

MARUSKA D`APARECIDA SANTOS

Eficácia da dieta fracionada e restritiva de carboidratos em pacientes portadores de distúrbios do equilíbrio corporal associados a alterações do metabolismo da glicose por meio da posturografia dinâmica computadorizada, *disability index* e escala análogo visual

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

Programa de Otorrinolaringologia

Orientadora: Prof^a Dra. Roseli Saraiva Moreira Bittar

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Maruska d` Aparecida

Eficácia da dieta fracionada e restritiva de carboidratos em pacientes portadores de distúrbios do equilíbrio corporal associados a alterações do metabolismo da glicose por meio da posturografia dinâmica computadorizada, *disability index* e escala análogo visual / Maruska d` Aparecida Santos. -- São Paulo, 2012.

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

Orientadora: Roseli Saraiva Moreira Bittar.

Descritores: 1.Equilíbrio postural 2.Tontura 3.Transtornos do metabolismo de glucose 4.Dieta com restrição de carboidratos 5.Escalas 6.Posturografia dinâmica computadorizada 7.Questionário

USP/FM/DBD-235/12

*“Tranquilidade e inconstância, pedra e coração.
Sou abraços, sorrisos, ânimo, bom humor, sarcasmo, preguiça e sono. Música
alta e silêncio... Não me limito, não sou cruel comigo! Serei sempre apego
pelo que vale a pena e desapego pelo que não quer valer... Suponho que me
entender não é uma questão de inteligência... Ou toca, ou não toca.”*

Clarice Lispector

Agradecimentos

Agradeço

À minha orientadora, **Dra. Roseli Saraiva Moreira Bittar**, mentora desta pesquisa, por realmente ter me ensinado o Universo da Otoneurologia com toda competência e sabedoria. Verdadeira orientadora e incentivadora da disciplina científica para se alcançar qualquer objetivo. Minha profunda gratidão e carinho por nossa convivência durante todos estes anos. Meu eterno exemplo de profissionalismo.

Aos **meus queridos pais Geraldina e Sidnei**, meu respeito e amor, verdadeiros incentivadores do meu crescimento.

Aos **Pacientes**, colaboradores e razão desta pesquisa, minha eterna fonte de aprendizado.

Ao **Professor Dr. Ricardo Ferreira Bento**, professor titular do Departamento de Otorrinolaringologia do HCFMUSP, pelo incentivo à pesquisa científica.

Ao **Dr. Marco Aurélio Bottino**, por permitir o desenvolvimento desta pesquisa no Ambulatório de Otoneurologia. Meu carinho, respeito e muita consideração.

Ao **Dr. Luiz Ubirajara Sennes**, pelo apoio e coordenação da Pós-graduação.

Ao meu eterno amigo **Professor Dr. Jefferson Dall'Orto Muniz**, por ter sempre simbolizado em minha formação a expressão mais sábia da postura de um professor, e por ter sido o grande incentivador da minha procura nos conhecimentos otoneurológicos.

Ao Professor **Dr. Yotaka Fukuda**, por todo seu legado e estimável contribuição do crescimento da Otoneurologia Brasileira, especialmente por seus estudos dos distúrbios do equilíbrio de causas metabólicas.

À **Dra Tanit Ganz Sanchez**, toda a minha admiração e respeito pela sua inteligência, competência e incentivo nesta pesquisa.

Ao **Dr. Virgínio Cândido Tosta de Souza** e **Dr. Carlos de Barros Laraia**, que desde o início da minha formação médica, me incentivaram na procura de conhecimentos.

Ao **Dr. Antonio Mauro Vieira**, pela amizade e incentivo inicial na minha vida científica, exemplo de profissionalismo e competência.

Aos membros da banca de qualificação: **Dr. Ronaldo Frizzarini**, **Dr. Rui Imamura** e **Dra. Tanit Ganz Sanchez** pelas sugestões quanto à correção e aprimoramento desta pesquisa.

À **Dra. Camila de Giácomo Carneiro Barros**, **Dr. Ítalo Roberto Torres de Medeiros** e **Dra. Lucinda Simoceli**, amigos queridos e fonte de inspiração, pela participação marcante na minha jornada paulistana e na minha vida Otoneurológica – quão importante são os nossos incansáveis diálogos filosóficos.

Às minhas amigas **Débora**, **Brunna** e **Brenda**, verdadeiras companheiras desde o início desta minha jornada científica. Meu respeito, admiração e gratidão por todos os momentos que necessitei de um colo acolhedor. Vocês são muito especiais.

À **Tia Maria Olívia**, **Tio Ari**, **Aline** e **Marcel**, por me acolherem sempre de forma tão especial.

Aos meus amigos queridos **Fernanda**, **Gabriela**, **Gugu**, **Luiz Renato**, **Val** e **Zu**, pela amizade dedicada, por nossos diálogos tão incentivadores e carinhosos durante estes anos. Obrigada pela nossa deliciosa convivência.

Aos meus amados afilhados: **Ana Clara**, **Laís**, **Pedro** e **Tomás**, por tornar minha vida cheia de graça nos últimos anos. Com certeza vocês transformam e fazem meu mundo mais especial.

Aos meus compadres e comadres: **minha querida irmã Geraldinne** e **Carlos Leopoldo**, **meus amigos Lucinda** e **Bruno**, **Térsia** e **Guto**, todo meu carinho por confiarem a mim a participação na vida dos seus filhos, mesmo em anos tão conturbados.

Aos **médicos ex-residentes do Serviço de Otorrinolaringologia da UNIVÁS** pela oportunidade de dividir e sedimentar tantos conhecimentos, apesar da minha inevitável ausência.

À amiga **Dra. Jeanne Oiticica Ramalho**, pela convivência, participação na minha formação otoneurológica e ajuda com a estatística inicial desta pesquisa.

Aos amigos **Bruno, Lucinda, Salete Momjian e Rosana Dianin**, pela fraterna acolhida em suas casas durante minhas idas e vindas a São Paulo. Meu carinho especial por nossa amizade.

Aos amigos **Dr. Ítalo Roberto Torres de Medeiros e Dra Raquel Mezzalira** pelas sugestões no aperfeiçoamento da minha dissertação.

Aos especiais amigos, **Dr. Mário Edvin Greters e Dra. Patricia Arena Abramides** e outros colegas da pós-graduação, pelo companheirismo e aprendizado. Palavras de incentivos sempre na hora certa.

Aos demais colegas do setor de Otoneurologia, **Dr. Arlindo C. Lima Neto, Dra. Eliane von Söhsten, Dra. Juliana C. Anauate, Dra. Márcia Bilecki Stipsky, Dra. Raquel Mezzalira, Dra. Sandra Bastos de Magalhães e todos os colegas do ambulatório de Otoneurologia do HCFMUSP**, pela convivência harmônica durante estes anos.

À **Dra. Lydia Sebba Tosta Mariosa**, pela colaboração inicial nesta pesquisa.

Ao **Dr. Clayton de Paula e Marcos Anibal de Oliveira**, pela inestimável contribuição técnica na minha dissertação.

À amiga **Eliana de Melo Hinds**, por toda colaboração e sugestões.

À **Dra. Alessandra Carvalho Goulart e Wagner de Paulo Pereira da Costa** pela essencial contribuição e sugestões com o *paper*.

À **Maria Márcia Alves, Maria Marilede Alves, Lucivânia da Silva Quintão e Milva T. Luciano Braz**, funcionárias do Departamento de Otorrinolaringologia do HCFMUSP, pela amizade, carinho e colaboração nos aspectos burocráticos e assistenciais na execução desta pesquisa.

Ao **Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, por acolher tantos mestres e doutores e incentivar o crescimento científico de todos que por aqui têm o privilégio de frequentar.

À **CNPq**, pela bolsa de estudos que contribuiu para financiar este trabalho.

Sumário

Listas de Figuras.....	ix
Lista de Tabelas.....	x
Listas de Siglas.....	xi
Listas de Abreviaturas	xii
Resumo	xiii
Summary	xiv
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVO	5
2.1 Objetivo primário	6
2.2 Objetivo secundário.....	6
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	7
3.1 Glicose, Insulina e sua participação na fisiopatologia da orelha interna	8
3.2 As provas laboratoriais da orelha interna nos DMG	12
3.3 Diagnóstico da tontura de origem metabólica	13
3.4 Tratamento da tontura atribuída aos DMG	17
3.5 Efeito placebo	19
3.6 Posturografia Dinâmica Computadorizada na avaliação da função labiríntica	19
3.7 Escalas – questionários de avaliação clínica dos pacientes com tontura	22
4 MÉTODOS	23
4.1 Casuística	24

4.2	Metodologia.....	26
4.2.1	Avaliação Clínica	26
4.2.2	Avaliação funcional do equilíbrio	27
4.2.3	Divisão dos grupos	29
4.2.4	Análise Estatística	31
5	RESULTADOS	32
5.1	Caracterização da amostra	33
5.2	Variáveis quantitativas pela PDC	34
5.3	Variáveis quantitativas encontradas na Escala Análogo Visual e <i>Disability Index</i>	36
6	DISCUSSÃO.....	39
7	CONCLUSÕES.....	49
8	ANEXOS.....	51
9	REFERÊNCIAS	62

Listas de Figuras

Figura 1 – Condições de estimulação sensorial no TIS	28
Figura 2 – Fluxograma do estudo	30

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Valores da CONDIÇÃO 4 da PDC dos Grupos Dieta e Controle e dos momentos Dia 1 e Dia 30	34
Tabela 2 – Valores da CONDIÇÃO 5 da PDC dos Grupos Dieta e Controle e dos momentos Dia 1 e Dia 30	35
Tabela 3 – Valores da CONDIÇÃO 6 da PDC dos Grupos Dieta e Controle e dos momentos Dia 1 e Dia 30	35
Tabela 4 – Valores do ÍNDICE DE EQUILÍBRIO (IE) dos Grupos Dieta e Controle dos momentos Dia 1 e Dia 30	36
Tabela 5 – Valores da variável EAV dos Grupos Dieta e Controle e dos momentos Dia 1 e Dia 30	37
Tabela 6 – Valores da variável <i>Disability Index (DI)</i> dos Grupos Dieta e Controle e dos momentos Dia 1 e Dia 30	37
Tabela 7 – Correlação entre EAV e <i>DI</i> em ambos os grupos e nos dois tempos de coleta (Dia 1 e Dia 30).....	38

Listas de Siglas

ABR	Audiometria de Tronco Cerebral
ANOVA	Análise de Variância
ATP	Adenosina Trifosfato
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
<i>DI</i>	<i>Disability Index</i>
DMG	Distúrbios do Metabolismo da Glicose
EAV	Escala Análogo Visual
EOAPD	Emissões Otoacústicas por Produto de Distorção
GC	Grupo Controle
GD	Grupo Dieta
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IE	Índice de Equilíbrio
ORLFMUSP	Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
PDC	Posturografia Dinâmica Computadorizada
SNC	Sistema Nervoso Central
TIS	Teste de Integração Sensorial
TTG	Teste Tolerância à Glicose
VEMP	Potencial Evocado Miogênico Vestibular
VPPB	Vertigem Posicional Paroxística Benigna

Listas de Abreviaturas

=	igual
±	mais ou menos
μU/l	micro unidades internacionais por litro
D1	dia 1
D30	dia 30
dl	decilitro
h	hora
K	Potássio
mg	miligrama
min	minuto
Na	Sódio
U/ml	unidades internacionais por mililitro

Resumo

Santos, Maruska d' Aparecida. *Eficácia da dieta fracionada e restritiva de carboidratos em pacientes portadores de distúrbios do equilíbrio corporal associados a alterações do metabolismo da glicose por meio da posturografia dinâmica computadorizada, disability index e escala análogo visual* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 70p.

INTRODUÇÃO: O consumo mundial de açúcar triplicou nos últimos 50 anos e a sua ingestão abusiva é responsável pela resistência periférica à insulina, que origina a síndrome metabólica – obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial e doenças coronarianas . Motivados pelo elevado número de pacientes que nos procuram com queixas vestibulares associadas aos distúrbios de metabolismo da glicose (DMG) resolvemos avaliar de forma objetiva, a influência dos DMG nas disfunções labirínticas e o efeito da dieta restritiva de carboidratos como forma de tratamento. **OBJETIVO:** Observar o impacto da dieta fracionada e restritiva de carboidratos na qualidade de vida dos pacientes portadores de distúrbios do equilíbrio corporal e DMG por meio da posturografia dinâmica computadorizada (PDC), do *disability index* (*DI*) e da escala análogo-visual (EAV). **CASUÍSTICA E METODOLOGIA:** Este estudo foi desenhado como um ensaio clínico prospectivo controlado randomizado realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A amostra foi constituída de 51 pacientes divididos em dois grupos: Grupo Dieta (GD): indivíduos tratados com comprimidos de placebo e dieta fracionada com restrição de glicose, Grupo Controle (GC): receberam apenas placebo. Os pacientes realizaram PDC, *DI* e EAV no primeiro e trigésimo dias do estudo. **RESULTADOS:** A amostra mostrou-se homogênea quando comparados os grupos e observou-se melhora, estatisticamente comprovada nas condições posturográficas avaliadas quando comparados GD e GC. Observou-se ainda melhora clínica do GD na análise da EAV. **CONCLUSÃO:** A dieta fracionada e restritiva de carboidratos mostrou-se eficaz no tratamento da nossa amostra de pacientes portadores de disfunções vestibulares associadas a DMG.

