilar Disease. *N Engl J Med.* 2005;352(25):2618-26.

Shu EBS. Modificações da hemodinâmica cerebral avaliadas pelo Doppler transcraniano em doentes com tumefação encefálica pós-traumática submetidos à craniectomia descompressiva [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2004.

Simoceli L, Bittar RMS, Bottino MA, Bento RF. Perfil diagnóstico do idoso portador de desequilíbrio corporal: resultados preliminares. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69(6):772-7.

Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Babikian VL, Lefkowitz D, Goldman RS, Armon C, Hsu CY, Goodin DS. Assessment: Transcranial *Doppler* ultrasonography Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;62(9):1468-81.

Sociedade Brasileira de Neurologia: Diagnóstico e tratamento [Internet]. Disponível em: <http://sbnr.org.br/angiografia-por-subtracao-digital-dos-vasos-cervicais-e-cerebrais/>.

Takayuki N, Hideo Y, Yoshiaki N, Toshinobu S, Tadayoshi T. Evaluation of the Vertebrobasilar Artery System by Magnetic Resonance Angiography in the Diagnosis of Vertebrobasilar Insufficiency. *Acta Otolaryngol*. 1998;538(Suppl): 54-7.

Tegeler CH, Crutchfield K, Katsnelson M, Kim J, Tang R, Griffin LP, Rundek T, Evans G. Transcranial *Doppler* Velocities in a Large, Healthy Population. *J Neuroimaging*. 2013;23(3):466-72.

The international classification of headache disorders. 2a ed. *Cephalalgia*. 2004;24(Suppl 1):1-160.

The National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular disease III. *Stroke*. 1990;21:637-76.

Wong KS, Li H, Chan YL, Ahuja A, Lam WWM, Wong A, Kay R. Use of transcranial *Doppler* ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke*. 2000;31(11):2641-7.

Wong KS, Gao S, Chan YL, Hansberg T, Lam WWM, Droste DW, Kay R, Ringelstein EB. Mechanisms of acute cerebral infarctions in patients with middle cerebral artery stenosis: A diffusion-weighted imaging and microemboli monitoring study. *Ann Neurol*. 2002;52(1):74-81.