Eliane Maria Dias von Söhsten Lins

**Ressonância funcional na
tontura postural-perceptual persistente**

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. Dr^ª. Roseli Saraiva Moreira Bittar

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Lins, Eliane Maria Dias von Söhsten

Ressonância funcional na tontura postural-perceptual persistente / Eliane Maria Dias von Söhsten Lins. -- São Paulo, 2015.

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

Orientadora: Roseli Saraiva Moreira Bittar.

Descritores: 1.Tontura 2.Vertigem 3.Neuroimagem funcional 4.Imagem por
ressonância magnética 5.Transtornos somatoformes 6.Ansiedade

USP/FM/DBD-209/15

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Ricardo Luiz e Eliane Maria. Exemplos de doação e amor. Essenciais na formação e estruturação do meu ser e maiores admiradores das minhas “nossas” conquistas. Amo imensamente vocês.

Ao meu marido, Max, pelo incentivo, compreensão e companheirismo.

Às minhas amadas irmãs: Maria Anunciada e Maria Lygia, que nutrem por mim uma credibilidade cega.

Aos meus filhos: Walter, Max Filho e Lucas, presentes Divinos na minha vida. Pela aceitação da minha ausência em prol da pesquisa.

A todas as voluntárias envolvidas nesta tese, que concordaram despretensiosamente em auxiliar no progresso da ciência.

AGRADECIMENTOS

São tantos a agradecer que temo esquecer alguém, começo agradecendo a Deus, mentor da minha vida.

À Dra. Roseli Saraiva Moreira Bittar, por sua mente criativa, aberta para o novo, permitir que o serviço da Otoneurologia do HC tenha uma pesquisa científica inovadora e abrangente. Por construir junto comigo cada passo desta tese.

A Dr. Edson Amaro Júnior, meu coorientador informal, cuja genialidade, conhecimento, críticas construtivas e valorização pelos detalhes foram primordiais para o bom andamento do nosso projeto.

Ao Dr. Jeffrey Staab, pai científico da Tontura Postural-Perceptual Persistente e da minha tese, por ter me recebido na Clínica Mayo – Rochester, onde aprendi a conduzir casos de TPPP e por se manter colaborador da nossa linha de pesquisa.

(To Dr. Jeffrey Staab, scientific forerunner of PPPD and inspirer of my thesis, for welcoming me at Mayo Clinic – Rochester, where I have learned how to conduct PPPD cases and for having been a collaborator of our research line).

Ao Dr. Marco Aurélio Bottino, através de quem dei os primeiros passos na Otoneurologia.

Ao Dr. Ítalo Roberto Torres de Medeiros, chefe do ambulatório de Otoneurologia do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, médico sempre pronto para analisar o paciente de forma global (somática-psíquica), incentivador deste projeto e que muito ajudou na seleção de pacientes.

A Khalil Taverna Chaim, físico da ressonância, responsável por vários aspectos técnicos da ressonância e do paradigma.

A Antônio Cesário Monteiro da Cruz Júnior, sempre disposto a ajudar, a qualquer hora, nas eventuais falhas do equipamento de ressonância ou dos programas.

A Paulo Rodrigo Bazán, meu professor de ressonância, estatística, FSL, *Freesurfer*, sem sua ajuda nada se concretizaria.

A todos os meus amigos da Otoneurologia, com quem muito aprendi, recebi incentivo para o projeto e encaminhamento de pacientes:

Patrícia Arena Abramides, Sandra Bastos de Medeiros, Alice Carolina Mataruco Ramos, Mário Edvin Greters, Lucinda Simoceli, Maruska Daparecida Santos, Camila de Giacomo Carneiro Bastos, Raquel Mezzalira, Márcia Maria do Carmo Bilecki, Lia Cavalcante, Patrícia Mauro Mano, César Bertoldo Garcia, Rafael Saba Albertino, Carolina Cumani Toledo, Eduardo Sato, Amadeu Luiz Alcântara Ribeiro.

Ao Dr. Edgar Rezende de Almeida, que revisou minha qualificação, mesmo sabendo não poder participar da banca e a todos os componentes da minha banca de qualificação: Dr. Marco Aurélio Bottino, Dra. Signe Schuster Grasele, Dr. Ronaldo Frizzarini por todas as orientações.

À Telma Trigo, pela imensa ajuda nos casos mais complexos, por expandir meus conhecimentos sobre a mente e o comportamento humano e pela amizade sincera.

À Milva Rosa Luciano Braz, funcionária da Otoneurologia, amiga sempre pronta para ajudar aos médicos e pacientes.

À Dra. Mariana Penteado Nucci da Silva, Dra. Andrea Cristina de Lima-Padini e Valquíria Aparecida Lima, pesquisadoras da ressonância, por todo apoio e incentivo ao projeto.

Aos biomédicos da radiologia, em especial a Rosana Maurelli.

À Adelinda, responsável pelo agendamento da ressonância, sempre pronta para tentar encaixar as minhas voluntárias.

À equipe de enfermagem da otoneurologia e da ressonância.

À minha querida amiga Ludmilla Zagati.

À Cibele Brugnera, fonoaudióloga da nossa equipe, amiga e colega de pós-graduação; pelo carinho e acolhimento às pacientes e incentivo ao projeto.

À Catarina Boffino e Nedison Gomes Paim Alves, fisioterapeutas, pela ajuda na condução das pacientes.

Às secretárias do Departamento de Otorrinolaringologia e da pós-graduação, em especial, Márcia Alves e Maria Marilede Alves por todo auxílio durante minha pós-graduação e na condução da parte burocrática da tese.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Ensino do estado de São Paulo - FAPESP, pelo apoio financeiro a este projeto.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para este projeto, que porventura tenha esquecido de mencionar, meus sinceros agradecimentos.

“Só é lutador quem sabe lutar consigo mesmo.”

Carlos Drummond de Andrade

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia 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.

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Gráficos

Resumo

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO.....	4
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	5
3.1	Tontura Postural-Perceptual Persistente (TPPP).....	5
3.2	Anatomofisiologia do sistema vestibular e suas conexões com outros sistemas	6
3.3	Plasticidade cerebral e recuperação funcional	11
3.4	Ansiedade.....	12
3.6	Estudos de imagem nos distúrbios de ansiedade	13
3.7	Estudos de ressonância nas disfunções somatoformes	14
4	MÉTODOS.....	16
4.1	Casuística	16
4.2	Metodologia	18
4.2.1	Instrumentos de seleção e diagnóstico	18
4.2.1.1	Anamnese (ANEXO D)	18
4.2.1.2	Exame Físico (ANEXO D)	18
4.2.1.3	Testes Vestibulares Funcionais (ANEXO D)	19
4.2.2	Critérios de aceitação para o estudo	19
4.2.3	Fluxograma	20
5	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	21
5.1	Técnica de Imagem	21
5.1.1	Sequência e parâmetros de aquisição das Imagens por RM	21
5.1.2	Imagens Funcionais.....	22
5.1.3	Instrumentos para estímulos e coleta	23
5.1.4	Paradigma.....	24
5.1.5	Dinâmica do exame de RMf	25

5.2	Variáveis em estudo	26
5.3	Análise dos dados.....	26
5.3.1	Análise das imagens de Ressonância Estrutural	26
5.3.2	Análise das imagens da RMf.....	27
5.3.3	Análise de conectividade das imagens de RMf.....	28
5.3.4	Análise da espessura e volume cortical.....	29
6	RESULTADOS	30
7	DISCUSSÃO.....	32
8	CONCLUSÃO	36
9	ANEXOS.....	37
	ANEXO A: Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP.....	37
	ANEXO B: Termo de consentimento livre e esclarecido	38
	ANEXO C: Recomendações Gerais e Comportamentais do Ambulatório de Síncope - INCOR	45
	ANEXO D: Formulário para coleta de dados das voluntárias	47
	ANEXO E: Questionário de segurança para realização de ressonância magnética do Serviço de Enfermagem do Instituto de Radiologia da FMUSP.	52
	ANEXO F: SRQ 20 - Self Report Questionnaire	53
	ANEXO G: Escala Analógica de Humor (VAMS).....	54
	ANEXO H: Figuras.....	55
	ANEXO I: Tabelas	70
	ANEXO J: Gráficos	76
10	REFERÊNCIAS	77
APÊNDICES		

Resultado do Questionário de Screening Psiquiátrico com 20 itens (SRQ-20)

Resultado da Escala Analógica Visual de Humor

LISTA DE ABREVIATURAS

TPPP	tontura postural-perceptual persistente
CCSB	Comitê de classificação da sociedade Bárány
VPF	Vertigem Postural Fóbica
TCS	Tontura Crônica Subjetiva
OMS	Organização Mundial de Saúde
CID	Classificação Internacional das Doenças
SNC	Sistema Nervoso Central
RM	Ressonância Magnética
RMf	Ressonância Magnética Funcional
CPIV	Córtex Parieto-Insular-Vestibular
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
MEG	Magnetoencefalograma
VIP	Ventral-Intraparietal
MIP	Medial-Intraparietal
FEF	<i>frontal eye fields</i>
VPPB	Vertigem Posicional Paroxística Benigna
OP2	Opérculo parietal
Ig2R	região insular granular 2 direita
Ig2L	região insular granular 2 esquerda
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
ORL	Otorrinolaringologia
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
RVO	Reflexo Vestíbulo-Ocular