Descritores: 1.Equilíbrio postural 2.Tontura 3.Transtornos do metabolismo de glicose 4.Dieta com restrição de carboidratos 5.Escalas 6.Posturografia dinâmica computadorizada 7.Questionários

Summary

Santos, Maruska d' Aparecida. *Effectiveness of the glucose restrictive and fractionated diet in patients with corporal imbalance and disorders of glucose metabolism by computerized dynamic posturography, disability index and visual analog scale. [thesis]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 70p.

INTRODUCTION: World sugar consumption has tripled in the last 50 years and its abusive ingestion is responsible for peripheral insulin resistance, which leads to metabolic syndrome - obesity, diabetes mellitus, hypertension and coronary heart disease. Because of the high number of patients with vestibular complaints and with glucose metabolism disorders (GMD) we decided to objectively evaluate the effect of *glucose restrictive and fractionated diet* as a option of treatment in these patients. **OBJECTIVE:** To evaluate the impact of the *glucose restrictive and fractionated diet* on the Computerized Dynamic Posturography (CDP), disability index (DI) and the visual analogue scale (VAS) in patients with balance disorders and disorders of glucose metabolism. **SAMPLES AND METHODOLOGY:** Randomized controlled trial. Sample of 51 patients divided into two groups: Diet Group (DG) treated with placebo pills and *glucose restrictive and fractionated diet* and Control Group (CG) with only placebo. The individuals performed CDP, DI and VAS at first and thirtieth days of study. **RESULTS:** The sample groups were homogeneous before the study. There were significant improvement of DG on CDP conditions 4, 5, 6 and composite score. There was, also, significant improvement of VAS analysis on DG after intervention. **CONCLUSION:** The *glucose restrictive and fractionated diet* was effective in the treatment of patients with vestibular dysfunction associated with glucose metabolism disorders.

Descriptors: 1.Postural balance 2.Dizziness 3.Glucose metabolism disorders 4.Diet carbohydrate-restricted 5.Scales 6.Computerized dynamic posturography 7.Questionnaires

Normalização Adotada

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).

Apresentação: 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*.

1 INTRODUÇÃO

O consumo mundial de açúcar triplicou nos últimos 50 anos, e a sua ingestão abusiva é responsável pela resistência periférica à insulina, que origina a síndrome metabólica – obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial e doenças coronarianas (Fukuda, 2004; Rask-Madsen; King, 2007). De acordo com as Nações Unidas, as doenças crônicas não transmissíveis como diabetes, cancer e coronariopatias são responsáveis por 35 milhões de mortes por ano. Recentemente a revista *Nature* publicou artigo discorrendo sobre o fato de que cerca de 40% de indivíduos com pesos considerados normais desenvolverão algum tipo de síndrome metabólica em função da ingestão de glicose. Segundo o mesmo artigo, o problema tem se tornado motivo de segurança nacional, uma vez que os jovens estão cada vez mais obesos e inaptos ao serviço militar (Lustig et al., 2012).

Embora tenha despertado o interesse da comunidade científica mundial nos últimos anos, os sintomas atribuídos aos distúrbios do metabolismo da glicose (DMG) na área otoneurológica são conhecidos de longa data. Observamos a relevância dos DMG no campo da Otoneurologia quando documentamos sua alta prevalência em pacientes portadores de labirintopatias (Bittar et al., 2004). Dados da literatura internacional estimam que de 30 a 90% de pacientes portadores de tontura possuem níveis alterados de glicemia e insulinemia (Powers, 1978; Proctor; Oak, 1981; Lehrer et al., 1986; Knight et al., 1995). A importância dos DMG na

etiopatogenia das disfunções da orelha interna tem sido amplamente estudada ao longo dos últimos anos (Powers, 1978; Pillsbury, 1981; Leher et al., 1986; Rybak, 1995; Sanchez et al., 2001; Bittar et al., 2004). Com a evolução dos conhecimentos de fisiopatologia, é possível diagnosticar os distúrbios de origem sistêmica, como os DMG, por meio da sintomatologia precoce, que resulta do acometimento de estruturas labirínticas.

Muitos autores tentam demonstrar, através de estudos experimentais e clínicos, o mecanismo pelo qual os níveis alterados de insulina e glicose poderiam ser responsáveis por disfunções auditivas e vestibulares (Koide et al., 1960; Gladney; Shepherd, 1970; Marcus et al., 1978; Mangabeira-Albernaz et al., 1985; Knight et al., 1995; Yoshihara et al., 1999; Perez et al., 2001). Já está documentada a intensa atividade metabólica na estria vascular e sua sensibilidade ao fornecimento de oxigênio, glicose e disponibilidade de ATP para manutenção do potencial endococlear (Fukuda, 1982; Marcus et al., 1978).

Updegraff¹ (apud Leher et al., 1986) identificou os DMG em 90% de seus pacientes com tontura, e todos eles se tornaram assintomáticos com orientação dietética. Powers (1978), encontrou alterações do teste tolerância à glicose (TTG) em 30% de seus casos de Doença de Ménière que obtiveram melhora sintomatológica com dieta. Outros autores que associam os DMG à disfunção labiríntica também obtiveram melhora clínica após instituição de dieta que restringe a ingestão de glicose (Fukuda, 1982, Bittar et al., 1998; Bittar et al., 2004; Proctor; Oak, 1981).

¹ Updegraff WR. Impaired carbohydrate metabolism and idiopathic Ménière's disease. *Ear Nose and Throat J.* 1977; 56:160-3.

Apesar da existência de vários trabalhos relacionando os DMG como fatores causais dos distúrbios do equilíbrio, ainda existe certo descrédito por alguns pesquisadores em aceitar o fato. Rybak (1995) ressalta necessidade de documentação mais objetiva da influência dos DMG na gênese das disfunções da orelha interna.

Motivados pelo elevado número de pacientes que nos procuram com queixas vestibulares associadas aos DMG, resolvemos avaliar de forma objetiva a influência dos DMG nas disfunções labirínticas e o efeito da dieta restritiva de carboidratos como forma de tratamento.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo primário

- Avaliar as condições posturográficas de plataforma móvel – condições 4, 5, 6 e o índice de equilíbrio em pacientes portadores de distúrbios do equilíbrio corporal e alterações do metabolismo da glicose antes e após dieta fracionada e restritiva de glicose por 30 dias.

2.2 Objetivo secundário

- Avaliar o impacto da dieta fracionada e restritiva de carboidratos na qualidade de vida dos pacientes portadores de distúrbios do equilíbrio corporal e alterações do metabolismo da glicose por meio do *disability index (DI)* e da escala análogo visual (EAV).

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Glicose, Insulina e sua participação na fisiopatologia da orelha interna

A importância do metabolismo da glicose para o adequado funcionamento da orelha interna tem sido estudada por vários pesquisadores ao longo dos anos. A primeira observação clínica da relação entre as disfunções metabólicas e os distúrbios labirínticos foi realizada por Jordão² em 1864 com um grupo de pacientes portadores de disacusia sensorineural e diabetes melito (apud Mangabeira-Albernaz; Fukuda, 1984). Desde então, vários estudos experimentais e clínicos tentam esclarecer esta relação.

Os carboidratos, depois de ingeridos, são desdobrados em moléculas de glicose no intestino delgado pela ação da enzima sacarase. A glicose é então absorvida através da corrente sanguínea e será responsável por gerar energia em todas as células (Guyton, 1991). Para que a glicose absorvida consiga gerar a energia que a célula precisa, é necessária sua entrada no interior da célula. A insulina é o hormônio polipeptídeo, que atua na membrana da célula responsável pela passagem da glicose sanguínea para o interior celular. Esse hormônio regula a maior parte das atividades metabólicas e tem ação na síntese de glicogênio e de gordura a partir da glicose. Sendo assim, existem receptores de natureza protéica denominados

² Jordão A. *Estudos sobre diabetes*. Lisboa: Tipografia da Academia; 1864.

“receptores de insulina”, que reconhecem o complexo molecular glicose-insulina e permitem sua entrada. Uma vez no interior da célula, a molécula de glicose se desprende da insulina e é encaminhada à mitocôndria, responsável pela extração de energia na forma de ATP (Guyton, 1991; Jensen et al., 2008). A maior parte da energia, apropriada para utilização celular na forma de ATP, é liberada por meio de um processo bioquímico denominado “ciclo do ácido cítrico” ou “ciclo de Krebs” (Stryer, 1992).

A taxa de insulina eleva-se após ingestão de hidratos de carbono, gordura ou proteína, atingindo níveis mais elevados quando são carboidratos de rápida absorção, pois, nesse caso, o pâncreas é solicitado para a produção adicional do hormônio. No caso de ingestão frequente de carboidratos de rápida absorção, há redução dos receptores de insulina (resistência à insulina), situação caracterizada pela hiperinsulinemia crônica, que gera a hiperglicemia que, por sua vez, pode evoluir para obesidade, diabetes, hipertensão arterial e doenças coronarianas – a Síndrome Metabólica (Spencer, 1981; Brun et al., 2000; Fukuda, 2004).

As células da orelha interna dependem de suprimento sanguíneo com níveis satisfatórios de glicose, oxigênio e disponibilidade de ATP para seu funcionamento (Rybak, 1995). A manutenção do potencial endococlear é realizada pelo transporte ativo de sódio através da membrana celular. Trata-se de transporte ativo dependente de energia, realizado contra um gradiente de concentração sódio/ potássio, que só é possível devido ao bom desempenho da enzima Sódio – Potássio – Adenosina Tri Fosfatase (Na^+K^+ ATPase), comumente designada como bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$. Essa enzima está

presente em alta concentração na estria vascular (Kuijpers; Bonting, 1969), sugerindo que altos gastos energéticos são necessários para manter as altas concentrações de K^+ e baixas concentrações de Na^+ na endolinfa. A queda da glicose circulante tem como consequência a diminuição da energia disponível para manutenção da função ideal da bomba de Na^+-K^+ (Mangabeira-Albernaz; Fukuda 1984; Betti et al., 1985).

Estudos experimentais em cobaias demonstram aumento da taxa respiratória e da atividade da bomba de Na^+-K^+ nas células da estria vascular incubadas *in vitro* após adição de alguns substratos como fumarato, piruvato, succinato, glicose, Na^+ e K^+ livres. Embora as células ciliadas tenham utilizado todos estes substratos, nenhum deles foi tão efetivo quanto a glicose para manter os níveis de energia necessários para o funcionamento da bomba de Na^+-K^+ . Também a presença de glicogênio na estria vascular foi detectada, mas esta fonte alternativa não se mostrou capaz de sustentar o potencial endolinfa/perilinfina na ausência de glicose (Marcus et al., 1978).

Portanto, as flutuações dos níveis sanguíneos de glicose e insulina perturbam a homeostase da orelha interna, causando alterações químicas da endolinfa. O aumento da concentração de sódio e a redução de potássio aumentam a pressão osmótica, responsáveis por originar a hidropisia endolinfática – substrato anatomopatológico da Síndrome de Ménière e de outras afecções cocleovestibulares (Mangabeira-Albernaz, 1995).

A presença de receptores de insulina é observada no epitélio do saco endolinfático de cobaias e sua atividade ideal ocorre em temperatura

corpórea fisiológica (Knight et al.,1995). Esses receptores parecem estar envolvidos em importantes vias metabólicas responsáveis pela homeostasia da orelha interna.

Estudando cobaias e coelhos, Koide et al. (1960), após 3 horas da administração de insulina, observam um decréscimo na amplitude do microfonismo coclear, com queda da glicemia e dos níveis de tensão de oxigênio. A administração de glicose e de outros substratos do ciclo de Krebs, como piruvato e fumarato, produziu apenas recuperação parcial do microfonismo coclear, sugerindo que a redução na concentração de carboidratos e/ou substratos do ciclo de Krebs na orelha interna contribuíram para o decréscimo da amplitude que foi observado. A insulina foi responsável pela redução do microfonismo coclear secundária à diminuição da concentração de oxigênio na orelha interna. Outros estudos também confirmam a redução do microfonismo coclear em roedores após administração de insulina (Mendelsohn; Roderique, 1972).

Apesar da importância do metabolismo da glicose para a fisiologia cocleovestibular, os mecanismos de seu transporte ainda não estão bem estabelecidos. Na orelha interna há um sistema de barreira semelhante à barreira hematoencefálica, rica em proteínas transportadoras de glicose (GLUT 1), denominada barreira hematolabiríntica. Essa barreira é responsável pelo equilíbrio iônico entre endolinfa e perilinfa e exige intenso gasto energético para seu adequado funcionamento. Em estudo ultraestrutural com microscopia eletrônica, detectou-se GLUT 1 na estria vascular e *dark cells* vestibulares de cobaias. Estes achados indicam que a

GLUT 1 encontra-se envolvida não apenas na regulação de glicose e metabolismo da orelha interna, mas também no transporte de glicose entre o sangue e a perilinfa (Yoshihara et al., 1999).

O controle da entrada de glicose é realizado por meio de comunicações denominadas *nexus* com o auxílio da GLUT 1. Métodos imunohistoquímicos também demonstram que a GLUT 1, ocludina (proteína que bloqueia o *nexus*) e as proteínas conexina 26 e conexina 30 estão presentes nas células basais da estria vascular de ratos (Suzuki et al., 2009).

3.2 As provas laboratoriais da orelha interna nos DMG

Os estudos funcionais da orelha interna em animais demonstram que ratos diabéticos apresentam maiores latências e menores amplitudes da primeira onda do potencial evocado miogênico vestibular (VEMP) e latência prolongada da primeira onda da audiometria de tronco cerebral (ABR), quando comparados com ratos não diabéticos. Esses achados comprovam o sofrimento da orelha interna frente às situações de hiperglicemia (Perez et al., 2001).

Em estudos com ovelhas submetidas à hiperinsulinemia, observa-se redução dos limiares das emissões otoacústicas por produto de distorção (EOAPD) e redução da amplitude do potencial de ação na eletrococleografia (Zuma-Maia et al., 2008; Angeli et al., 2009).

Em pacientes diabéticos com audiometria e impedanciometria normais, foram descritas alterações precoces no ABR (aumento da latência

das ondas I, III, V) e nas EOAPD (amplitude das ondas reduzidas), quando comparados ao Grupo Controle (Marcus et al., 1978; Lisowska et al., 2001).

Vários autores estudam a relação entre as síndromes vertiginosas e a curva de tolerância à glicose. Apenas alguns deles relatam alterações na curva como hipoglicemia ou hiperglicemia (Powers, 1978; Spencer, 1981; Lehrer et al., 1986; Ramos & Ramos, 1993). No entanto, grande parte dos autores encontra a hiperinsulinemia como característica de maior prevalência (Rybak, 1995; Proctor; Oak, 1981; Mangabeira-Albernaz; Fukuda, 1984; Kim; Reaven, 2008). Há também relato de ausência de alteração na curva glicoinsulínêmica (Rybak, 1995), mas o autor não é capaz de contradizer a extraordinária melhora clínica destes pacientes após orientação sobre hábitos dietéticos adequados. De qualquer maneira, a avaliação conjunta de índices glicêmicos e insulínêmicos aumenta a sensibilidade do diagnóstico de DMG (Lehrer et al., 1986; Ramos; Ramos, 1993).

3.3 *Diagnóstico da tontura de origem metabólica*

A anamnese é fundamental para o diagnóstico das tonturas metabólicas causadas pelos DMG. Os sintomas cocleares incluem plenitude auricular, zumbido, hipoacusia flutuante ou persistente e o desconforto com relação aos ruídos intensos (o mais comum desses sintomas). Já o sintoma vestibular mais comum é a tontura tipo flutuação com ou sem ocorrência de crises típicas de vertigem. A cefaléia é um sintoma frequente, provavelmente

relacionada ao funcionamento inadequado da bomba de Na^+K^+ nas células cerebrais. A ansiedade e estresse agravam os sintomas em virtude da elevação do consumo de glicose pelas células nervosas (Currier, 1971; Mangabeira-Albernaz; Fukuda, 1984).

Os sintomas secundários à hipoglicemia podem ser divididos em **neuroglicopênicos** (queda da concentração de glicose no Sistema Nervoso Central – SNC) reconhecidos pela confusão mental, fadiga, convulsões, perda de consciência e alterações de comportamento e os **autonômicos** (manifestações adrenérgicas e colinérgicas), cujos sintomas são palpitações, tremores, ansiedade, sudorese, parestesia e sensação de fome (Bittar et al., 2004).

Classicamente, o diagnóstico de hipoglicemia é feito pela Tríade de *Whipple*: sintomas compatíveis com hipoglicemia, baixa concentração de glicose no plasma (menor que 55 mg/dl) e alívio dos sintomas com o aumento da glicemia (*The Endocrine Society*, 2009; Foster, 1999). Outros dados importantes na história clínica são a necessidade de ingerir alimentos doces e a presença de antecedentes familiares diabéticos, embora estes não estejam presentes em todos os pacientes (Mangabeira-Albernaz, 1995). Já hipoglicemia crônica pode ser assintomática ou referida apenas como sensação de cabeça oca e/ou flutuação (Bittar et al., 2004).

A dosagem metabólica que inclui glicemia, dosagem do colesterol total e frações, triglicérides e hormônios tireoidianos é de grande relevância e deve fazer parte da triagem de todos os pacientes com suspeita de disfunção da orelha interna (Charles et al., 1979; Pillsbury, 1981; Bittar et al., 1998; Oiticica; Bittar, 2010). A alta prevalência destes distúrbios, quando

comparados a população geral, justifica sua solicitação para todos pacientes com tontura (Bittar et al., 2003).

A curva glicoinsulinêmica é a ferramenta diagnóstica mais importante na avaliação dos pacientes com suspeita de DMG. As dosagens de glicose e insulina podem ser solicitadas na curva de três, quatro ou cinco horas. Estudos mostram que a maioria dos DMG já podem ser diagnosticados nas curvas de 3 horas, com coletas de sangue aos 0, 30, 60, 90, 120 e 180 minutos (Proctor; Oak, 1981; Vexiau et al., 1983; Mangabeira-Albernaz; Fukuda, 1984; Lehrer et al., 1986; Lavinsky et al., 2004).

Serra et al. (2009), ao avaliarem 81 curvas de 4 horas em pacientes com síndrome vestibular periférica, encontraram 87,7% de alterações, que incluíram hiperinsulinemia, intolerância a glicose, hipoglicemia e hiperglicemia. Até a terceira hora a curva glicêmica apresentou 71,6% de alterações, valores estatisticamente semelhantes aos 87,7% obtidos pela curva de quatro horas.

Crítérios recentes para diagnóstico das alterações de glicemia estabelecidos pela *American Diabetes Association* (2010; 2011) incluem:

- Diabetes: valor de glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dl e/ou glicemia pós-prandial (2 horas após as refeições ou 2 horas após ingestão de uma sobrecarga de 75mg de glicose) maior ou igual a 200 mg/dl e/ou glicemia ao acaso maior ou igual a 200 mg/dl;
- Intolerância à glicose ou pré-diabetes: valores entre 145 mg/dl e 199 mg/dl observados na glicemia pós-prandial;
- Hipoglicemia: valor de glicemia abaixo de 55 mg/dl associado a sintomas sugestivos, em qualquer momento do exame.

A curva insulinêmica é classificada em 5 tipos segundo os critérios de Kraft (Kraft; Nosal, 1975; Proctor; Oak, 1981):

- Tipo I: curva normal - Valor em jejum: 0 a 25 $\mu\text{U/l}$, pico entre 30 e 60 min (independente do valor), valor em 120 minutos menor que 50 $\mu\text{U/l}$, soma dos valores em 120 e 180 minutos menor que 60 $\mu\text{U/l}$ e valores entre 240 e 300 minutos na faixa do jejum.
- Tipo II: pico normal com retorno lento.
 - II1: pico entre 30 e 60 minutos, soma dos valores em 120 e 180 minutos entre 60 a 100 $\mu\text{U/l}$ (limítrofe).
 - II2: pico entre 30 e 60 minutos, soma dos valores em 120 e 180 minutos maior que 100 $\mu\text{U/l}$.
- Tipo III:
 - IIIA - pico em 120 minutos.
 - IIIB - pico em 180 minutos.
- Tipo IV: valor em jejum maior que 50 $\mu\text{U/l}$.
- Tipo V: curva insulinopênica (resposta insulínica baixa), todos os valores insulinêmicos menores que 50 $\mu\text{U/l}$.

A avaliação dos pacientes otoneurológicos por meio da curva glicoinsulinêmica mostra-se eficaz no diagnóstico precoce dos distúrbios do metabolismo dos carboidratos, como hipoglicemia, intolerância à glicose e diabetes melito. Além de prevenir a deterioração da orelha interna e a progressão para o próprio diabetes, evita complicações sistêmicas futuras, como alterações vasculares ateroscleróticas e neuropatias que podem repercutir na morbimortalidade (Gladney; Shepherd, 1970; Mangabeira-Albernaz; Fukuda, 1984).

Em relação ao gênero e à idade, os estudos apontam maior prevalência das alterações metabólicas relacionadas às disfunções da orelha interna em pacientes do gênero feminino com média de idade por volta da quinta década de vida (Pillsbury, 1981; Mangabeira-Albernaz; Fukuda, 1984; Ramos; Ramos, 1993; Bittar et al., 2003; Bittar et al., 2004; Fonseca; Davidson, 2006; Oiticica; Bittar, 2010). Provavelmente, alterações hormonais femininas, como as flutuações de estrogênio e progesterona, associadas à migrânea e às disfunções de metabolismo de glicose favoreçam o aparecimento de distúrbios do equilíbrio corporal nesta faixa etária (Bittar et al., 2003; Sacco et al., 2012).

3.4 Tratamento da tontura atribuída aos DMG

A elevação da glicose plasmática após as refeições, especialmente após a ingestão abusiva de carboidratos, faz com que a insulina seja excessivamente liberada. Somente ao compreender este mecanismo é possível aceitar o relevante e primário papel da dieta no manejo das DMG na orelha interna (Currier, 1971; Spencer, 1981; Brun et al., 2000).

Devido à alta prevalência das disfunções labirínticas associada a alterações do metabolismo de carboidratos, é essencial encorajar os pacientes a manter seu peso ideal à custa de dieta equilibrada (Currier, 1971; Spencer, 1981; Lehrer et al., 1986; Bittar et al., 2004; Lavinsky et al., 2004). Estudos com revisão de literatura baseada em evidências concluem que

exercícios físicos associados à dieta restritiva de carboidratos são capazes de melhorar a resistência periférica à insulina e intolerância à glicose, prevenindo as comorbidades relacionadas à obesidade e ao diabetes melito (Sato et al., 2003; Savage et al., 2007).

As orientações dietéticas propostas por vários autores podem diferenciar-se em detalhes, mas basicamente incluem redução categórica dos carboidratos de rápida absorção como a farinha de milho, trigo, arroz, massas e batatas. É indicado substituir o açúcar branco ou mel por adoçante e pães com farinha branca por pão integral. O fracionamento das refeições é indicado em intervalos de 3 horas, com quantidades menores de alimentos, evitando, assim, a hipoglicemia relacionada ao consumo normal de glicose. Um dos alimentos ideais para essas refeições intermedárias são as frutas, pois a frutose não é tão rapidamente absorvida, no entanto, o abuso de frutas muito doces como uva, figo, caqui e mamão papaya deve ser evitado (Mangabeira-Albernaz; Fukuda, 1984; Bittar et al., 2004).

O consumo exagerado de carboidratos e gorduras associado ao sedentarismo é responsável pela obesidade associada ao diabetes melito tipo 2 e resistência periférica à insulina. A dieta balanceada e o exercício físico regular podem melhorar esse quadro por reduzir a liberação de insulina e sua ação hipotalâmica, responsável pelo controle ponderal (Kahn et al., 2006; Savage et al., 2007; Kim; Reaven, 2008).

3.5 Efeito placebo

Ensaio clínico com placebo tornam-se cada vez mais indispensáveis nas pesquisas devido ao seu efetivo poder de controle e validação dos tratamentos, desde que não ofereçam risco substancial ao paciente (Colloca et al., 2010; Avins et al, 2012).

Ingerindo o placebo, o paciente se sente tratado e acompanhado por seu médico assistente, e pode originar um efeito de origem psíquica capaz de minimizar os sintomas apresentados.

Estudos recentes demonstram que o efeito placebo é capaz de gerar importantes fenômenos biológicos e mimetizar efeitos farmacológicos, como por exemplo ativação de vias centrais responsáveis pela produção de opióides endógenos (Finness et al., 2010; Benedetti, 2012). Alguns autores encontram até 35% de respostas positivas ao tratamento com placebo (Benedetti, 2012).

3.6 Posturografia Dinâmica Computadorizada na avaliação da função labiríntica

A Posturografia Dinâmica Computadorizada (PDC) complementa a bateria clássica de testes para diagnóstico otoneurológico e abre caminho na averiguação mais objetiva das tonturas (Di Fabio, 1995; Bittar, 2007; Simoceli, 2007). A PDC possibilita a avaliação do reflexo vestibulo-espinal e faz a

análise sensorial dos resultados. Trata-se de um método quantitativo que avalia os sistemas sensoriais e motores envolvidos no equilíbrio corporal e é considerado padrão ouro na avaliação do equilíbrio corporal (Dobie, 1997).

Os testes realizados na PDC avaliam quatro funções básicas envolvidas na manutenção do equilíbrio: (1) percepção dos estímulos proprioceptivos, visuais e vestibulares, (2) integração central das informações gerando uma resposta motora, (3) estabelecimento da estratégia adequada de seleção sensorial para a correção postural e (4) respostas motoras em latências e intensidades adequadas para a manutenção do centro de massa corporal dentro dos limites físicos de estabilidade da postura ereta (Owen, 2001; Black, 2001a).

Clinicamente, a PDC pode determinar se há uma alteração do equilíbrio ou não, quantificando-a e verificando se está relacionada às aferências sensoriais, à integração central das informações, ao controle motor reflexo, ou a uma combinação de todos esses fatores. No entanto, a finalidade da PDC é determinar um topodiagnóstico e não se propõe a diagnosticar a etiologia do desequilíbrio (Norré, 1994; Harcourt, 1995; Black, 2001b).