PSH	Prova Pendular Sinusoidal Harmônica
GE	Grupo de Estudo
GC	Grupo Controle
INCOR	Instituto do Coração
IAPS	<i>International Affective Picture System</i>
VAMS	<i>Visual Analog Mood Scale</i>
SRQ-20	<i>Self-Report Questionnaire</i> com 20 itens
TR	tempo de repetição
TE	tempo de eco
TI	tempo de inversão
FOV	campo de visão
VBM	<i>Voxel Basic Morphometry</i>
FLAIR	<i>Fluid Attenuation Inversion Recovery</i>
AxiCAI	sequência de aquisição Axial com foco no Conduto Auditivo Interno
EPI	Imagem ecoplanar
AC-PC	Comissura Anterior – Comissura Posterior
BOLD	<i>Blood Oxygenation Level Dependent</i>
FSL	<i>FMRIB Software Library</i>
McFLIRT	<i>Motion correction using FMRIB'S Linear Registration tool</i>
BET	<i>Brain Extraction Tool</i>
GLM	<i>General Linear Model</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
PPI	<i>Psychophysiological Interaction</i>
ROI	Região de Interesse

LISTA DE SÍMBOLOS

>	maior que
<	menor que
=	igual a
±	mais ou menos
Hz	Hertz
s	segundos
ms	milissegundos
%	porcentagem
T	Tesla

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	mistura das 75 imagens selecionadas do IAPS	24
Figura 2:	esquema representativo do paradigma	25
Figura 3:	modelo de análise do FSL para o primeiro nível	55
Figura 4:	modelo de análise do FSL do segundo nível.....	56
Figura 5:	modelo da Interação Psicofisiológica (PPI) entre o cérebro e as ROIs de interesse.	57
Figura 6:	localização no espaço MNI da ROI do opérculo parietal esquerdo	58
Figura 7:	localização no espaço MNI da ROI do opérculo parietal direito	58
Figura 8:	localização no espaço MNI da ROI da região insular granular esquerda.....	59
Figura 9:	localização no espaço MNI da ROI da região insular granular direita	59
Figura 10:	localização no espaço MNI de todas as quatro ROIs em análise.	59
Figura 11:	imagens de RMf com paradigma visual no contraste negativo (blocos negativos) no GE.....	60
Figura 12:	imagens de RMf com paradigma visual no contraste negativo (blocos negativos) no GC.....	61
Figura 13:	imagens de RMf com paradigma visual no contraste positivo (blocos positivos) no GE.....	62
Figura 14:	imagens de RMf durante paradigma visual no contraste positivo (blocos positivos) no GC.....	63
Figura 15:	vistas do cérebro durante a visualização de estímulos negativos com sinal BOLD positivo (laranja: maiores betas do GC e azul: maiores betas do GE)	64
Figura 16:	vistas do cérebro durante a visualização de estímulos positivos com sinal BOLD positivo (laranja: maiores betas do GC e azul: maiores betas do GE)	64

Figura 17:	imagem de RMf do mapa de ativação no GC durante a realização do paradigma visual na subtração dos contrastes negativos dos positivos (negativo>positivo)	65
Figura 18:	mapa diferença da ativação entre contrastes negativos e positivos durante a realização do paradigma visual no GC. Efeito BOLD positivo em região amigdaliana.....	65
Figura 19:	imagem de RMf da ativação no GE na subtração dos blocos negativos dos positivos (negativos>positivos) durante o paradigma visual.....	66
Figura 20:	mapa da diferença de ativação na RMf durante paradigma visual entre contrastes negativos e positivos no GE.....	66
Figura 21:	imagem de RMf durante paradigma visual com ativação em região do córtex cingulado anterior na diferença entre contrastes positivos e negativos no GE (positivo>negativo).....	67
Figura 22:	mapa de ativação na RMf durante paradigma visual no GE na subtração dos contrastes positivos dos negativos (positivo>negativo). Efeito BOLD positivo na região do córtex cingulado anterior (amarelo)	67
Figura 23:	mapa e gráfico da variação de sinal durante RMf com paradigma visual na diferença entre contrastes positivos e negativos entre os GE e GC. Efeito BOLD positivo no córtex cingulado anterior em azul (Z=2, 3).....	68
Figura 24:	imagem de RMf durante paradigma visual com aumento do sinal em giro angular esquerdo na diferença entre contrastes negativo e positivo entre os GE e GC (Z=3,09)	69
Figura 25:	mapa de ativação na RMf durante paradigma visual na diferença dos contrastes negativos dos positivos entre GE e GC. Efeito BOLD positivo em giro angular esquerdo em azul (Z=3,09)	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Diagnóstico etiológico inicial da tontura no GE e GC	70
Tabela 2:	Razão de exclusão de 10 voluntárias do GE.....	71
Tabela 3:	Razão de exclusão de 2 voluntárias do GC	71
Tabela 4:	Efeito no Grupo Controle na diferença entre estímulos Negativo>Neutro e Positivo>Neutro	72
Tabela 5:	Efeito no Grupo com TPPP na diferença entre estímulos Negativo>Neutro e Positivo>Neutro	73
Tabela 6:	Efeito no Grupo Controle na diferença entre estímulos Negativos>Positivo.....	74
Tabela 7:	Efeito no Grupo com TPPP na diferença entre estímulos Negativo>Positivo	75

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1:	Valores de Beta nas amígdalas esquerdas e direitas no GC e GE.....	76
Gráfico 2:	Valores de beta no córtex cingulado anterior no GC e GE	76

RESUMO

von Söhsten Lins EMD. *Ressonância funcional na tontura postural-perceptual persistente* [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015. 84p.

Objetivo: avaliar as diferenças estruturais e funcionais entre o cérebro de pacientes com tontura postural-perceptual persistente (TPPP) e controles. **Método:** o estudo foi aprovado pela comissão de ética local. As voluntárias deram consentimento formal. 16 mulheres com TPPP (44.7 ± 8.3 anos) e 16 controles (46.5 ± 8.5 anos) foram pareadas por sexo e idade. Imagens de ressonância magnética funcional (RMf) e estrutural foram adquiridas utilizando sistema 3.0 T durante a visualização de figuras padronizadas do *International Affective Pictures System* (IAPS) com valência negativa, positiva e neutra. Realizou-se análise estrutural segmentar e volumétrica com o programa *Freesurfer* e funcional com o FSL (*FMRIB Software Library*) usando correção fatia-tempo e de movimento, suavização espacial (5mm FWHM), e normalização no espaço *standard MNI* (*Montreal Neurological Institute*). O modelo linear geral (GLM) incluiu regressores por grupo e condições. Adotou-se um limiar de $Z = 3.09$ ($p < 0.001$) para cada vóxel, e um nível de significância para correção de *clusters* de $p < 0.05$. O $Z=2.3$ foi utilizado na comparação entre grupos. **Resultados:** o grupo com TPPP apresentou ativação na região do córtex cingulado anterior na diferença entre contrastes positivos e negativos por queda de sinal na visualização de estímulos negativos; enquanto o grupo controle teve efeito BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) positivo na região amigdaliana bilateralmente na diferença entre contrastes negativos e positivos. Houve ativação em giro angular esquerdo na diferença entre contrastes negativos e positivos e entre grupos (pacientes>controles). **Conclusão:** ativação em região amigdaliana em resposta a estímulos negativos em relação aos positivos é frequentemente encontrada em pacientes com ansiedade e síndrome do estresse pós-traumático, mas não foi vista no nosso grupo com TPPP, só no controle. Por outro lado, o grupo com TPPP mostrou desativação da região do córtex cingulado anterior, um modelo descrito em algumas, mas não em todas as disfunções ansiosas, e não identificado no grupo controle. Além disto, o efeito BOLD positivo na região do giro angular esquerdo, área não incluída no sistema límbico, com múltiplas funções, dentre elas a orientação espacial, indicam que mais trabalhos são necessários para elucidar o mecanismo cerebral da TPPP.

Descritores: 1.Tontura 2.Vertigem 3.Neuroimagem funcional 4.Imagem por ressonância magnética 5.Transtornos somatoformes 6.Ansiedade

SUMMARY

von Söhsten Lins EMD. *Functional Resonance in Persistent Postural-Perceptual Dizziness* [thesis]. São Paulo, “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015. 84p.

Objectives: evaluate structural and functional differences in brain among patients with postural perceptual persistent dizziness (PPPD) and controls. **Method:** The study was approved by local IRB, and volunteers gave their informed consent. Sixteen women with PPPD (44.7 ± 8.3 years-old) were compared to 16 controls (46.5 ± 8.5 years-old) matched by age and gender. Structural and functional brain images were acquired in a 3.0T MRI system while subjects were presented with pictures from a standard reference (International Affective Pictures System - IAPS) with positive, neutral and negative emotional valence stimuli. Structural images were analysed in Freesurfer program and fMRI images in FSL (FMRIB Software Library) using slice-time and motion correction, spatial smoothing (5mm FWHM), and normalized images into MNI standard space. The GLM model included regressors for groups and conditions. A threshold Z-score = 3.09 ($p < 0.001$) was used for each voxel, and was adopted the correction by clusters at a $p < 0.05$ significance level. A Z-score = 2.3 was used for comparison between groups. **Results:** the PPPD group showed increased brain response at anterior cingulate cortex when comparing [positive>negative] stimuli as a result of deactivation during negative stimuli, whereas the control group had positive BOLD when comparing [negative>positive] stimuli at amigdala region in both sides. PPPD group had increased brain response when comparing [negative>positive] stimuli and [patients>controls] in the left angular gyrus. **Conclusion:** The amygdala region activation in control group in response to negative than positive stimuli is a pattern often found in patients with anxiety and traumatic stress but not was seen in our patient group. In contrast, they showed deactivation of the anterior cingulate cortex in response to negative stimuli, a pattern found in some, but not all anxiety disorders, and not identified in the control group. Otherwise, the positive BOLD in angular gyrus, brain area not included in limbic system, with multiple functions, including spatial orientation, indicate that more work is needed to elucidate brain mechanisms underlying PPPD.

Descriptors: 1.Dizziness 2.Magnetic resonance imaging 3.Somatoform disorders 4.Anxiety 5.Functional neuroimaging

1 INTRODUÇÃO

Tontura Postural-Perceptual Persistente (TPPP) é a nova denominação proposta pelo Comitê de Classificação da Sociedade Bárány (CCSB) para a condição conhecida anteriormente como Vertigem Postural Fóbica (VPF) ou Tontura Crônica Subjetiva (TCS) ¹. A Organização Mundial de Saúde (OMS) acrescentou o diagnóstico TPPP na minuta da 11ª edição da Classificação Internacional das Doenças (minuta beta CID-11) atendendo as recomendações do CCSB².

A TPPP é uma tontura não vertiginosa ou instabilidade com duração superior a três meses, exacerbada pela postura vertical e exposição a estímulos de movimento ou estímulos visuais complexos. Tem como gatilhos condições agudas ou episódicas que geram tonturas ou desequilíbrio (ex.: doenças labirínticas, ataques de pânico, síncope, traumatismo cerebral leve) e pode persistir por meses ou anos³. A ansiedade parece estar envolvida na neurofisiologia da TPPP, embora não configure um subtipo de transtorno da ansiedade³.

Três mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para a TPPP: 1. A utilização estratégias rígidas de controle postural com redução do deslocamento do tornozelo em situações de mínimo risco de queda⁴; 2. O aumento da dependência visual e tontura persistente induzida visualmente⁵; 3. Ansiedade e traços de personalidade neurótica e introvertida⁶.

Investigações do mecanismo fisiopatológico da TPPP sugerem que os pacientes se tornam hipervigilantes em relação às estratégias reflexas de controle postural depois de experimentarem um episódio de tontura. Na plataforma postural é observada elevação da oscilação nas frequências entre 3,5 e 8 Hz em decorrência do aumento da cocontração dos músculos antigravitacionais, estratégia postural normalmente empregada em situações de risco. Como resultado, os pacientes com TPPP mostram maior instabilidade postural em relação aos controles normais durante testes de baixa demanda. Em situações mais desafiadoras, a estabilidade postural desses pacientes se aproxima à de indivíduos normais⁷.

Muito embora a grande maioria dos indivíduos com doença labiríntica apresente boa evolução após uma crise aguda de vertigem, alguns pacientes se mantêm desequilibrados mesmo após tratamento adequado. É uma incógnita o motivo pelo qual essas pessoas mantêm a instabilidade corporal a despeito do tratamento adequado e da normalização de seus exames diagnósticos iniciais. Ao que tudo indica, essas pessoas apresentam um “perfil” predisponente à manutenção da sintomatologia. É interessante notar que muitos desses pacientes relatam que sua tontura se exacerba após estresse emocional, o que pode sugerir origem psicogênica. É notável a predominância de pacientes portadores de perfis ansiosos entre esses indivíduos que cronificam a tontura após um distúrbio vestibular agudo, fato não observado entre aqueles que compensam adequadamente seus problemas de equilíbrio corporal.

Evidências neuroanatômicas explicam os achados descritos, pois, há conexões entre vias vestibulares centrais e redes cerebrais que controlam respostas comportamentais ao medo. Essas interações neurais atuam na fisiologia normal de todos os indivíduos, mas parecem ser o substrato da associação entre tontura e ansiedade nos pacientes otoneurológicos⁸.

Estudos de ressonância magnética funcional em indivíduos ansiosos documentam alterações do processamento em estruturas cerebrais específicas, tais como, a região das amígdalas bilateralmente, o córtex insular e o córtex pré-frontal, quando comparados aos controles normais⁹. As várias formas de ansiedade podem ser decorrentes de diferentes disfunções no circuito de processamento neuronal no Sistema Nervoso Central (SNC)⁹.

A ressonância magnética funcional (RMf) tem se tornado o método de imagem de escolha para o estudo das funções cerebrais durante a realização de tarefas cognitivas¹⁰. Ela permite investigações detalhadas dos circuitos cerebrais engajados durante o desempenho de paradigmas de estimulação que envolve diferentes aspectos do processamento emocional em seres humanos¹¹.

A presença de conexões neuroanatômicas entre vias vestibulares centrais e redes cerebrais que controlam respostas comportamentais ao medo nos permite supor que a persistência da tontura em vestibulopatas adequadamente tratados seja decorrente do padrão neurofuncional do paciente.

A TPPP é considerada um transtorno somatoforme¹². Estudos de ressonância em síndromes somáticas funcionais evidenciam aumento de atividade em regiões límbicas durante estímulos dolorosos e redução do volume da substância cinzenta em regiões cerebrais específicas, como o córtex cingulado anterior, giro frontal inferior e na região de amígdalas ou globalmente^{13,14}.

As similaridades entre TPPP, outras disfunções somatoformes e distúrbios de ansiedade, permite-nos criar algumas hipóteses em relação a prováveis achados na ressonância funcional e estrutural de indivíduos com TPPP:

- Há um padrão peculiar de resposta BOLD na ressonância funcional de pessoas com TPPP em regiões do sistema límbico (córtex pré-frontal, incluindo o giro frontal superior, paracíngulo, cíngulo anterior, amígdala e ínsula) durante a realização de um paradigma com estímulos de valências diferentes?
- Verifica-se maior conectividade entre as regiões cerebrais envolvidas no processamento das informações vestibulares e áreas límbicas em indivíduos com TPPP quando comparadas a não acometidos pela disfunção?
- Observa-se diminuição do volume e/ou percentual de massa cinzenta em alguma região cerebral ou globalmente em pacientes com TPPP, de forma análoga à encontrada em alguns distúrbios do humor ou somatoformes?

Com o intuito de responder a estas hipóteses e buscar esclarecimento em relação à anatomia e função cerebral de pacientes com tontura postural-perceptual persistente, idealizou-se o protocolo de pesquisa de avaliação encefálica com ressonância funcional e estrutural em pacientes com TPPP. Disfunção não previamente estudada por ressonância funcional ou estrutural volumétrica.

2 OBJETIVO

Comparar a resposta cerebral à emoção induzida por estímulos visuais entre pacientes com TPPP e controles saudáveis usando RMf.

Contrapor o percentual de massa cinzenta encefálica de forma global e segmentar entre pacientes com TPPP e controles.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Tontura Postural-Perceptual Persistente (TPPP)

Há relatos médicos datados de 140 anos atrás com descrições detalhadas de comportamentos incomuns em pacientes com sintomas vestibulares. Muitas dessas observações foram perdidas ao longo do tempo, pela maneira como a medicina separou as especialidades somáticas e psíquicas no século XX. As pesquisas conduzidas nas últimas três décadas fornecem dados suficientes para uso de paradigma integrado que incorpora comportamentos e doenças vestibulares, tanto na prática clínica como na pesquisa científica¹⁵.

A literatura médica da década de 1870 reconhece a tontura persistente como consequência de outros fatores além das disfunções vestibulares periféricas ou centrais (Karl Westphal – neurologista alemão). Entre as décadas de 1980 e 1990, os otoneurologistas e psiquiatras apresentaram interesse pela interação entre doenças vestibulares e ansiedade. Neste período, Brandt e Dieterich descreveram a síndrome da Vertigem Fóbica Postural (VFP) com base em observações clínicas de pacientes que apresentavam tontura não vertiginosa não explicada por doença otoneurológica. No início do século XXI, Jeffrey Staab e Michael Ruckenstein ratificaram o conjunto de sintomas físicos da VFP relacionando-a com fatores comportamentais e reformularam assim a sua definição. A síndrome passou a ser denominada Tontura Crônica Subjetiva (TCS)³. A denominação de Tontura Postural-Perceptual Persistente (TPPP) foi proposta pelo Comitê de Classificação da Sociedade Bárány (CCSB) e adotada desde então¹.

O modelo fisiopatológico atual que procura explicar o desenvolvimento da TPPP propõe que um novo evento (crise vestibular, disfunção sistêmica ou ansiedade aguda) funciona como gatilho para uma readaptação no controle postural. Durante a fase de crise, o sujeito desenvolve dependência visual-somatossensorial, estratégias de controle postural de alto risco e vigilância ambiental. Sob circunstâncias normais, é esperada a

recuperação completa das estratégias posturais após resolução da doença otoneurológica, clínica e/ou comportamental. Na presença de perfil predisponente, o sistema de controle postural pode entrar em estado de falência e tornar-se hipersensível a movimentos, na posição ortostática e em ambientes com demanda visual. A presença de fatores predisponentes aumenta o risco para o desenvolvimento de doenças comportamentais³. Assim, a TPPP reflete a manutenção de um padrão vigilante de controle postural que foi assumido durante a fase aguda da doença³. Trata-se de uma doença somatoforme¹².