Dentre os vários testes realizados na PDC, inclui-se o Teste de Integração Sensorial (TIS). O TIS permite quantificar o estado funcional dos três sistemas sensoriais envolvidos no equilíbrio corporal, as respostas motoras, as situações de conflito sensorial e as estratégias de equilíbrio envolvidas na manutenção da postura ereta (Herdman, 2002).

As principais condições que avaliam a função vestibular são as que permitem oscilação da plataforma de força, ou seja, as condições 4, 5 e 6.

Nessas situações, a oscilação fisiológica do centro de gravidade do corpo desloca a superfície de apoio com o balanço corporal e obriga o paciente a utilizar a informação vestibular para corrigir seu ângulo de tornozelo e não cair. Nesse caso, o sistema vestibular é a aferência cuja precisão da informação tem o maior impacto na estabilização corporal. A condição 5 é a situação que melhor avalia o sistema vestibular isoladamente, considerando que nela o paciente encontra-se sobre uma plataforma instável e não dispõe da informação visual (Di Fabio, 1996; Ruckenstein; Shepard, 2000; Owen, 2001; Bittar et al., 2004; Novalo et al., 2008).

Dentre as várias indicações da PDC encontra-se o controle de tratamento clínico ou de reabilitação (Dobie, 1997; Medeiros, et al., 2003; Bittar, 2007; Novalo et al., 2008). Nesse aspecto, ainda existem poucos estudos que sugerem a PDC como uma ferramenta útil na documentação da melhora do equilíbrio de pacientes portadores dos DMG e sua aplicação na documentação mais objetiva dos dados (Oppenheim, 1999).

Bittar et al. (2004) ao avaliarem pacientes com DMG e tontura por meio da PDC encontram alterações significativas, tanto na condição 5, como no índice final de equilíbrio. A performance desses pacientes à PDC apresentou-se melhor após dieta restritiva de carboidratos.

Alterações posturais precoces são encontradas em pacientes com diabetes melito utilizando testes posturográficos (Yamamoto et al., 2001; Fioretti et al., 2010). Por meio da PDC, já foi documentado o desequilíbrio subclínico em pacientes diabéticos tipo 1 com neuropatia periférica (Di Nardo et al., 1999). De acordo com Eman et al. (2009), a detecção precoce das alterações posturais, associada a um bom controle glicêmico, pode prevenir futuras quedas em pacientes diabéticos com neuropatia periférica.

3.7 Escalas – questionários de avaliação clínica dos pacientes com tontura

Várias ferramentas são utilizadas no campo da Otoneurologia com o objetivo de fornecer medidas numéricas para o acompanhamento clínico de determinado tratamento instituído aos pacientes com tontura. As escalas mostram-se eficazes na avaliação do grau de impacto dos sintomas na qualidade de vida desses pacientes (Shepard et al., 1990; Clendaniel, 2000; Duracinsky et al., 2007). O **Disability Index (DI)** é citado por alguns autores como uma escala que fornece a auto-percepção do grau de capacidade diária do indivíduo em relação ao seu equilíbrio.

Nesse questionário o paciente atribui uma nota de 0 a 5 à repercussão da tontura nas atividades diárias ou incapacidades baseada na descrição dos sintomas e suas limitações diárias. A nota zero corresponde à ausência de sintomas, enquanto a nota 5 significa incapacidade severa de longa data, incapacidade laborativa por mais de um ano ou incapacidade permanente. Este índice visa estabelecer uma relação numérica do grau de impacto da disfunção de equilíbrio na vida do paciente (Shepard et al., 1990; Clendaniel, 2000) (ANEXO 4).

A **Escala Análogo Visual (EAV)** também é outra ferramenta que pode ser utilizada no acompanhamento dos pacientes com a finalidade de quantificar a evolução subjetiva e individual dos sintomas. O paciente é solicitado a pontuar o grau de incômodo dos seus sintomas utilizando uma nota de 0 a 10, em que 0 significa a ausência de incômodo e 10 o grau máximo de incômodo com a tontura (Colloca et al., 2010; Kammerlind et al., 2011).

4 MÉTODOS

Este estudo foi desenhado como um ensaio clínico prospectivo controlado randomizado. O protocolo da pesquisa foi previamente aprovado pela 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 14/12/2005 sob o número 482/05 (ANEXO 1).

Todos os participantes incluídos no estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO 2). Foram respeitados os princípios éticos que versam a resolução 196/96 (Ministério da Saúde, 1996) sobre ética em pesquisas com seres humanos e as orientações do Comitê de Ética em Pesquisa – HCFMUSP.

4.1 Casuística

A amostra foi composta por 51 pacientes, 42 do gênero feminino e 9 do masculino, provenientes do ambulatório de Otoneurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Todos pacientes já haviam sido submetidos ao protocolo padrão de investigação clínica do Ambulatório de Otoneurologia do Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ORL-FMUSP) composto por:

anamnese geral, exame otorrinolaringológico e dos nervos cranianos, avaliação do Equilíbrio estático e dinâmico (Romberg e Fukuda), testes de coordenação (diadococinesia com pronação e supinação alternadas dos antebraços e índex-nariz) e exame eletroristagmográfico completo.

Os indivíduos selecionados apresentavam queixas vestibulares e diagnóstico de alterações do metabolismo de glicose (alterações dos níveis séricos de glicose e/ou insulina encontradas nas curvas glicêmicas e/ou insulinêmicas de 3 horas). A curva glicêmica foi classificada de acordo com os critérios da *American Diabetes Association* (2010; 2011) e *The Endocrine Society* (2009). A interpretação da curva insulinêmica baseou-se nos Critérios de Kraft (Kraft; Nosal, 1975; Charles et al., 1979; Proctor; Oak, 1981; Mangabeira-Albernaz; Fukuda, 1984).

O método escolhido para a avaliação da curva glicoinsulinêmica foi o enzimático colorimétrico (determinação da glicose após oxidação enzimática pela glicose oxidase: GOD-PAP) e o radioimunoensaio para insulina (Mangabeira-Albernaz; Fukuda, 1984). A coleta de sangue foi realizada nos tempos: 0min; 30min; 60min; 90min; 120min e 180min. Imediatamente após a primeira coleta foram administrados 75 mg de glicose (dextrosol) por via oral.

Os pacientes selecionados e incluídos na pesquisa seguiram os seguintes **critérios de inclusão**:

- Idade igual ou superior a 18 anos.
- Queixas de tonturas ou desequilíbrio por disfunção vestibular periférica.
- Glicemia menor ou igual a 55 mg/dl observados em qualquer momento na curva glicêmica e/ou:
- Glicemia entre 145 e 199 mg/dl na segunda hora do exame e/ou:
- Soma das insulinemias de segunda e terceira horas maior que 60 U/ml.
- Assinatura do termo de ciência e consentimento livre pós-esclarecido.

Foram considerados **critérios de exclusão** do estudo:

- Queixas não atribuíveis ao sistema vestibular.
- Alterações ortopédicas ou neurológicas que possam interferir na PDC.
- Pacientes diabéticos (*American Diabetes Association*, 2010; 2011).
- Pacientes com diagnóstico recente de Vertigem Posicional Paroxística Benigna (VPPB).

4.2 Metodologia

4.2.1 Avaliação Clínica

Anamnese

Os pacientes selecionados responderam a um questionário clínico específico para a investigação da tontura no primeiro dia da investigação (D1). O questionário foi sempre preenchido pelo examinador e avaliou o tipo de tontura e suas características: intensidade, fatores desencadeantes, fatores de piora ou melhora e alterações auditivas (ANEXO 3).

A gravidade das tonturas e sua relação com a qualidade de vida foi avaliada através do *DISABILITY INDEX (DI)* (Shepard et al.,1990). Nesse questionário o paciente atribui uma nota de 0 a 5 à repercussão da tontura nas atividades diárias ou incapacidades. A nota zero correspondeu à ausência de sintomas, enquanto a nota 5 significou incapacidade severa de longa data, incapacidade laborativa por mais de um ano ou incapacidade permanente. Este índice visou estabelecer uma relação numérica do grau de impacto da disfunção de equilíbrio na vida do paciente (ANEXO 4).

Realizou-se ainda a ESCALA ANÁLOGO VISUAL (EAV), com a finalidade de quantificar a evolução subjetiva e individual dos sintomas. O paciente foi solicitado a pontuar o grau de incômodo dos seus sintomas atribuindo-lhes uma nota de 0 a 10, em que 0 significou a ausência de incômodo e 10 o grau máximo de incômodo.

Tanto o *DI* quanto o EAV foram aplicados no primeiro (D1) e trigésimo (D30) dias do estudo.

4.2.2 Avaliação funcional do equilíbrio

A avaliação funcional quantitativa do equilíbrio corporal foi realizada sempre pelo mesmo examinador, por meio da Posturografia Dinâmica Computadorizada (PDC). O protocolo de avaliação escolhido foi o Teste de Integração Sensorial (TIS) e o aparelho utilizado foi o *Equitest System*[®] Versão 4.0 produzido pela *NeuroCom Internacional - USA*. O exame foi realizado em dois momentos: no primeiro dia de estudo (D1) e após 30 dias de tratamento (D30).

O TIS avaliou a participação dos diversos componentes do equilíbrio corporal e sua integração sensorial na resposta reflexa motora frente a diversas situações que desafiam a estabilidade postural desses pacientes. Foram realizadas 6 condições de conflito sensorial, durante 20 segundos repetidas 3 vezes cada uma. Dentre essas, as condições 4, 5, 6 (condições de oscilação da plataforma) foram consideradas de maior relevância por melhor traduzir a função vestibular e conflito sensorial. Além disso, também foi avaliado o índice de equilíbrio (média aritmética das somatórias dos valores das condições 1 e 2 e os melhores resultados das condições 3, 4, 5 e 6 da PDC).

Condições sensoriais avaliadas pelo TIS:

Condição 1 (C1): Paciente em posição ortostática, plataforma fixa e olhos abertos;

Condição 2 (C2): Paciente em posição ortostática, plataforma fixa e olhos fechados;

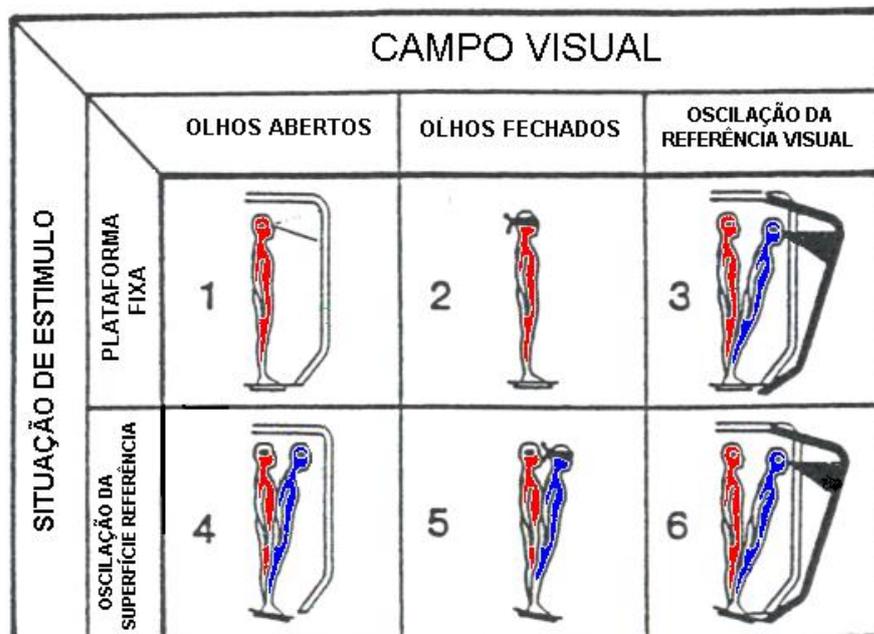
Condição 3 (C3): Paciente em posição ortostática, plataforma fixa, olhos abertos e campo visual móvel;

Condição 4 (C4): Paciente em posição ortostática, plataforma instável e olhos abertos com campo visual fixo;

Condição 5 (C5): Paciente em posição ortostática, plataforma instável e olhos fechados;

Condição 6 (C6): paciente em posição ortostática, plataforma instável e campo visual em movimento, com olhos abertos.

As condições descritas podem ser visualizadas na Figura 1.



Fonte: Bittar, 2007.

Figura 1 – Condições de estimulação sensorial no TIS

4.2.3 Divisão dos grupos

Os pacientes selecionados para o estudo realizaram a PDC e foram randomizados por ordem numérica de chegada ao ambulatório (primeiro paciente alocado no Grupo Dieta, segundo para o grupo não dieta, terceiro Grupo Dieta e assim sucessivamente) em 2 grupos distintos:

- a) **Grupo Dieta (GD):** indivíduos tratados com comprimidos de placebo e dieta fracionada com restrição de glicose. As orientações dietéticas foram fornecidas ao paciente em papel impresso (ANEXO 5).
- b) **Grupo Controle (GC):** os indivíduos deste grupo receberam os comprimidos de placebo e foram orientados a manter uma dieta regular, não receberam informações a respeito do fracionamento e restrição de açúcar.