A TPPP é uma doença otoneurológica independente¹⁶, tipicamente crônica, com média de duração de aproximadamente 4,5 anos^{17,18,19,20}. Suas características clínicas marcantes são: 1) a tontura não vertiginosa, persistente com duração de três meses ou mais¹⁹; 2) hipersensibilidade a estímulos de movimento próprio e de objetos no seu campo visual¹⁹; 3) dificuldade para realizar tarefas visuais de precisão, como ler ou usar um computador¹⁹.

Embora os pacientes com TPPP possam apresentar passado de lesão vestibular, não há doença vestibular ativa ao exame clínico²¹. Os exames diagnósticos clássicos para vestibulopatia, a oculografia e as provas rotatórias, estão dentro dos padrões da normalidade ou apresentam alterações inespecíficas²¹.

3.2 Anatomofisiologia do sistema vestibular e suas conexões com outros sistemas

Estudos anatômicos em ratos e coelhos mostraram que os núcleos vestibulares superior, medial e inferior se projetam para o núcleo parabraquial e para o núcleo *Kölliker-Fuse*. Essas conexões suportam o conceito de que a síntese de informações autonômicas, vestibulares e límbicas é uma propriedade integral de vias relacionadas ao controle do equilíbrio localizadas no tronco cerebral e cérebro²².

O núcleo parabraquial forma uma ligação bidirecional entre o tronco cerebral autonômico e estruturas telencefálicas. Há conexões recíprocas com a amígdala,

hipotálamo, córtex pré-frontal e projeções descendentes para eferências autonômicas e vias espinais. Acredita-se que interconexões entre os núcleos parabraquial, central amigdalóide e infralímbicos e córtex pré-frontal sejam importantes para o desenvolvimento e expressão da aversão condicionada e respostas de medo e pânico. Sendo assim, tem sido proposto que essas estruturas possam ser o substrato da ligação estreita entre distúrbio do equilíbrio e pânico com agorafobia²².

É possível que a via parabraquial-vestibular integre informações sensoriais e límbicas para os neurônios dos núcleos vestibulares que influenciam respostas autonômicas e afetivas²². As conexões do núcleo vestibular com o núcleo parabraquial são ligações diretas entre o sistema vestibular e sistemas neurais envolvidos na expressão da ansiedade e emoções. O núcleo parabraquial inclui regiões que geram emoções, afetividade e manifestações de medo e ansiedade²³. Esse núcleo pontino pode ser visto como uma passagem para informações viscerais e vestibulares ascendentes para regiões amigdalóide, hipotalâmica, região basal do cérebro anterior e regiões corticais. Constitui uma via integral para mediar respostas de medo e ansiedade²³.

O controle do equilíbrio depende efetivamente da interface entre os mecanismos de exterocepção, propriocepção e interocepção. No núcleo parabraquial há convergência de informações exteroceptivas (mediadas por receptores somáticos, como: receptores cutâneos, retina e cóclea); proprioceptivas (mediadas por receptores que respondem a mudanças intracorporais, como: endo-órgãos vestibulares, fusos musculares, órgãos de Golgi nos tendões, e receptores musculares) e interoceptivas (respondem a estímulos no meio interno e produzem sensações de fome, sede, sentimento de bem estar, e outros). Esta convergência de informações no núcleo parabraquial é o potencial substrato para o processo de equilíbrio, que cruza a fronteira da exterocepção, propriocepção e interocepção²³.

Alguns achados sugerem um papel do núcleo parabraquial na avaliação do potencial emocional positivo ou negativo de um estímulo multimodal²³.

Uma outra característica importante do núcleo parabraquial é seu envolvimento com o córtex infralímbico. O córtex infralímbico é incluído em uma região denominada divisão afetiva do córtex cingulado anterior, que contribui para o fenômeno de condicionamento emocional, acesso ao conteúdo emocional do estímulo, e geração de respostas autonômicas e endócrinas²³.

As eferências do núcleo parabraquial podem produzir respostas somáticas, neuroendócrinas, e componentes motores viscerais para as respostas emocionais, que são suficientes para explicar o espectro de respostas de medo e ansiedade, incluindo respostas hormonais ao estresse, mudanças na frequência cardíaca e pressão arterial, dilatação da pupila, sudorese, piloereção, hiperventilação e respostas somáticas motoras tais como evitar o estímulo²³.

As vias neurais envolvendo o núcleo parabraquial podem explicar a habilidade de uma variedade de estímulos potencialmente ameaçadores (ex. instabilidade vestibular, sinais cardiovasculares, ou sinais indicando concentração de dióxido de carbono no sangue) serem gatilhos para ansiedade ou resposta de pânico. Contudo, não são suficientes para explicar o segundo aspecto da ligação entre equilíbrio-ansiedade: o profundo efeito da vigilância, emoção, e ansiedade sobre o reflexo vestibulo-ocular e equilíbrio²³.

Há extensa literatura indicando que as respostas do reflexo vestibular podem ser alteradas profundamente por fatores como a realização de tarefas de alerta, sonolência, estado mental e administração de anfetaminas. O *locus coeruleus* parece ser mediador de vigilância e respostas ansiosas, a densa inervação noradrenérgica do núcleo vestibular lateral pela via *coeruleo-vestibular* deixa implícito que pacientes com ansiedade e desconforto de espaço e movimento devem apresentar balanço postural elevado durante estimulação de fluxo óptico e que o balanço deve ter correlação com o nível de ansiedade²³.

Locus coeruleus parece ser a única fonte de inervação noradrenérgica para o córtex pré-frontal e núcleo vestibular. Porém, a inervação noradrenérgica para o núcleo parabraquial parece se originar de grupos do tegmento e de poucos neurônios intrínsecos. Os núcleos amigdaloides estendidos e as regiões hipotalâmicas recebem *inputs* noradrenérgicos de ambos: *locus coeruleus* e grupo de células noradrenérgicas do tegmento. O *locus coeruleus* e suas vias *coeruleus-vestibulares*, provavelmente, medeiam o aumento do desvio postural e alteram os movimentos vestibulo-oculares durante situações de ansiedade e mudanças no estado de alerta²³.

Ação esperada da serotonina no núcleo vestibular é aumentar a sensibilidade do trato vestibuloespinal lateral com aumento da excitabilidade. Assim, as atividades

serotoninérgicas e noradrenérgicas podem agir sinergicamente durante a ansiedade para aumentar o balanço postural através de ações no núcleo vestibular²³.

Neurotransmissão dopaminérgica também pode afetar respostas neurais no núcleo vestibular e nos núcleos amigdaloides centrais e córtex infralímbico²³.

O sítio e o mecanismo de ação que leva a eficácia de alguns grupos de medicamentos: inibidores da recaptação da serotonina (IRS) e antidepressivos tricíclicos não serotoninérgicos, no tratamento da vertigem são desconhecidos. Contudo, a presença de ligantes de benzodiazepínicos e receptores serotoninérgicos no córtex cerebelar, núcleo vestibular e núcleo parabraquial aumenta a probabilidade que estas drogas possam agir simultaneamente em vias vestibulares e circuitos mais rostrais relacionados à ansiedade e a respostas de pânico²³.

O conceito central é que o núcleo parabraquial mantém uma representação do senso de bem estar (ou mal estar) e, concomitantemente, participa na geração da resposta emocional (afetiva) e comportamental²³.

Resumindo, a relação da ansiedade e pânico com equilíbrio:

Informações relacionadas ao equilíbrio e informações viscerais de aferências vestibulares, visuais, proprioceptivas, e interoceptivas são processadas inicialmente no tronco cerebral. O processamento a este nível é influenciado por modulações cerebelares (que provavelmente contribuem para a coordenação, predição e habituação, e respostas clássicas condicionadas e comandos descendentes) e *feed-back* de estruturas do telencéfalo e componentes hipotalâmicos do núcleo parabraquial. Estas conexões neurais do tronco cerebral-cerebelo participam na geração de ambas as respostas: motora somática (ex. ajustes posturais, movimentos oculares, e mudanças na frequência respiratória) e motora visceral (mudanças na pressão arterial, frequência cardíaca, função urogenital e gastrointestinal) e provê informações sobre o quadro gravitoinercial para o núcleo parabraquial e vias monoaminérgicas²³.

No córtex, informações vestibulares, visuais, proprioceptivas e somatossensoriais sobre espaço e movimento alcançam regiões associativas via tálamo²⁴.

O córtex visual e o vestibular interagem de maneira reciprocamente inibitória. Assim, o córtex vestibular humano é um processador multimodal que integra informações vestibulares, visuais, proprioceptivas, somatossensoriais e motoras com

respostas afetivas e ansiedade, particularmente nas áreas parietal posterior e pré-frontal. Isto pode prover o substrato cortical para a ansiedade influenciar o processamento da informação vestibular e para dados vestibulares afetarem o estado emocional²⁵.

Em primatas não humanos, o córtex parieto-insular vestibular (CPIV) tem sido proposto como a região vestibular central. Respostas vestibulares também têm sido captadas no córtex somatossensorial (áreas 2v, 3av), sulco intraparietal, córtex parietal posterior (área 7), área temporal medial superior, córtex frontal, cíngulo e hipocampo²⁶.

As projeções vestibulares em humanos para o CPIV multimodal, córtex somatossensorial, área temporal medial superior, sulco intraparietal e hipocampo são muito difusas, o que explica a grande influência dos sinais vestibulares na percepção de automovimento, navegação espacial, modelos internos de gravidade, percepção do próprio corpo e consciência corporal²⁶.

O CPIV multissensorial humano é homólogo ao dos macacos. Recebe aferências dos canais semicirculares e órgãos otolíticos. Ativação de áreas do córtex vestibular, áreas visuais sensitivas ao movimento, e áreas oculomotoras exibem uma dominância significativa para o hemisfério direito. O córtex vestibular interage intimamente com o visual para construir os dois mapas de orientação 3-D (percepção de verticalidade, ilusões deslocamento de ambiente) e mediar a percepção de autodeslocamento por meio de interações reciprocamente inibitórias visiovestibulares²⁷.

As áreas corticais vestibulares em humanos ainda não estão bem definidas, pois, achados são variáveis nos diferentes estudos de neuroimagem (RMf - ressonância magnética funcional, PET - tomografia por emissão de pósitrons, MEG - magnetoencefalografia). As pesquisas foram realizadas com irrigação do canal auditivo externo com água ou ar, quentes ou frios ou estimulação galvânica obtida por aplicação elétrica mono ou binaural sobre o processo mastoideo ou, ainda, por estímulos auditivos curtos. As áreas detectadas foram: ínsula posterior e junção parieto-temporal (CPIV), córtex parietal posterior (áreas 7, ventral-intraparietal – VIP, medial-intraparietal – MIP), córtex somatossensorial (áreas 2v, 3av), córtex pré-motor (área 6v, FEF – *frontal eye fields*), ínsula anterior, giro do cíngulo, precuneus, hipocampo e giro para-hipocampal²⁶. Conjunção de análises indicam que as regiões que convergem em dois métodos de estimulação foram localizadas na ínsula média (giro curto III) e posterior (giro longo IV), opérculo parietal e córtex retroinsular. A única área de convergência

para os três tipos de estimulação foi a retroínsula²⁸. Porém, estudo meta-analítico da conectividade funcional no córtex vestibular humano concluiu que a área citoarquitetônica do opérculo parietal (OP2), incorporada na rede vestibular, deve ser a primeira candidata para o córtex vestibular humano²⁹.

Parece haver uma predominância do hemisfério direito no processamento das informações vestibulares²⁹. Vários estudos de neuroimagem têm revelado que as projeções vestibulares são bilaterais, com ativação de ambos os hemisférios, por exemplo, durante ativação calórica unilateral. Ativação cerebral bilateral também tem sido descrita com o uso de estímulo galvânico unilateral e ultrassom *doppler* transcraniano, mostrando um significativo aumento de fluxo sanguíneo em ambos os hemisférios. Além disso, o hemisfério dominante parece depender de ambos: orelha estimulada e lateralidade hemisférica (destro ou sinistro)²⁶.

O hemisfério direito em destros e o esquerdo em sinistros mostram maior ativação cortical vestibular, respectivamente, e isto é adicionalmente modulado por qual orelha foi estimulada²⁶.

Esta maneira de projeção hemisférica do sistema vestibular parece diferir da forte lateralização contralateral do sistema visual e somatossensorial e das vias bilaterais, mas predominantemente contralaterais, do sistema auditivo²⁶.

3.3 Plasticidade cerebral e recuperação funcional

O tempo de recuperação de uma lesão vestibular pode variar de pessoa para pessoa, pois, há muitos fatores que afetam a recuperação funcional. A plasticidade do sistema nervoso central é a base de recuperação de uma perda vestibular unilateral. As aferências visuais, proprioceptivas e viscerais atuam como informantes e moduladoras na reestruturação do mapa cerebral³⁰. O cerebelo atua como organizador das informações periféricas³⁰.

Os fatores que afetam negativamente a habilidade de compensação incluem: migrânea, ansiedade e/ou depressão, idade, disfunção cerebelar, comprometimento

visual, diminuição das sensações distais, sintomas intermitentes, disfunção vestibular progressiva, comorbidades médicas, uso de medicação supressora vestibular e restrição às atividades físicas diárias³⁰.

3.4 Ansiedade

Ansiedade é uma emoção normal e em situações de ameaça, acredita-se que faz parte da reação para sobrevivência. Porém, dependendo das suas características pode ser mal adaptativa e configura um distúrbio psiquiátrico, muitas vezes associado à depressão³¹.

Estudos epidemiológicos indicam que 30-50% dos pacientes com desequilíbrio apresentam comorbidade psiquiátrica^{15,32,33}. Os principais diagnósticos psiquiátricos encontrados nesses doentes são a ansiedade/fobia, disfunções afetivas e somatoformes³⁴.

Evidências baseadas em estudos clínicos confirmam a hipótese de que os pacientes que apresentam perfil ansioso são mais predispostos a cronificar sintomas após uma lesão vestibular aguda. Sabe-se que pacientes com doença de Ménière, neurite vestibular ou vertigem posicional paroxística benigna (VPPB) que apresentavam temperamento ansioso ou ansiedade persistente durante crises agudas de tontura, são mais propensos a cronificar o sintoma^{21,35}. Foi documentada ainda, a alta prevalência da Síndrome do Pânico em vestibulopatas, bem como, alterações dos testes vestibulares nos pacientes com Doença do Pânico⁸. Essas observações sugerem uma interdependência entre doenças otoneurológicas e psiquiátricas; fator decisivo no prognóstico evolutivo da tontura³⁶.

O efeito do sistema de ameaça/ansiedade na locomoção pode ser observado em animais de experimentação^{37,38}. Um lote de ratos portadores de alto nível de ansiedade apresenta maior dificuldade para atravessar uma viga móvel elevada em relação aos animais não ansiosos³⁸.

3.6 Estudos de imagem nos distúrbios de ansiedade

A regulação da emoção e dos processos relacionados à ansiedade é atribuída a várias regiões do córtex pré-frontal, o giro frontal superior, o paracíngulo, o giro frontal inferior, amígdala e ínsula⁹. Estudos que envolvem RMf e PET na síndrome do estresse pós-traumático, ansiedade social, fobia específica e medo condicionado documentam maior atividade em amígdala e ínsula dos pacientes em relação aos controles saudáveis, quando relacionadas a respostas emocionais negativas. Um padrão similar de imagem foi observado no medo condicionado em voluntários sadios³⁹.

A hiperatividade na amígdala e na ínsula foi mais frequentemente observada na ansiedade social e fobia específica do que na síndrome do estresse pós-traumático. Porém, somente os pacientes com síndrome do estresse pós-traumático mostraram hipoativação nos córtex cingulado dorsal e rostral anterior e no córtex pré-frontal ventro-medial; estruturas relacionadas à experiência e regulação da emoção³⁹.

Outra meta-análise de imagens de ressonância magnética, durante estímulo emocional versus neutro em indivíduos com transtorno de ansiedade social comparados com controles, evidenciou ativação da amígdala bilateralmente, lobo temporal medial esquerdo englobando o córtex entorrinal, porção medial esquerda do lobo temporal inferior englobando o córtex perirrinal e para-hipocampus, cíngulo anterior direito, globo pálido direito, e extremidade distal do giro pós-central direito⁴⁰.

Várias linhas de pesquisa apontam para uma função insular alterada em diversas disfunções ansiosas⁴¹.

O papel da ínsula é focar em como o valor do estímulo pode afetar o estado corporal. Em contraste, o papel do giro do cíngulo anterior é computar um sinal de erro entre a evolução predita e observada para indicar a necessidade de desenvolver uma fonte de atenção com a finalidade de ajustar o comportamento ou cognição⁴¹. Sua atividade em resposta a estímulos ameaçadores pode estar diminuída em algumas disfunções ansiosas e na síndrome do estresse pós traumático,^{42,43} mas pode estar aumentada em fobias específicas.⁴⁴

A informação sobre interocepção processada na ínsula anterior é reenviada para o córtex cingulado anterior, onde, como parte do sistema executivo central, pode gerar um erro de sinal que é crítico para alocação de fontes de atenção⁴¹.

Indivíduos ansiosos têm aumento bilateral na ativação insular durante processo emocional, com um exagero na predição de sinal de estado corporal aversivo, ou seja, têm alteração na interocepção por disfunção no córtex insular anterior⁴¹.

O córtex cingulado anterior está envolvido na monitorização e processamento do erro interno, violação de expectativas e resolução de sinais cognitivos discordantes⁴⁵.

A antecipação de um estímulo não prazeroso como: choque, queimadura ou injeção ativa o circuito: amígdala, ínsula e cíngulo. Já a de sabores prazerosos ou aversivos estimula a amígdala, núcleo acumbens e/ou córtex orbitofrontal. Ao passo que a expectativa de uma gratificação monetária gera atividade no núcleo acumbens, amígdala, ínsula e cingulado⁴⁶.