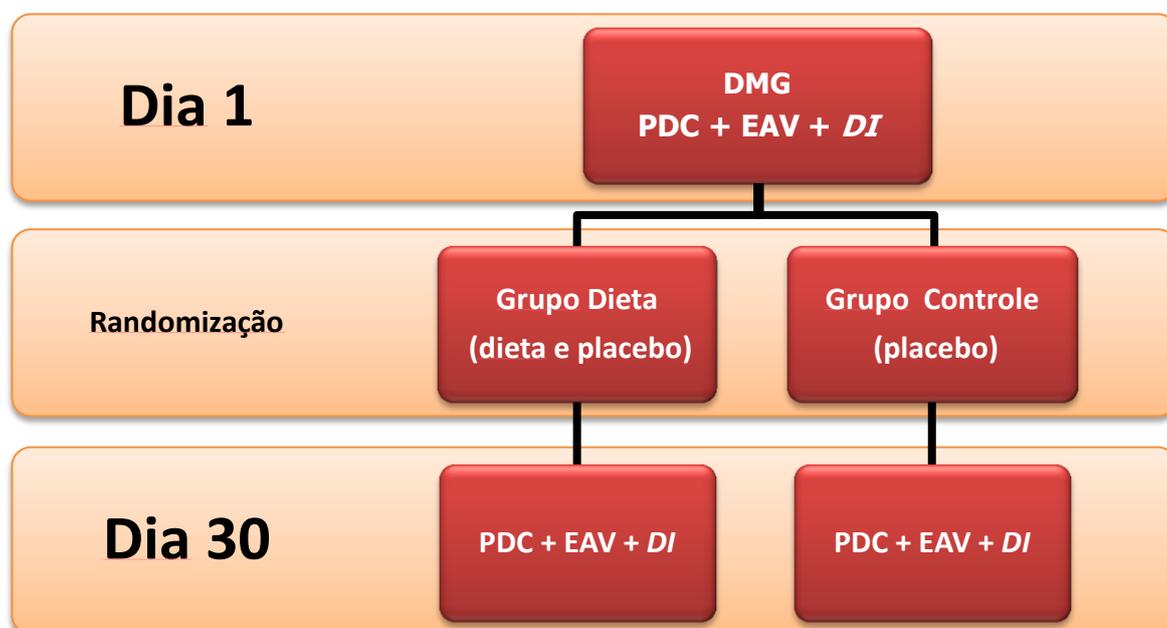
Todos os pacientes utilizaram o placebo diariamente com o objetivo de mimetizar o efeito de um medicamento anti vertiginoso e para que se sentissem tratados. A posologia orientada para o placebo foi uma vez ao dia, de preferência no mesmo horário. Ao ler e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, os sujeitos da pesquisa foram esclarecidos quanto ao fato do comprimido placebo não apresentar efeitos terapêuticos na vestibulopatias, como orientado pela CAPPesq.

Os comprimidos de placebo foram manipulados em cápsulas transparentes contendo 180 miligramas de amido de milho. Os pacientes

foram solicitados a retornar com a embalagem fornecida para que o examinador observasse se os comprimidos haviam sido tomados ou não.

Após 30 dias, os pacientes de ambos os grupos retornaram ao ambulatório e refizeram a PDC e os questionários *DI* e EAV. Os pacientes apresentaram a embalagem do placebo e foi questionada a aderência ao tratamento dietético proposto. Após o término do estudo (D30), os pacientes de ambos os grupos foram encorajados a manter uma dieta adequada (ANEXO 5) e foi fornecido ao Grupo Controle o papel impresso com as orientações. Os pacientes mantiveram seu acompanhamento no ambulatório de Otoneurologia FMUSP-SP.

Na Figura 2 estão representadas as etapas desenvolvidas na pesquisa.



Fonte: Elaboração própria.

Figura 2 – Fluxograma do estudo

4.2.4 *Análise Estatística*

As variáveis primárias de estudo consideradas foram o *DI*, *EAV* e *PDC*. Na *PDC* foram utilizadas as condições posturográficas do *TIS* que envolveram a plataforma instável (*C4*, *C5* e *C6*) e o Índice de Equilíbrio (*IE*).

Todos os dados foram catalogados em fichas individuais, contendo identificação dos pacientes, grupo ao qual pertenceu, bem como suas avaliações clínicas e posturográficas (ANEXO 3). Os pontos de análise foram: o impacto da dieta na organização sensorial do equilíbrio e a possível diferença de resultados numéricos entre os grupos.

A metodologia de análise incluiu ferramentas da estatística descritiva e da estatística paramétrica e não paramétrica.

Para a análise estatística foram utilizados os seguintes testes:

- *Teste t de Student* (Magalhães; Lima, 2000);
- *Teste de Cochran* (Maxwell; Satake, 1997);
- *Teste Qui-quadrado com correção de continuidade de Yates* (Maxwell; Satake, 1997);
- *Comparações múltiplas de Tukey* (Maxwell; Satake, 1997);
- *Teste de Correlação de Pearson* (Magalhães; Lima, 2000);
- *Teste de Correlação de Spearman* (Siegel; Castellan, 1988);
- *DI ANOVA com Medidas Repetidas Não Paramétricas* (Neter et. al, 1996).

O nível de significância empregado nos testes de hipótese foi de 5%, conforme preconizado para estudos biológicos ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra

Cinquenta e um pacientes preencheram os critérios de inclusão e exclusão. O Grupo Dieta (GD) foi constituído por 26 indivíduos e a idade média observada foi de $45,8 \pm 11,3$ anos. O Grupo Controle (GC) foi composto por 25 pacientes e sua média de idade foi de $52 \pm 13,7$ anos. A maioria dos pacientes pertenceram ao gênero feminino (42 pacientes - 82,4%) e 9 pacientes do gênero masculino (17,6%). Para avaliação estatística dos grupos, foram utilizados os testes do qui-quadrado e *t de Student* para comparação do gênero e idade respectivamente. Quando comparados, os grupos mostraram-se homogêneos quanto à distribuição de gêneros ($p = 0,948$) e idade ($p = 0,086$) (Maxwell; Satake, 1997).

As frequências e porcentagens para a verificação da homogeneidade dos grupos em relação ao gênero foram obtidas através do Teste Exato de Fisher. Verificou-se a ausência de associação significativa ($p = 0,726$) indicando que os grupos são homogêneos em relação ao gênero (Magalhães; Lima, 2000).

Com relação às medidas descritivas para idade e o teste de verificação de diferença para os grupos utilizando o *Teste t de Student*, devido ao ajuste para distribuição normal verificado, identificamos que não houve diferença significativa ($p = 0,086$), portanto, os grupos foram homogêneos em relação à idade (Magalhães; Lima, 2000).

Com relação à caracterização clínica dos pacientes, utilizou-se o teste do qui-quadrado e o teste de Cochran para avaliação da hierarquia em termos de incidência. Os tipos de tontura mais frequentes foram a flutuação (70,5%) e sensação de desequilíbrio (60%). O diagnóstico laboratorial mais frequente foi a hiperinsulinemia em 76,47% dos casos. A intolerância à glicose esteve presente em 62,39% da amostra e a hipoglicemia em 21,56% (Maxwell; Satake,1997).

5.2 Variáveis quantitativas pela PDC

Para avaliar as variáveis quantitativas da PDC, aplicou-se o teste de ANOVA (Análise de Variância) para comparação entre os grupos. Ao observar-se significância, foi realizado cálculo de comparações múltiplas de Tukey, que identificou quais as diferenças significantes (Maxwell; Satake,1997).

Os resultados da PDC obtidos entre os dois grupos foram comparados entre si. Quando avaliada a CONDIÇÃO 4, observou-se melhora significativa do Grupo Dieta na segunda medida em relação à primeira ($p = 0,0128$) e em relação ao Grupo Controle no 30º dia do experimento ($p = 0,0002$). Os valores de ambos os grupos no primeiro e trigésimo dias e os valores de p podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1 – Valores da CONDIÇÃO 4 da PDC dos Grupos Dieta e Controle e dos momentos Dia 1 e Dia 30

	GRUPO	DIA 1 MÉDIA + DP	DIA 30 MÉDIA + DV	VALORES DE P
C4	Dieta	69,24 ±15,21	77,09 ±9,73	0,0128*
	Controle	62,30 ±14,50	61,94 ±15,22	0,9991
	p	0,0420*	0,0002*	

Fonte: Elaboração própria.

Com relação à CONDIÇÃO 5, observou-se melhora significativa do Grupo Dieta na segunda medida em relação à primeira ($p = 0,0015$) e em relação ao Grupo Controle no 30º dia do experimento ($p = 0,0028$). Os valores de ambos os grupos no primeiro e trigésimo dias e os valores de p podem ser observados na Tabela 2.

Tabela 2 – Valores da CONDIÇÃO 5 da PDC dos Grupos Dieta e Controle e dos momentos Dia 1 e Dia 30

	GRUPO	DIA 1	DIA 30	VALORES DE P
		MÉDIA + DP	MÉDIA + DV	
C5	Dieta	42,75 ±23,68	59,87 ±16,99	0,0015*
	Controle	44,91 ±19,06	43,15 ±17,29	0.9804
	p	0.9616	0,0028*	

Fonte: Elaboração própria.

A análise da CONDIÇÃO 6, mostrou melhora significativa do Grupo Dieta na segunda medida em relação à primeira ($p = 0,0015$). Os valores de ambos os grupos no primeiro e trigésimo dias e os valores de p podem ser observados na Tabela 3.

Tabela 3 – Valores da CONDIÇÃO 6 da PDC dos Grupos Dieta e Controle e dos momentos Dia 1 e Dia 30

	GRUPO	DIA 1	DIA 30	VALORES DE P
		MÉDIA + DP	MÉDIA + DV	
Cond.6	Dieta	41,17 ±18,03	55,23 ±15,95	0,0024*
	Controle	45,65 ±18,03	46,93 ±14,66	0.9874
	p	0.6370	0.1390	

Fonte: Elaboração própria.

A comparação entre os valores obtidos do Índice de Equilíbrio demonstrou melhora significativa do Grupo Dieta na segunda medida em relação à primeira ($p = 0,0002$) e em relação ao Grupo Controle no 30º dia do experimento ($p = 0,0002$). Os valores de ambos os grupos no primeiro e trigésimo dias e os valores de p podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4 – Valores do ÍNDICE DE EQUILÍBRIO (IE) dos Grupos Dieta e Controle dos momentos Dia 1 e Dia 30

	GRUPO	DIA 1	DIA 30	VALORES DE P
		MÉDIA + DP	MÉDIA + DV	
IE	Dieta	64,28±11,37	73,44 ±8,80	0,0002*
	Controle	64,55 ±9,62	63,95 ±10,61	0.9838
	p	0.9984	0,0002*	

Fonte: Elaboração própria.

5.3 Variáveis quantitativas encontradas na Escala Análogo Visual e Disability Index

Com relação às variáveis quantitativas EAV e *DI* e à comparação entre os grupos, aplicou-se o teste de ANOVA (Análise de Variância). Ao observar-se significância, foi realizado cálculo de comparações múltiplas de Tukey que identificou as diferenças significantes (Maxwell; Satake,1997).

Quando avaliados os resultados da escala análogo visual (EAV), observou-se melhora estatisticamente significativa no Grupo Dieta na

segunda medida ($p = 0,0002$) e em relação ao Grupo Controle ($p = 0,0044$). Os resultados podem ser observados na Tabela 5.

Tabela 5 – Valores da variável EAV dos Grupos Dieta e Controle e dos momentos Dia 1 e Dia 30

	GRUPO	DIA 1	DIA 30	VALORES DE P
		MÉDIA + DP	MÉDIA + DV	
EAV	Dieta	7,78 ±1,75	4,04 ±3,73	0,0002*
	Controle	7,38 ±2,10	6,50±3,15	0.5913
	p	0.9347	0,0044*	

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados da variável *Disability Index (DI)* indicaram diferenças estatisticamente significativas no trigésimo dia tanto no Grupo Dieta ($p = 0,0119$) como no Grupo Controle ($p = 0,022$). Não houve diferença significativa entre os grupos no trigésimo dia de experimento. Os valores obtidos podem ser observados na Tabela 6.

Tabela 6 – Valores da variável *Disability Index (DI)* dos Grupos Dieta e Controle e dos momentos Dia 1 e Dia 30

	GRUPO	DIA 1	DIA 30	VALORES DE P
		MÉDIA + DP	MÉDIA + DV	
DI	Dieta	2,60 ±1,80	1,16 ±2,10	0,0119*
	Controle	2,21 ±0,98	1,63 ±1,21	0,0222*
	p	0.3894	0.3077	

Fonte: Elaboração própria.

Na Tabela 7 apresentamos as correlações entre as medidas de *DI* e *EAV* no mesmo momento. Verifica-se que há correlação estatisticamente significativa entre *EAV* e *DI* em ambos os grupos e em ambos os tempos, além do que as correlações são de tamanho moderado e com valores positivos indicando que a relação não é fraca. Quanto maior o *EAV* maior o *DI*.

Tabela 7 – Correlação entre *EAV* e *DI* em ambos os grupos e nos dois tempos de coleta (Dia 1 e Dia 30)

<i>DI</i> 1º Dia	<i>EAV</i> 1º Dia		
	Correlação	Coefficiente	p-valor
sem dieta	Pearson	0,518	0,008
com dieta	Pearson	0,238	0,241
<i>DI</i> 30º Dia	<i>EAV</i> 30º Dia		
	Correlação	Coefficiente	p-valor
sem dieta	Spearman	0,748	<0,001
com dieta	Spearman	0,154	0,462

Fonte: Elaboração própria.

6 DISCUSSÃO

Cinquenta e um pacientes avaliados e incluídos no presente estudo apresentaram idade média de 45,8 anos \pm 11,3 no Grupo Dieta e de 52 anos \pm 13,7 no Grupo Controle. Todos os 51 pacientes completaram adequadamente o estudo e não houve nenhuma desistência durante o período proposto.

A maioria dos casos estudados, equivalente a 82,4%, pertenceu ao gênero feminino, dados semelhantes à literatura mundial. Algumas circunstâncias favorecem o aparecimento de distúrbios do equilíbrio corporal nessa faixa etária na mulher, como os distúrbios hormonais e a migrânea (Bittar et al., 2003; Sacco et al., 2012). As alterações hormonais na mulher entre a quarta e quinta décadas de vida marcam o início do climatério, cujas manifestações podem incluir retenção hídrica, distúrbios metabólicos e ansiosos mais evidentes (Pillsbury, 1981; Mangabeira-Albernaz; Fukuda, 1984; Ramos; Ramos, 1993; Bittar et al., 2003 e 2004; Fonseca; Davidson, 2006; Oiticica; Bittar, 2010). Nessa faixa etária, os DMG funcionam como um dos gatilhos migranosos e são responsáveis pelo desencadeamento e manutenção de desequilíbrios corporais (Bittar et al., 2003, Mangabeira-Albernaz; Fukuda, 1984).

Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam queixas vestibulares e distúrbio de metabolismo de glicose. Optou-se por excluir pacientes diabéticos para evitar possível viés na amostra devido a

alterações específicas presentes que comprometem a homeostasia da orelha interna (Mangabeira-Albernaz, 1995; Bittar et al., 2004). Alguns autores detectaram alterações precoces na PDC em pacientes com diabetes tipo I e tipo II, por provável neuropatia periférica e essas alterações comprometeriam a qualidade de nossos resultados (Di Nardo et al., 1999; Yamamoto et al., 2001; Fioretti et al., 2010).

As alterações ortopédicas e neurológicas foram excluídas por impedir a adequada realização da PDC e a Vertigem Posicional Paroxística Benigna foi excluída por apresentar substrato anátomo-patológico conhecido que não é o distúrbio de metabolismo de glicose (Pérez et al., 2012).

Este estudo foi desenhado como um ensaio clínico prospectivo controlado que seguiu randomização simples, por ordem numérica do prontuário de acordo com a chegada do paciente ao ambulatório (primeiro paciente alocado no Grupo Dieta, segundo para o grupo não dieta, terceiro Grupo Dieta e assim sucessivamente). Os grupos dieta e controle mostraram-se homogêneos entre si, portanto, apresentaram características semelhantes nas variáveis mais relevantes, fato que imputou credibilidade aos resultados encontrados. Observamos o resultado final do Grupo Dieta com dois comparativos: os dados iniciais antes da dieta restritiva de glicose e os dados obtidos pelo grupo que não sofreu intervenção. Essa dupla abordagem nos permite confiar nos resultados encontrados.

A anamnese é fundamental para o diagnóstico das tonturas de origem metabólica, que incluem os DMG. Vários sintomas acompanham esses pacientes como tontura tipo flutuação (citado pela maioria dos autores como

o mais comum) com ou sem crises típicas de vertigem, desequilíbrio, plenitude auricular, zumbido, hipoacusia e desconforto frente a ruídos intensos (Currier, 1971; Mangabeira-Albernaz; Fukuda, 1984; Bittar et al., 2004). As características encontradas em nossa amostra não divergem da literatura, e o sintoma mais prevalente foi tontura tipo flutuação em 70,5% dos indivíduos seguido pelo desequilíbrio, em 60% dos casos.

A curva glicoinsulinêmica é a ferramenta diagnóstica mais importante na avaliação dos pacientes com tontura e DMG e deve ser sempre solicitada quando há suspeita clínica (Mangabeira-Albernaz; Fukuda, 1984; Lavisnsky et al., 2004). Segundo a literatura, a avaliação conjunta de índices glicêmicos e insulinêmicos aumenta a sensibilidade do diagnóstico dos DMG em pacientes portadores de disfunções vestibulares (Lehrer et al., 1986; Ramos; Ramos, 1993). Optamos pela realização da curva glicoinsulinêmica de 3 horas pelas evidências fornecidas por pesquisas clínicas anteriores que diagnosticaram algum DMG já nas primeiras 3 horas do exame, além de ser rápida e não causar grande desconforto ao paciente (Proctor; Oak, 1981; Vexiau et al., 1983; Serra et al., 2009). Quando avaliamos as alterações mais encontradas na curva glicoinsulinêmica, observamos que a hiperinsulinemia foi a alteração mais prevalente, observada em 76,47% dos casos, semelhante a outras pesquisas clínicas com pacientes com tontura associada a DMG (Mangabeira-Albernaz; Fukuda, 1984; Rybak, 1995; Lavisnsky et al., 2004; Kim; Reaven, 2008).

O placebo foi intencionalmente administrado em ambos os grupos para que os pacientes se sentissem tratados e acompanhados pelo

pesquisador. Além disso, com a administração de placebo aos diferentes grupos, foi possível excluir a dieta como placebo em potencial, e provavelmente a dieta foi o fator responsável pela melhora dos pacientes estudados no GD. Atualmente, o efeito placebo tem se tornado essencial aos ensaios clínicos para validação de um tratamento proposto (Colloca et al., 2010; Avins et al., 2012), pois podem gerar fenômenos biológicos que mimetizam efeitos farmacológicos e alguns autores chegaram a encontrar 35% de casos com resposta positiva ao placebo (Finness et al., 2010; Benedetti, 2012). Curiosamente, apesar do termo de consentimento livre e esclarecido ser lido e explicado, apenas um paciente questionou a utilização de um comprimido sem efeito terapêutico.

Com base em ensaios clínicos, a dieta fracionada e restritiva de glicose é a conduta que apresenta papel relevante dos pacientes estudados (Currier, 1971; Spencer, 1981; Brun et al., 2000; Fukuda, 2004). Em nosso estudo, os pacientes foram orientados a adotar uma dieta com redução categórica dos carboidratos de rápida absorção e fracionamento da dieta em intervalos de 3 horas. Ao retornarem, no trigésimo dia de estudo, os pacientes do GD foram questionados sobre a aderência ao tratamento e todos afirmaram ter seguido a dieta adequadamente como orientada. A dieta foi um tratamento de fácil aceitação e realização durante o período de 1 mês.

A importância da PDC como método de avaliação reside na possibilidade de quantificar com precisão e objetividade a melhora clínica dos pacientes com tontura, além de permitir a comparação dos achados objetivos encontrados nas diversas medidas efetuadas. Com a documentação

obtida da PDC é possível agregar aos dados clínicos, dados quantitativos fundamentais para o diagnóstico e acompanhamento das afecções vestibulares (Norré, 1994; Black, 2001a).

Não existem estudos que aplicam a metodologia utilizada como a do presente estudo, mas a PDC já havia sido utilizada como forma de documentação em tratamentos de indivíduos com DMG e disfunção vestibular, demonstrando a efetividade da dieta fracionada e restritiva de glicose (Bittar et al., 2004). A PDC é um exame com alta sensibilidade e adequado no controle e acompanhamento para tratamentos clínicos como a dieta proposta nesse estudo (Dobbie, 1997; Medeiros et al., 2003).

Nesse estudo, a PDC foi realizada nos dois grupos (GD e GC) em dois momentos: no primeiro e no trigésimo dia do estudo. Baseados em estudos prévios, optamos pela análise das condições de plataforma móvel, 4, 5 e 6 obtidos do Teste de Integração Sensorial (TIS). Os testes com oscilação de plataforma obrigam o paciente a se utilizar de informações vestibulares e/ou apoio visual diante de situações de conflito sensorial (Di Fabio, 1996; Ruckenstein; Shepard, 2000; Owen, 2001; Bittar et al., 2004; Novalo et al., 2008). Também foi analisado o índice de equilíbrio (IE) por representar o desempenho do equilíbrio final estudado.

As condições da posturografia, testadas em plataforma móvel, instabilizam a articulação do tornozelo, exigindo maior efetividade dos outros sistemas na estabilização da postura. As condições 4, 5 e 6 são situações de desafio e, dentre elas, a condição 4 é a de mais fácil desempenho, pois oferece uma informação correta do posicionamento do corpo – o campo

visual. Sendo assim, os indivíduos que apresentam bom aproveitamento das aferências visuais podem responder normalmente aos desafios oferecidos, mesmo que possuam informação vestibular inadequada (Herdman, 2002).

Em nosso estudo, o GD apresentou melhor aproveitamento visual que o GC já no primeiro dia de avaliação ($p = 0,042$). Essa mesma situação ocorreu no trigésimo dia, mas com significância estatística ($p = 0,0002$). Observamos que esse melhor desempenho do GD em relação ao GC no início do estudo foi muito aumentado no trigésimo dia, sendo observado, ainda, o melhor desempenho do grupo em relação a si mesmo quando comparados o primeiro e segundo resultados. Esses dados sugerem que o GD, que já possuía melhor aproveitamento visual antes da intervenção, saltou de uma significância próxima do limite de aceitação ($p = 0,042$) para um valor altamente significativo ($p = 0,0002$), demonstrando a eficácia da dieta adotada. Essa melhora significativa da condição 4 após a intervenção poderia ser atribuída ao melhor desempenho vestibular, somando-se agora ao melhor aproveitamento da informação visual.

A avaliação da condição 5 é a informação mais importante quando buscamos o desempenho vestibular na manutenção da estabilidade postural. É a condição considerada puramente vestibular, pois é nela que submetemos o corpo à instabilidade da articulação do tornozelo e retiramos a informação visual, ficando o vestíbulo como único informante e responsável pela estabilidade postural. Nessa condição, observamos melhora significativa dos valores encontrados no trigésimo dia de estudo no GD ($p = 0,0028$) quando comparados ao GC ($p = 0,9804$), e ainda quando comparados aos ao seu

próprio resultado inicial ($p = 0,0015$). São dados altamente significantes que demonstram a eficácia da dieta adotada no desempenho vestibular em sua função de manutenção da estabilidade postural. Dessa maneira, reproduzimos os achados de Bittar et al. (2004), que se utilizaram da PDC para documentar a melhora da recuperação postural em pacientes portadores de DMG e submetidos à dieta fracionada e restritiva de glicose.

Com relação à condição 6, a finalidade é desestabilizar a informação proprioceptiva e fornecer informação visual conflitante, situação que exige bom desempenho do vestibulo na informação e manutenção da postura. Nessa condição, também, foi observada melhora dos valores encontrados no trigésimo dia de estudo do GD ($p = 0,0024$). Não pudemos encontrar diferença estatisticamente significante entre os dois grupos no primeiro e trigésimo dias do estudo. Esses resultados apresentaram-se semelhantes aos encontrados na literatura (Bittar et al., 2004).

O índice final de equilíbrio é uma média ponderada de todas as condições avaliadas pelo TIS e reflete o desempenho final do equilíbrio. Os resultados de GD no trigésimo dia de estudo mostraram-se superiores às medidas do primeiro dia ($p = 0,0002$) como também foram superiores no trigésimo dia ($p = 0,0002$), quando comparados ao GC ($p = 0,9838$). Os resultados demonstram o melhor desempenho postural atingido pelo GD atribuído ao efeito da dieta no desempenho vestibular dos sujeitos. Novamente, reproduzimos os achados de Bittar et al., 2004

Em resumo, quando analisadas as variáveis posturográficas, foram encontrados valores que refletem o melhor desempenho na segunda medida

(D30) do GD, mas não do GC. Houve ainda melhor desempenho global do GD em relação ao GC no trigésimo dia de estudo. De acordo com estes resultados, pode-se inferir que a dieta fracionada e restritiva de carboidratos, administrada durante o período de um mês a pacientes com disfunção labiríntica e DMG, mostrou-se eficaz na melhora do desempenho do equilíbrio dos casos estudados.

A literatura se utiliza de diversas escalas clínicas para a quantificação do impacto da tontura e/ou desequilíbrio em pacientes vestibulopatas. Optamos por uma escala simplificada, a denominada *Disability Index* (Shepard et al., 1990; Clendaniel, 2000; Duracinsky et al., 2007). A escala pretende avaliar o comprometimento funcional e laboral provocado pela doença. Os valores do *DI* obtidos em nossa população de estudo alcançaram escores intermediários de impacto do sintoma tontura, isto é, média do GD em 2,6 e do GC em 2,2. Esses valores implicam em caracterizar a amostra como sendo constituída por indivíduos que possuíam incapacidade leve ou moderada às tarefas habituais. De fato, na prática diária, o indivíduo que apresenta vestibulopatia e DMG não é um paciente que apresenta quedas, comprometimento significativo do cotidiano ou necessita afastamento do trabalho e, por isso mesmo, muitas vezes têm seus sintomas subestimados pelo médico assistente. Após 30 dias de seguimento, ambos os grupos mantiveram um mesmo padrão de resposta, sugerindo que o *Disability Index* não é a melhor escala para acompanhamento de pacientes com tontura e DMG, já que a incapacidade desses pacientes não interferiu de maneira significativa nas atividades cotidianas.