A atividade amigdaliana pode sofrer modulação, o que reflete um sucesso regulatório e/ou uma falha para desencadear uma resposta forte¹³.

Alguns estudos de imagem descrevem uma redução relativa na atividade amigdaliana durante estímulo doloroso. O que parece um achado paradoxal, mas pode representar um mecanismo compensatório ou modulação cerebral¹³.

O sistema de avaliação emocional pode ser modulado pelo córtex pré-frontal, orbitofrontal e cingulado, por alto nível de expectativa, crenças ou aprendizado em relação ao estímulo⁴⁶.

3.7 Estudos de ressonância nas disfunções somatoformes

As disfunções somatoformes ou síndromes somáticas funcionais são caracterizadas por sintomas somáticos que não podem ser explicados por doença identificável ou desordem psiquiátrica. Estão na interface entre a medicina somática e psiquiátrica¹⁴.

Dentre elas temos: a fibromialgia, a síndrome da fadiga crônica, a síndrome do intestino irritável, a dor crônica, dor facial atípica, disfunção conversiva, etc¹⁴.

Em meta-análise de estudos de ressonância, observa-se aumento de atividade em regiões límbicas em resposta a estímulos dolorosos e uma redução generalizada da substância cinzenta em pacientes fibromiálgicos¹⁴; aumento da atividade no giro do cíngulo anterior e ínsula na dor somatoforme e achados inconclusivos na disfunção conversiva¹⁴.

Na síndrome da fadiga crônica observou-se redução global do volume da substância cinzenta e localizada na região do córtex pré-frontal dorsolateral. Houve pequeno aumento após terapia cognitiva¹⁴.

Observou-se aumento da atividade em estruturas límbicas (ínsula e giro do cíngulo anterior) em resposta a estímulos aversivos em pacientes com dor crônica e diminuição da massa cinzenta em pacientes com dor e fadiga¹⁴.

Burgmer e col. também relatam diminuição da massa cinzenta na fibromialgia, localizada no córtex cingulado anterior, giro frontal inferior e na amígdala. Na dor crônica, citam diminuição na densidade da massa cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral, tálamo, tronco e córtex somatossensorial e aumento nos gânglios da base e tálamo¹³.

4 MÉTODOS

Este projeto configurou um estudo observacional transversal comparando grupos.

Está registrado no *clinical trials* com o número: U1111-1144-8754. O protocolo de pesquisa foi 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 13/10/2010, sob o número 0411/10 (Anexo A).

O estudo foi conduzido de acordo com os requerimentos do comitê de ética do HC - CAPPesq e, também, baseado nas recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989).

Todos os pacientes e voluntárias sadios tiveram pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento, deram seu consentimento por escrito (termo de consentimento livre e esclarecido) e foram devidamente avisadas de que todas as informações fornecidas são estritamente sigilosas.

4.1 Casuística

Os sujeitos da pesquisa foram admitidos a partir do ambulatório de Otoneurologia do Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ORL-FMUSP) após orientação do pesquisador e assinatura do livre consentimento informado (Anexo B).

Seleção da amostra

Todos os indivíduos foram convidados a participar do estudo após contato direto no ambulatório de otoneurologia do Hospital das Clínicas.

Critérios de inclusão:

- (1) Sexo feminino
- (2) Destras
- (3) Idade entre 18 e 60 anos
- (4) Prova pendular rotatória normal

Critérios de exclusão:

- (1) Doenças neurológicas
- (2) Cardiopatias
- (3) Claustrofobia
- (4) Presença de marca-passo ou de objetos metálicos não removíveis
- (5) Doenças sistêmicas descompensadas
- (6) Disfunções de motricidade
- (7) Utilização de drogas psicotrópicas
- (8) Deficiência visual não corrigida

Foram formados dois grupos: 1. Grupo de estudo (GE) composto por 16 indivíduos com diagnóstico de Tontura Postural Perceptual Persistente; 2. Grupo controle (GC) composto por 16 sujeitos com diagnóstico de tontura tratada e compensada em até três meses.

O tratamento clínico prévio de todas as pacientes integrantes da pesquisa foi direcionado para etiologia da tontura na dependência do caso. Foram utilizados para o tratamento medicamentos (dicloridrato de betahistina, dimenidrinato com piridoxina, meclizina, estatinas ou ciclobenzaprina), manobras de reposicionamento canalicular, fisioterapia cervical, orientações para controle da disautonomia e da hipotensão postural (ANEXO C), orientação nutricional adequada a cada caso (exclusão de xantinas, carboidratos de liberação rápida e gorduras; evitar jejum prolongado; obedecer à dieta fracionada a cada 3 horas^{47,48} e à farta ingestão de líquidos – pelo menos 30 ml/kg/dia⁴⁹) e reabilitação vestibular.

4.2 Metodologia

4.2.1 Instrumentos de seleção e diagnóstico

4.2.1.1 Anamnese (ANEXO D)

Na anamnese foram avaliados cinco pontos fundamentais: início dos sintomas há pelo menos três meses, característica dos sintomas, as circunstâncias em que ocorre ou ocorreu a tontura, os sintomas associados, as doenças de base e os fatores predisponentes à tontura^{50,51}.

Para firmar o diagnóstico de TPPP as pacientes deveriam apresentar as seguintes características clínicas³:

1. Sensação de instabilidade durante a maior parte do tempo, persistente por 3 meses.
2. Agravamento dos sintomas por dois ou mais fatores, a saber:
 - a. Movimento corporal
 - b. Movimento dos objetos ao seu redor
 - c. Ambientes com movimento de pessoas
 - d. Reunião social
 - e. Tráfego
 - f. Leitura
 - g. Computador / televisor / *video game*
 - h. Caminhar em solo com desenhos complexos

4.2.1.2 Exame Físico (ANEXO D)

Foram realizados os testes dinâmicos da função vestibular (*Head Shaking Nistagmus* e *Head Impulse Test*), pesquisa de nistagmo espontâneo, pesquisa de nistagmo semiespontâneo, teste de Romberg, teste de Fukuda, teste de Babinski Weil, além da avaliação dos demais pares cranianos.

4.2.1.3 Testes Vestibulares Funcionais (ANEXO D)

- **Eletro-oculografia** ou **Vídeo-oculografia**: compreende o registro dos movimentos oculares por meio de eletrodos, colocados na superfície da pele, próximo aos olhos do paciente (eletro-oculografia) ou através de câmeras de vídeo acopladas a um óculos com luz infravermelha (vídeo-oculografia). Assinala os nistagmos posicionais e de posicionamento, a oculomotricidade e os nistagmos induzidos pela estimulação calórica de cada orelha isoladamente. O equipamentos utilizados foram da marca *Contronic SCE VCPel/ Castagno* (eletro-oculografia) ou *GN Otometrics – VNG System V0425-2D-VOGfw* (vídeo-oculografia).
- **Cadeira Pendular** *Rotary Chair Nydiag 200 Interacoustics / VNG 7x*: os testes rotatórios realizados em cadeira pendular avaliam o reflexo vestibulo-ocular (RVO). Permitem a análise simultânea da função dos dois labirintos em várias frequências de rotação. Os indivíduos foram testados na prova pendular sinusoidal harmônica (PSH) em três frequências de estimulação, a saber: 0.02 Hz (dois ciclos), 0.04 Hz (dois ciclos) e 0.16 Hz (quatro ciclos).

4.2.2 Critérios de aceitação para o estudo

Para ser admitida no estudo a paciente deveria apresentar o exame oculográfico e prova rotatória com respostas simétricas entre os dois labirintos e dentro dos padrões da normalidade. As respostas simétricas e dentro dos padrões da normalidade caracterizam a ausência de doença vestibular em atividade.

Com os exames funcionais dentro da normalidade, as pacientes foram divididas em dois grupos, Grupo de Estudo (GE) e Grupo Controle (GC), e submetidas ao exame de Ressonância magnética funcional (Fluxograma 1).

4.2.3 Fluxograma

Fluxograma 1: descreve a sequência de procedimentos adotado na metodologia do estudo.

5 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

5.1 Técnica de Imagem

As imagens de RMf foram realizadas no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo utilizando o aparelho de RM série Achieva 3.0T – Philips (Eindhoven, Holanda), que possui um gradiente *Quasar Dual* de até 80mT/m. As imagens foram obtidas utilizando bobina de crânio de 8 canais. Todos os participantes passaram por seis aquisições, sendo cinco sequências estruturais e uma funcional. O tempo total foi em torno de 34 minutos e não houve injeção de meio de contraste.

Ao longo do estudo, o aparelho de RM teve seu comportamento aferido através de protocolo de controle de qualidade diário e manutenções, a fim de garantir uma qualidade adequada das imagens adquiridas, pois as imagens de RMf são extremamente sensíveis a pequenas variações na intensidade do campo magnético.

5.1.1 Sequência e parâmetros de aquisição das Imagens por RM

Aquisições de localização: sequências *Survey* e Sagital 3D para angulação da imagem nas comissuras anterior e posterior.