Com relação à Escala Análogo Visual, a finalidade foi observar o grau de incômodo dos sintomas e quantificar sua evolução subjetiva como resultado da dieta adotada (Simoceli, 2007; Colloca et al., 2010; Kammerlind et al., 2011). No nosso estudo foi possível observar melhora significativa ($p = 0,0044$) do grau de incômodo dos pacientes do GD em relação ao GC após 30 dias de tratamento. Também observamos que o GD apresentou melhora no trigésimo dia em relação aos seus próprios resultados iniciais ($p = 0,0002$), o que não ocorreu com GC ($p = 0,5913$). Baseados nessas informações, podemos inferir que a dieta interferiu positivamente na qualidade de vida dos pacientes do GD.

Comparando-se os resultados do *Disability Index* e Escala Análogo Visual dos grupos, observamos que há uma relação positiva entre elas, ou seja, quanto maior o incômodo da tontura, maior a incapacidade que ela resulta. Também observamos que, embora a incapacidade que o sintoma “tontura” provoca no indivíduo portador de DMG não seja elevada, seu grau de incômodo é elevado. Notamos ainda que a dieta foi capaz de baixar significativamente esse grau de incômodo, elevando a auto-estima e a qualidade de vida desses sujeitos.

Por fim, torna-se importante lembrar que vários autores ressaltam o diagnóstico precoce de DMG como fator decisivo na condução terapêutica adequada e prevenção de comorbidades futuras, o que justifica a solicitação do perfil glicoinsulínemico para todos pacientes com suspeita clínica de DMG (Kahn et al., 2006; Savage et al., 2007; Kim; Reaven, 2008).

7 CONCLUSÕES

A partir do estudo realizado foi possível concluir que:

- 1 - As condições posturográficas de plataforma móvel – condições 4, 5 e 6 em pacientes portadores de disfunção do equilíbrio corporal e distúrbios do metabolismo da glicose – apresentaram valores significativamente melhores no grupo de pacientes submetidos aos 30 dias de dieta fracionada e restritiva de glicose. Também o índice de equilíbrio foi melhor nesse grupo, portanto houve melhora significativa do desempenho final do equilíbrio corporal nos pacientes do Grupo Dieta.

- 2 - A dieta fracionada e restritiva de carboidratos foi responsável pela melhora clínica dos pacientes portadores de distúrbios do equilíbrio corporal e alterações do metabolismo da glicose, fato comprovado através da análise significativa da EAV no Grupo Dieta, quando comparado ao Grupo Controle. No entanto, o *DI* não apresentou melhora significativa em nenhum dos grupos estudados, ambos mantiveram um mesmo padrão de resposta, provavelmente porque a incapacidade desses pacientes não interferiu nas atividades cotidianas.

Anexo 1 – Protocolo aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq



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 14.12.05, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 482/05, intitulado: "Distúrbios do metabolismo da glicose e manifestações vestibulares: Avaliação pela posturografia dinâmica computadorizada." 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: **Dra. Maruska d' Aparecida Santos**

CAPPesq, 14 de Dezembro de 2005.


PROF. DR. EÚCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Anexo 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
DIRETORIA CLÍNICA
COMISSÃO DE ÉTICA PARA ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA -
CAPPesq**

CADASTRO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Registro (uso reservado à Secretaria da CAPPesq)

Nº do Protocolo: Data de Entrada :

1. Título do Protocolo de Pesquisa

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DA GLICOSE E MANIFESTAÇÕES VESTIBULARES: AVALIAÇÃO PELA POSTUROGRAFIA COMPUTADORIZADA

2. Palavras-chaves que caracterizam o assunto da Pesquisa

Hipoglicemia, metabolismo açúcar, posturografia dinâmica, tonturas, vertigem, glicose

3. Resumo do Protocolo de Pesquisa:

O objetivo do estudo é avaliar, através da posturografia dinâmica computadorizada(PDC), pacientes portadores de tontura com diagnóstico concomitante de distúrbios do metabolismo da glicose, que serão submetidos à dieta fracionada e com restrição de açúcar.

O estudo terá o formato de um ensaio clínico randomizado.

Serão estudados pacientes do ambulatório de Otoneurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) portadores de tonturas, de ambos os gêneros, com queixas vestibulares, previamente submetidos à avaliação otorrinolaringológica geral, teste audiométrico e eletro-oculografia, que apresentarem alterações dos níveis séricos de glicose e insulina encontrados nas curvas glicêmicas e/ou insulinêmicas de 3 horas.

Será realizada Posturografia Dinâmica Computadorizada em todos os indivíduos e os mesmos serão submetidos a um questionário relacionando as queixas e a qualidade de vida; serão constituídos dois grupos:

- a) Grupo Dieta/Placebo (GDP): compreendendo indivíduos que serão tratados com placebo e dieta fracionada com restrição de glicose. Estes pacientes receberão orientações dietéticas em papel impresso
- b) Grupo Placebo (GP): os indivíduos deste grupo serão tratados apenas com placebo.

Após 30 dias, os pacientes de ambos grupos retornarão e repetirão a PDC e o questionário clínico – *Disability Index*. Os indivíduos do Grupo DP serão submetidos a questionário de validação da dieta. Neste, serão pesquisadas falhas ou total aderência à dieta instituída para o tratamento.

Os resultados serão obtidos através de comparação entre os dados iniciais e finais do estudo. Para avaliação comparativa serão considerados os seguintes aspectos:

- a) Comparação do *Disability Index* da primeira avaliação (Dia 1) com o índice obtido no retorno (Dia 30).
- b) Comparação dos resultados quantitativos obtidos pela PDC nos dias 1 e 30.
- c) Comparação entre os dois grupos quanto aos aspectos quantitativos e qualitativos obtidos.

4. Pesquisador Responsável: Roseli Saraiva Moreira Bittar

5. Pesquisador Executante: Maruska d'Aparecida Santos

6. Orientador: Roseli Saraiva Moreira Bittar

7. Especificação da finalidade acadêmica da pesquisa

Graduação

Pós-graduação

Outros - especificar : Pesquisa clínica

Doutorado
 Mestrado

8. Unidades e Instituições envolvidas (especificar)

- HOSPITAL DAS CLÍNICAS: Divisão de Clínica Otorrinolaringológica.

- FACULDADE DE MEDICINA USP: Setor de Otoneurologia

9. Pesquisa:

seres humanos

animais (espécie) :

10. Investigação:

Retrospectiva

Prospectiva

11. Materiais e métodos:

- Laboratorial Prontuários de pacientes
- Peças anatômicas de cadáveres Tecidos, órgãos, fluídos orgânicos
- Entrevistas e questionários Outros : Posturografia Dinâmica Computadorizada.

12. A Pesquisa envolve: (preencher mais de um se necessário)

- Isótopo Radioativo, Dispositivo Gerador de Radiação Ionizantes
- Microorganismos Patogênicos
- Ácidos Nucleares Recombinantes
- Outros (especificar) :

13. Existe algum risco ambiental e/ou biológico com o descarte dos sub-produtos e/ou reagentes de sua pesquisa?

- SIM NÃO

14. Pesquisa em áreas temáticas especiais:

- genética humana;
- reprodução humana;
- fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos ou não;
- equipamentos, insumos e dispositivos para a saúde novos, ou não registrados no país;
- novos procedimentos ainda não consagrados na literatura;
- populações indígenas;
- projetos que envolvam aspectos de biossegurança;
- pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior.

15. Gênero da pesquisa:

- Clínica (Fisiopatológico, Terapêutico, Diagnóstico)
- Cirúrgica (Fisiopatológico, Terapêutico, Diagnóstico)
- Experimental (Fisiopatológico, Terapêutico, Diagnóstico)
- Anatômica
- Epidemiológica
- Teórica

16. PatrocínioRecursos Financeiros Solicitados **Nenhum**

Instituições	Valores	Instituições	Valores
CNPq		Fundo Pesquisa FEJZ.	
FINEP		HC-FMUSP	
CAPES		Indústrias:	
FAPESP		Laboratórios:	
F.F.M.		Outros:	

17. Existência de infraestrutura e recursos humanos para desenvolvimento da pesquisa (especificar).

O Setor de Otoneurologia do HC da FMUSP dispõe de todos os recursos humanos e técnicos para a realização desta pesquisa (pesquisadores, salas para exame).

18. Cronograma de execução da pesquisa

Início: Assim que liberado pela CAPESQ

Prazo: 2 anos

19. Parecer da Comissão de Pesquisa e/ou de Ética do Departamento da FMUSP ou da entidade envolvida.**20. Conselho de Departamento da FMUSP**

Assinatura
Carimbo

Aprovado em ____/____/____.

21. Parecer do Serviço de Verificação de Óbitos da Capital-SVOC, no caso de pesquisas realizadas em peças anatômicas de cadáveres necropsiados naquele Serviço.

Assinatura
Carimbo

Aprovado em ____/____/____.

/tsc.

Anexo 3 – Ficha clínica

QUESTIONÁRIO CLÍNICO

Nome: _____

Data nascimento: ____/____/____ Sexo: ____ Profissão: _____

TONTURA

Tipo de tontura:

- desequilíbrio
- rotatória
- lateropulsão: D E
- queda
- gota
- perda de consciência
- escurecimento visual
- náusea
- vômitos
- instabilidade
- sensação de flutuação
- sensação de cabeça oca

Tendência à queda: D E F P

Desvio da marcha: D E

Caracterização da tontura:

- em crises
- persistente

Duração da tontura:

- segundos
- minutos
- horas
- dias

Intensidade:

- leve
- moderada
- intensa
- variável

Ocorrência:

- esporádica
- diária
- semanal _____ vezes
- mensal _____ vezes

Relação com menstruação?

- nenhuma
- antes
- durante
- após

FATORES DESENCADEANTES

- não sabe
- não há
- movimentos da cabeça – Quais? _____
- mudanças de posição da cabeça – Quais? _____
- paroxismo D E
- outros: _____

Fatores de piora:

- não sabe
- não há
- movimentos da cabeça – Quais? _____
- mudanças de posição da cabeça – Quais? _____
- paroxismo D E
- outros: _____

Fatores associados:

zumbido: OD OE

Nota Dia 1: _____ Dia30: _____

dor de cabeça

cervicalgia

outros: _____

Tabagista _____ Etilista _____

PERDA AUDITIVA

presente

ausente

coincide com as tonturas: Sim

Não

Tempo da perda auditiva:

Localização: OD OE Cabeça Db

Tipo:

progressiva

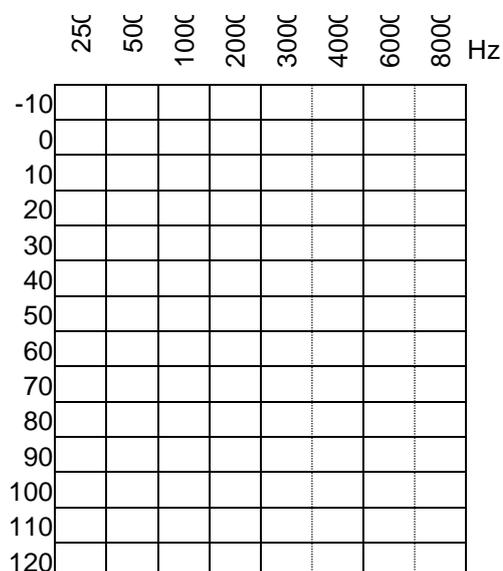
estável

flutuante

Hipersensibilidade auditiva
(intolerância a sons)

presente

ausente

**DOENÇAS ASSOCIADAS**

ausente

presente:

HAS

Tireoideopatia

Doenças autoimunes

Alterações visuais: _____

Outras: _____

DISABILITY INDEX: Dia 1: _____ Dia 30: _____

ESCALA ANÁLOGO – VISUAL : DIA 1: _____ DIA 30: _____

Anexo 4 – Disability Index DI

O indivíduo é solicitado a colocar-se em um dos grupos abaixo:

0 – Sem incapacidade, sintomas desprezíveis.

1 – Sem incapacidade, sintomas que incomodam.

2 – Incapacidade leve, faz as tarefas habituais (trabalho, domésticas), porém os sintomas interferem com as atividades fora de casa.

3 – Incapacidade moderada, sintomas interferem nas tarefas de trabalho habituais e fora de casa.

4 – Incapacidade severa recente, em licença médica ou teve que trocar de emprego por causa dos sintomas.

5 – Incapacidade severa de longa data, incapaz de trabalhar por mais de uma ano ou permanentemente afastado (aposentado).

Anexo 5 – Orientações dietéticas

Dieta fracionada e com redução de açúcar que deverá ser seguida:

A dieta deve ser fracionada a cada 3 horas. Fazer refeições menores e mais frequentes.
O açúcar branco deve ser substituído por adoçante.
Substituir o pão branco por pão de forma integral, dietético ou de glúten.
Evitar abuso de frutas como uva, figo, jabuticaba, caqui e mamão papaia, pois são ricas em hidratos de carbono.
Os refrigerantes devem ser do tipo <i>diet</i> , não sendo permitidos os tipos "Cola" e guaraná em razão de seus teores de cafeína.
Chocolates, chá preto e chá mate devem ser evitados, pois são estimulantes do Sistema Nervoso Central.

9 REFERÊNCIAS

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(1):62-9.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes: 2011. *Diabetes Care*. 2011;34(1):11-61.

Angeli RD, Lavinsky L, Dolganov A. Alterações na função coclear durante a indução aguda de hiperinsulinismo em um modelo animal. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(5):760-4.

Avins LA, Cherkin DC, Sherman KJ, Goldberg H, Pressman A. Should we reconsider the routine use of placebo controls in clinical research? *Trials*. 2012;13:44.

Benedetti F. The placebo response: science versus ethics and the vulnerability of the patient. *World Psychiatry*. 2012;11(2):70-2.

Betti RB, Lopes O, Betti ET. Alterações metabólicas e doenças do ouvido interno. *Braz J Otorhinolaryngol*. 1985;51(1):39-42.

Bittar RSM, Bottino MA, Simoceli L, Venosa AR. Labirintopatia secundária aos distúrbios do metabolismo do açúcar: realidade ou fantasia? *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70(6):800-5.

Bittar RSM, Bottino MA, Zerati FE, Moraes CLO, Cunha AU, Bento RF. Prevalência das alterações metabólicas em pacientes portadores de queixas vestibulares. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2003;69(1):64-8.

Bittar RSM. Como a posturografia dinâmica computadorizada pode nos ajudar nos casos de tontura? *Arq Int Otorrinolaringol*. 2007;11(3):330-33.

Bittar RSM, Sanchez TG, Santoro PP, Medeiros IRT. O metabolismo da glicose e o ouvido interno. *Arq Int Otorrinolaringol*. 1998;2(1):39-44.

Black FO. Clinical status of computerized dynamic posturography in neurotology. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001b;9:314-8.

Black FO. What Can Posturography Tell Us About Vestibular Function? *Ann N Y Acad Sci.* 2001a;942:446-64.

Brun JF, Fedou C, Mercier J. Postprandial reactive hypoglycemia. *Diabete Metab (Paris).* 2000;26:337-51.

Charles DA, Barber HO, Hope-Gill HF. Blood glucose and insulin levels, thyroid function, and serology in Ménière's disease, recurrent vestibulopathy, and psychogenic vertigo. *J Otolaryngol.* 1979;8(4):347-53.

Clendaniel RA. Outcome measures for assessment of treatment of the dizzy and balance disorder patients. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33(3):519-32.

Colloca L, Petrovic P, Wager TD, Ingvar M, Benedetti F. How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain.* 2010;151(2):430-9.

Currier WD. Dizziness related to hypoglycemia: The role of adrenal steroids and nutrition. *Laryngoscope.* 1971;81(1):18-35.

Di Fabio RP. Meta-analysis of the sensitivity and specificity of platform posturography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122:150-6.

Di Fabio RP. Sensitivity and specificity of platform posturography for identifying patients with vestibular dysfunction. *Phys Ther.* 1995;75(4):290-305.

Di Nardo W, Ghirlanda G, Cercone S, Pitocco D, Soponara C, Cosenza A, Paludetti G, Di Leo MA, Galli I. The use of dynamic posturography to detect neurosensorial disorder in IDDM without clinical neuropathy. *J Diabetes Complications.* 1999;13(2):79-85.

Dobie RA. Does computerized dynamic posturography help us care for our patients? *Am J Otol.* 1997;18:108-12.

Duracinsky M, Mosnier I, Bouccara D, Sterkers O, Chassany O. Literature Review of Questionnaires Assessing Vertigo and Dizziness, and Their Impact on Patients' Quality of life. *Value Health.* 2007;10(4):273-83.

Eman AA, Gad AM, Ahmed MM, Assal HS, Mousa SG. Quantitative assessment of posture stability using computerized dynamic posturography in type 2 diabetic patients patients with neurophaty and its relation to glycaemic control. *Singapore Med J.* 2009;50(6):614-8.

Finness DG, Katchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances. *Lancet.* 2010;375(9715):686-95.

Fioretti S, Scocco M, Ladislao L, Ghetti G, Rabini RA. Identification of peripheral neuropathy in type-2 diabetic subjects by static posturography and linear discriminant analysis. *Gait Posture.* 2010;32(3):317-20.

Fonseca AS, Davidson SAV. Correlação entre tontura e disfunções do metabolismo da glicose. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2006;72(3):367-9.

Foster DW. *Hypoglycemia in Harrison's principles of internal medicine.* 14a ed. New York: Mc Graw-Hill; 1999. p.2081-7.

Fukuda Y. *Glicemia, insulinemia e patologia da orelha interna* [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1982.

Fukuda Y. Insulina, receptor de insulina e glucagon. In: Fukuda Y. *Açúcar: amigo ou vilão?* São Paulo: Manole; 2004. p.59-66.

Gladney JH, Shepherd DC. Labyrinthine dysfunction in latent and early manifest diabetes. *Ann Otol Laryngol.* 1970;79(5):984-91.

Guyton AC. Metabolismo dos carboidratos e formação de trifosfato de adenosina. In: Guyton AC. *Fisiologia Humana.* 8a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p.654-61

Harcourt JP. Posturography: applications and limitations in the management of the dizzy patient. *Clin Otolaryngol.* 1995;20:299-302.

Herdman SJ. *Função do sistema vestibular no controle postural In Reabilitação Vestibular.* 2a ed. São Paulo: Manole; 2002. p.25-45.

Jensen MV, Joseph JW, Ronnebaum SM, Burgess SC, Sherry AD, Newgard CB. Metabolic cycling in control of glucose-stimulated insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295(6):1287-97.

Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanism linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006;444:840-46.

Kammerlind AS, Ledin TEA, Odkvist LM, Skargren EIB. Recovery after acute unilateral vestibular loss and predictors for remaining symptoms. *Am J Otolaryngol.* 2011;32:366-75.

Kim SH, Reaven GM. Insulin resistance and hypersulinemia. *Diabetes Care.* 2008;31(7):1433-8.

Knight LC, Saeed SR, Hradek GT, Schindler RA. Insulin receptors on the endolymphatic sac: an autoradiographic study. *Laryngoscope.* 1995;105:635-38.

Koide Y, Tajima S, Yoshida M, Konno M. Biochemical changes in the inner ear induced by insulin, in relation to the cochlear microphonics. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1960;69:1083-97.

Kraft JR, Nosal A. Insulin values and diagnosis of diabetes. *Lancet.* 1975;305(7907):637.

Kuijpers W, Bonting SL. Studies on (Na⁺-K⁺)-activated ATPase. XXIV. Localization and properties of ATPase in the inner ear of the guinea pig. *Biochim Biophys Acta.* 1969;173(3):477-85.

Lavinsky L, Oliveira MW, Bassanesi HJ, D'Avila C, Lavinsky M. Hyperinsulinemia and tinnitus: a historical cohort. *Int Tinnitus J.* 2004;10(1):24-30.

Lehrer JF, Poole DC, Seaman M, Restivo D, Hartman K. Identification and treatment of metabolic abnormalities in patients with vertigo. *Arch Intern Med.* 1986;146:1497-500.

Lisowska G, Namyslowski G, Morawski K, Strojek K. Early identification of hearing impairment in patients with type 1 diabetes mellitus. *Otol Neurotol.* 2001;22:316-20.

Lustig RH, Schimidt LA, Brindis CD. The toxic truth about sugar. *Nature*. 2012;482:27-9.

Magalhães MN, Lima ACP. *Noções de Probabilidade e Estatística*. São Paulo: Edusp; 2000.

Mangabeira-Albernaz PL. Doenças metabólicas da orelha interna. *RBM Otorrinolaringol*. 1995;2(1):18-22.

Mangabeira-Albernaz PL, Fukuda Y. Glucose, insulin and inner ear pathology. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1984;97:496-501.

Mangabeira-Albernaz PL, Fukuda Y, Vilela MP, Miszputen SJ. Vestibular disorders caused by defective enzyme mechanism in the small intestine. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1985;99:330-35.

Marcus DC, Thalmann R, Marcus NY. Respiratory rate and ATP content of stria vascularis of guinea pig *in vitro*. *Laryngoscope*. 1978;88:1825-35.

Maxwell DL, Satake E. *Research and Statistical Methods in Communication Disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins;1997.

Medeiros IRT, Bittar RSM, Pedalini MEB, Lorenzi MC, Kii MA, Formigoni LG. Evaluation of the treatment of vestibular disorders in children with computerized dynamic posturography: preliminary results. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(4):337-42.

Mendelsohn M, Roderique J. Cationic changes in endolymph during hypoglycemia. *Laryngoscope*; 1972;82:1533-40.

Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied linear regression models*. Londres: Irwin; 1996.

Norré ME. Can posturography contribute to the diagnosis of vertigo in patients where other tests fail to do so? *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 1994;114:465-72.

Novalo ES, Pedalini MEB, Bittar RSM, Lorenzi MC, Bottino MA. Posturografia dinâmica computadorizada: avaliação quantitativa de pacientes com vestibulopatia tratados por meio de reabilitação vestibular. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2008;12(2):253-57.

Oiticica J, Bittar RSM. Metabolic disorders prevalence in sudden deafness. *Clinics.* 2010;65(11):1149-53.

Oppenheim U, Kohen-Raz R, Alex D, Kohen-Raz A, Azarya M. Postural characteristics of diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1999;22(2):328-32.

Owen BF. What can posturography tell us about vestibular function? *Ann N Y Acad Sci.* 2001;942:446-64.

Pérez P, Franco V, Cuesta P, Aldama P, Alvarez MJ, Méndez JC. Recurrence of benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol.* 2012;33(3):437-43.

Perez R, Ziv E, Freeman S, Sichel JY, Sohmer H. Vestibular end-organ impairment in an animal model of type 2 diabetes mellitus. *Laryngoscope.* 2001;111:110-113.

Pillsbury HC. Metabolic Causes of hearing loss and vertigo. *Otolaryngol Clin North Am.* 1981;14(2):347-54.

Powers WH. Metabolic aspects of Ménière's disease. *Laryngoscope.* 1978;88:122-9.

Proctor CA, Oak R. Abnormal insulin levels and vertigo. *Laryngoscope.* 1981;91:1657-75.

Ramos S, Ramos RF. Síndromes cócleo-vestibulares por distúrbios do metabolismo dos glicídios. Tratamento com dietas nutricionais e evolução dos sintomas e limiares auditivos tonais. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 1993;59(2):112-20.

Rask-Madsen C, King GL. Mechanisms of disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism.* 2007;3(1):46-56.

Ruckenstein MJ, Shepard NT. Balance function testing: a rational approach. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33:507-18.

Rybak LP. Metabolic disorders of the vestibular system. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;112(1):128-32.

Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. *J Headache Pain.* 2012;13:177-189.

Sanchez TG, Medeiros IRT, Fassolas G, Coelho FF, Constantino GTL, Bento RF. Frequency of glucose, lipids and thyroid hormones disorders in tinnitus patients. *Arq Int Otorrinolaringol.* 2001;5:142-6.

Sato Y, Nagasaki M, Nakal N, Fushimi T. Physical exercise improves glucose metabolism in lifestyle-related diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2003;228(10):1208-12.

Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev.* 2007;87:507-20.

Serra AP, Lopes KC, Dorigueto RS, Ganança FF. Avaliação da curva glicoinsulínica nos pacientes com vestibulopatia periférica. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(5):701-705.

Shepard NT, Telian SA, Smith-Wheelock M. Habituation and balance retraining: A retrospective review. *Neurol Clin.* 1990;8(2):459-75.

Shepard NT, Telian SA, Smith-Wheelock M, Raj A. Vestibular and Balance Rehabilitation Therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993;103:198-205.

Siegel S, Castellan NJ. Nonparametric statistics for the behavioral sciences. 2a ed. Boston: McGraw-Hill; 1988.

Simoceli L. *Integração sensorial, limite de estabilidade corporal e melhora clínica em idosos vestibulopatas submetidos a dois programas de reabilitação vestibular* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

Spencer JTJ. Hyperlipoproteinemia, hyperinsulinism and Ménière's disease. *South Med J*. 1981;74(10):1194-200.

Stryer L. Metabolismo: conceitos e planos básicos. In: Stryer L. *Bioquímica*. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1992. p. 259-71.

Suzuki T, Matsunami T, Hisa Y, Takata K, Takamatsu T, Oyamada M. Roles of gap junctions in glucose transport from glucose transporter 1-positive to -negative cells in the lateral wall of the rat cochlea. *Histochem Cell Biol*. 2009;131(1):89-102.

The Endocrine Society. Workup for a hypoglycemic disorder. The Endocrine Society's: Clinical/Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709-28.

Vexiau P, Legoff B, Cathelineau G. Insulin and cortisol secretion during OGTT in patients with reactive hypoglycaemia with or without clinical symptoms. *Horm Metab Res*. 1983;15:419-21.

Yamamoto R, Kinoshita T, Momoki T, Arai T, Okamura A, Hirao K, Sekihara H. Postural sway and diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;52(3):213-21.

Yoshihara T, Satoh M, Yamamura Y, Itoh H, Ishii T. Ultrastructural localization of glucose transporter 1 (GLUT1) in guinea pig stria vascularis and vestibular dark cell areas: an immunogold study. *Acta Otolaryngol (Stokch)*. 1999;119:336-40.

Zuma-Maia FC, Lavinsky L, Möllerke RO, Duarte MES, Pereira DP, Maia JE. Emissões otoacústicas por produtos de distorção em ovinos normais e após indução de hiperinsulinemia. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2008;74(2):181-7.