- *Survey*: localização em três planos, tempo de repetição (TR)=9,8 s, tempo de eco (TE)=4,6 s, tempo total (t)=40,6 s; Matriz 408X192; número de fatias: 3; espessura: 10 mm; espaçamento: 10 mm; campo de visão (FOV):400X400.
- Sagital 3D: *Balance gradiente echo*, TR=6 s, TE=2,4 s; t=50,6 s; Matriz 272x273; número de fatias: 20; FOV=160x160.

Aquisições estruturais para excluir lesões incidentais: sequências Axial FLAIR (*Fluid Attenuation Inversion Recovery*) e Axial com foco no Conduto Auditivo Interno.

- FLAIR (*Fluid Attenuation Inversion Recovery*) axial: TR=11000 ms; tempo de inversão (TI)= 2800 ms; TE=130 ms; t=3,51 s; matriz 352 x 210; FOV= 230x183 cm, número de fatias: 28; espessura=4,5mm; espaçamento=0,5 mm; matriz de reconstrução: 512, realizado para eventual identificação de lesões encefálicas.
- AxiCAI (Axial com foco no Conduto Auditivo Interno): *scan mode* 3 D, sequência FEE, contraste balanceado, aquisição cartesiana, TR=5,2 s, TE=2,2 s, *Flip angle* 45°, duração total do *scan* 02:08 s, matriz 272 X 273, FOV AP 160 mm, tamanho do vóxel AP 0,59 mm, matriz de reconstrução: 560, número de fatias: 90, orientação da fatia – transversa.

Aquisição volumétrica VBM (*Voxel Basic Morphometry*).

- Volumétrica VBM com sequência sagital 3D, TR=7 s; TE=3,2 s; t=5:58 s; matriz: 240x240; FOV: 240x240; tamanho do vóxel=1mm, *Flip angle*: 8°; número de fatias:180; espessura:1 mm e matriz de reconstrução: 240.

5.1.2 Imagens Funcionais

As aquisições foram realizadas através de uma sequência ponderada em T2* gradiente de ecos, imagem ecoplanar (EPI), com aquisição de imagens do cérebro inteiro. Os parâmetros otimizados foram: TR=3000 ms, TE=30 ms, t=7:42s, espessura 3,0 mm, intervalo entre as fatias (*gap*) de 0,3 mm, FOV: 240x240 mm e Matriz: 80x79 mm, com 41 fatias no plano AC-PC (comissura anterior – comissura posterior), precedidas de 4 TRs, referentes ao decaimento do sinal. A aquisição foi baseada no efeito BOLD, com vóxel de 3 mm³. O número total de volumes foi de 150.

5.1.3 Instrumentos para estímulos e coleta

Todos os instrumentos utilizados no ambiente da RM foram produzidos com materiais adequados para que não houvesse qualquer tipo de interferência na imagem da RM. Para instalação destes equipamentos foi utilizado um painel de penetração ligando o equipamento de RM à sala de instrumentação. Os instrumentos utilizados foram:

- Sincronizador de pulsos – aparelho destinado a sincronizar com precisão a aquisição de RMf e a apresentação dos estímulos (Zurc & Zurc, São Paulo – SP). O funcionamento do aparelho está relacionado ao reconhecimento do pulso da RM e subsequente envio de um pulso de sincronização a um computador. Este computador é utilizado para apresentar os estímulos dos paradigmas, através de uma porta Serial Paralela, USB. Durante a programação dos paradigmas são colocados símbolos de identificação do pulso, ocorrendo assim, a sincronização.
- Monitor de 29,5 polegadas colocado perpendicularmente à maca do aparelho, na parte posterior do scanner, próximo a sua saída.
- Espelho refletor acoplado na bobina de crânio, que permite a visualização dos estímulos no monitor quando na posição de decúbito dorsal.
- Óculos de diferentes graus para correção específica de acordo com a necessidade de cada paciente.

Todos os estímulos foram apresentados utilizando um sistema dedicado: (“Esys – Invivo – EUA”) e os paradigmas foram programados em sistema E-prime na plataforma IFIS[®]. Este sistema utiliza estímulo visual de alta resolução, sincroniza a apresentação do estímulo com a aquisição das imagens.

5.1.4 Paradigma

As imagens foram selecionadas do IAPS (“International Affective Picture System”)⁵².

O IAPS é um banco de dados de imagens usadas para elicitare diferentes emoções. Foi desenvolvido pelo *National Institute of Mental Health Center for Emotion and Attention* da Universidade da Flórida. Possui mais de 1000 imagens coloridas. Essas imagens representam experiências diárias tais como mobiliária doméstica e até corpos mutilados. É usado em estudos experimentais para avaliação da emoção e atenção⁵³.

A sequência BOLD teve duração de 7 minutos e 30 segundos. Os estímulos foram agrupados em três tipos de blocos, de acordo com a valência da imagem (positiva, negativa, neutra). A sequência foi composta por cinco blocos de cada tipo (15 no total), cada um de 30 segundos. Os blocos foram constituídos por 10 imagens do IAPS intercaladas por uma imagem formada pela mistura das 75 previamente selecionadas (Figura 1). Assim confeccionada com a finalidade de controlar o estímulo visual desencadeado pela complexidade e cor das imagens.

Figura 1: mistura das 75 imagens selecionadas do IAPS

As imagens foram repetidas uma vez, totalizando 150 estímulos.

1 bloco = 30 s * 15 blocos pseudorandomizados = 450 s (7 minutos e 30 segundos).

Figura 2: esquema representativo do paradigma: amarelo = figuras com valência neutra, branco = figura da mistura de imagens, vermelho = figuras com valência negativa, verde = figuras com valência positiva. Bloco = conjunto de 20 imagens (10 de valência positiva, negativa ou neutra e 10 iguais, formada pela mistura das imagens). Duração de um bloco = 30 s. Duração de 15 blocos pseudorrandomizados = 450 s.

Cada apresentação da imagem do IAPS durou 2,5 segundos e a imagem formada pela mistura das 75 permaneceu na tela por 0,5 segundos.

5.1.5 Dinâmica do exame de RMf

a) Preenchimento de questionários:

- Questionário de segurança específica para ressonância (ANEXO E)
- SRQ-20 (*Self-Report Questionnaire*) (ANEXO F e APÊNDICE 10.1)
- VAMS (*visual analog mood scale* – VAMS) (ANEXO G e APÊNDICE 10.2)

b) Posicionamento das pacientes

Decúbito dorsal na maca do equipamento de ressonância magnética, com a cabeça apoiada em posição neutra. Para manter o alinhamento da cabeça, durante o exame foi colocado uma fita adesiva na frente do sujeito prendendo na bobina e entre a cabeça e a bobina foram posicionados coxins de espuma nas laterais, tentando evitar qualquer tipo de movimentação cefálica. Antes do início do exame, foi testada a visibilização adequada da tela, com o posicionamento do espelho na parte superior da bobina. O alarme de segurança foi colocado na mão direita.

c) Explicação do procedimento

Pessoalmente, na sala da ressonância e por contato verbal pelo microfone da sala de controle.

d) Aquisição das imagens estruturais e funcionais

Antes das imagens funcionais, contato verbal pelo microfone com as voluntárias solicitando a abertura dos olhos e atenção na visualização das imagens, bem como, verificação da existência de algum desconforto físico ou mental nas sujeitas.

e) Questionários pós-exame

- VAMS pós
- Nova visualização de todas as imagens em tela de computador e classificação da valência subjetiva de cada imagem (positiva, negativa ou neutra).

5.2 Variáveis em estudo

Imagens obtidas na ressonância funcional e estrutural.

5.3 Análise dos dados**5.3.1 Análise das imagens de Ressonância Estrutural**

As imagens estruturais da sequência FLAIR e AxiCAI foram analisadas por inspeção visual de um neurorradiologista experiente EAJr através do programa FSLview⁵⁴.

O FMRIB é um software que contém ferramentas de análise e estatísticas para a avaliação de imagens de ressonância magnética estrutural e funcional. Foi criado pelo grupo de análises de imagem de ressonância magnética funcional do cérebro da Universidade de Oxford – Reino Unido. É gratuito para fins científicos⁵⁴.

5.3.2 Análise das imagens da RMf

A análise das imagens de RMf foi realizada utilizando o programa estatístico FMRIB (*Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain*) *Software Library* (FSL) versão 5.0.1, utilizando a ferramenta FEAT 6.0⁵⁴.

As imagens EPI individuais (análise de primeiro nível) foram pré-processadas nas seguintes etapas: correção de movimento utilizando a opção McFLIRT (*Motion correction using FMRIB's Linear Registration Tool*), cuja orientação da aquisição foi a AP (anteroposterior), no sentido regular *up*, remoção de vóxel em estruturas extraencefálicas com a ferramenta BET (*Brain Extraction Tool*); suavização espacial com um filtro Gaussiano de 5 mm, para aumento da relação sinal ruído das imagens; filtro temporal passa-alto para remoção de artefatos de baixa frequência filtrando ruídos com períodos maiores que 165s e controle dos limites de oscilação do sinal BOLD associados à estimulação. O mapa de ativação individual de cada aquisição foi obtido por um modelo linear geral (do inglês, *General Linear Model* – GLM). As respostas à estimulação produzida pelo paradigma foram detectadas pela análise da série temporal de cada vóxel, que, por hipótese, é a convolução da função estímulo com a função da resposta hemodinâmica canônica dada pela função *Gamma* (tempo para pico 6s, desvio padrão 3s). Cada bloco foi modelado utilizando o neutro como referência, ou seja, as variáveis independentes utilizadas foram referentes aos blocos negativos e positivos, incluindo suas derivadas temporais (ANEXO H - Figura 3).

A análise de grupo (análise de segundo nível) foi realizada com as imagens EPI individuais processadas e registradas no espaço padrão MNI (*Montreal Neurological Institute*) 152 utilizando a ferramenta de registro linear (FMRIB's *Linear Image Registration Tool* – FLIRT). Na comparação entre os grupos foi utilizado um modelo de *mixed effects* (utilizando a opção FLAME1+2 do *software*), considerando a variabilidade entre os sujeitos, o que possibilita generalizar os resultados para as populações das amostras estudadas. Os estimadores calculados no primeiro nível de análise foram inseridos na análise de grupo como variáveis dependentes, considerando cada grupo como uma variável independente (ANEXO H: Figura 4).

Testes *t-Student* foram usados para avaliar o comportamento médio do sinal em cada grupo, assim como, as diferenças entre grupos. Essas diferenças foram

avaliadas com testes *t-Student* para amostras independentes (pacientes>controles e controles>pacientes). Para controle de resultados falso-positivo devido às múltiplas comparações, utilizamos um limiar de $Z\text{-score}=3,09$ ($p<0,001$)⁵⁵ para cada vóxel e adotamos a correção por *clusters* ao nível de significância de $p<0,05$. Para a comparação entre os grupos, usamos um limiar menos restritivo, mas aceito na literatura⁵⁶, de $Z\text{-score}=2,3$ para vóxel (mantendo a correção por *clusters*).

5.3.3 Análise de conectividade das imagens de RMf

A análise de conectividade foi realizada de duas formas: análise de conectividade funcional: PPI (*Psychophysiological Interaction*) e análise de correlação das ROIs (*Region of Interest*) da rede neural de cada paradigma (ANEXO H: Figura 5).

A localização das ROIs da rede neural foi determinada segundo estudos prévios de meta-análise²⁸ e pelo Atlas *Juelich Histological*⁵⁷ com probabilidade maior ou igual a 40% (ANEXO H - Figuras: 6-10).

Considerou-se como ROIs de interesse as regiões com maior probabilidade de representarem as áreas cerebrais relacionadas à função vestibular de acordo com achados nos estudos e no atlas *Juelich Histological*⁵⁷. Sendo assim, foram estabelecidas quatro ROIs:

- opérculo parietal esquerdo (OP1L: $x=-44, y=-36, z=24$) (ANEXO H: Figura 6).
- opérculo parietal direito (OP1R: $x=40, y=-34, z=22$) (ANEXO H: Figura 7).
- lobo insular granular 2 esquerdo (Ig2L; $x=-38, y=-22, z=11$) (ANEXO H: Figura 8).
- lobo insular granular 2 direito (Ig2R; $x=38, y=-20, z=11$) (ANEXO H: Figura 9).
- x, y, z =coordenadas do centro de gravidade da ROI no espaço MNI (*Montreal Neurological Institute*).

OP1L e OP1R: de acordo com estudos de meta-análise²⁸.

IgG2L e IgG2R: de acordo com o atlas *Juelich Histological*⁵⁷.

A localização anatômica das áreas cerebrais ativadas foi representada no sistema de coordenadas MNI e confirmada por inspeção visual de um neurorradiologista.

As imagens funcionais foram realinhadas com as imagens anatômicas obtidas dentro de cada sessão, normalizadas ao modelo do MNI152 (“*Montreal Neurological Institute*”) com resolução $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$.

Foram gerados mapas paramétricos estatísticos no FSL para examinar regiões cerebrais de cada indivíduo relacionadas com a tarefa. Esses mapas foram constituídos a partir de um modelo de regressão linear generalizado (GLM), usando como regressores os momentos em que foram apresentadas imagens com valência positiva, negativa e neutra separadamente (três regressores).

Foi feita análise para comparar as regiões relacionadas com a tarefa entre os grupos, considerando-se todo o cérebro para áreas de ativação em regiões de interesse prévio. Os valores dos voxel foram considerados significativos se Z maior que 3,09 e $p < 0,05$ para o *cluster* (corrigido para múltiplas comparações).

5.3.4 Análise da espessura e volume cortical

As imagens estruturais foram utilizadas na avaliação da espessura e volume cortical pelo programa *FreeSurfer*⁵⁸.

O *FreeSurfer* é um software gratuito desenvolvido por Athinoula A. Martinos *Center for Biomedical Imaging* do *Massachusetts General Hospital*. Inclui ferramentas que reconstróem a superfície cortical, segmentam em substância cinzenta e branca e estimam a espessura e volume cortical⁵⁸.

Com esse *software*, foi feita a segmentação das imagens estruturais de cada indivíduo em substância branca e cinzenta e a avaliação quantitativa de volume e espessura do córtex. As médias dos valores obtidos foram comparadas entre os grupos, através do teste de diferença de médias (t de *student*).

6 RESULTADOS

Os dois grupos foram similares em relação à idade, com média de idade do GE de $44,7 \pm 8,3$ anos e para o GC de $46,5 \pm 8,5$ anos ($p = 0,54$).

Em relação à disfunção inicial que gerou a tontura, no GE, houve mais casos psicogênicos, mas o equivalente aos 1/3 (um terço) já descritos por Staab et al⁵⁹ (ANEXO I - Tabela 1).

Ressonância

O GE consistiu inicialmente de 26 pacientes, dez foram excluídas (ANEXO I: Tabela 2). Desta maneira, 16 voluntárias foram analisadas.

O GC foi formado inicialmente por 18 voluntárias, porém, ocorreram duas exclusões (ANEXO I: Tabela 3). Finalizando com 16 controles.

Achados na Ressonância Funcional

Foi observada ativação no giro frontal superior e médio, região occipital, e hemisférios cerebelares em ambos os grupos durante a visibilização de estímulos negativos, enquanto nos blocos positivos a ativação foi restrita à região occipital (ANEXO H: Figuras 11-16 e ANEXO I: Tabelas 4 e 5). O grupo controle também mostrou ativação em região amigdaliana durante os estímulos negativos.

No contraste dos blocos negativos dos positivos (negativo>positivo) houve efeito BOLD positivo na região amigdaliana bilateralmente apenas no GC (ANEXO H: Figuras 17-20; ANEXO I: Tabela 6 e 7; ANEXO J: Gráfico 1). Ocorreu ativação em ambos os grupos na região temporal inferior.

Houve diferença significativa no sinal BOLD entre os grupos no córtex cingulado anterior em decorrência de desativação nessa região durante estímulos negativos

somente no GE (ANEXO H: Figuras 21-23; ANEXO I: Tabela 8 e ANEXO J: Gráfico 2). O giro angular esquerdo também apresentou diferença de ativação entre os grupos quando comparada a resposta a estímulos negativos em relação aos positivos, associado a uma maior ativação no GE por estímulos negativos (ANEXO H: Figuras 24 e 25 e ANEXO I: Tabela 8).

Análise de conectividade funcional: PPI (*Psychophysiological Interaction*) e análise de correlação das ROIs (*Region of Interest*)

Não ocorreu interação psicofisiológica entre as ROIs em análise e o paradigma de blocos.

Análise Estrutural

Foi feita a avaliação do percentual de substância cinzenta total e segmentar do encéfalo, usando o programa *FreeSurfer*, mas não se encontrou diferença significativa entre os dois grupos.

7 DISCUSSÃO

A amostra desse estudo foi estimada por um piloto de 10 sujeitos em cada grupo. Foi estabelecida como meta 20 indivíduos por grupo, mas, devido ao grande número de perdas por exclusões no GE, finalizou-se a coleta com 16 indivíduos no GE e 16 no GC. Segundo Thirion et al (2007), o número ideal de sujeitos para uma boa confiabilidade científica nos estudos de ressonância funcional é de mais de 20 indivíduos. Devido a grande variabilidade interpessoal, estudos com menos de 16 indivíduos, podem ter sua reprodutibilidade comprometida⁶⁰. Para minimizar a possível falha pelo número de indivíduos (16 em cada grupo) da amostra, foi utilizado efeito misto e um Z restritivo⁶⁰.

A maior prevalência da TPPP ocorre por volta dos 50 anos⁶¹ de idade. Por esse motivo optamos pela faixa etária adulta até 60 anos, além da intenção de reduzir os achados de ressonância cerebral decorrentes da baixa idade ou do envelhecimento. Apenas mulheres participaram do estudo para evitar viés na análise da ressonância funcional induzido pela diferença cerebral entre os gêneros⁶². Outro fator que pesou na escolha do gênero foi a maior prevalência da TPPP no sexo feminino^{59,61}. Ainda, com o intuito de evitar a variável de confusão na análise induzida pela diferença de lateralidade hemisférica, apenas as destros foram aceitas para o estudo. Preferiu-se a dominância pela mão direita, por esta ser mais prevalente na população, facilitando a seleção da amostra⁶³.

A migrânea foi considerada fator de exclusão, pois a percepção para estímulos visuais dos migranosos pode ser prejudicada, sobretudo nas crises e o estímulo visual pode ser gatilho para crise em parte desse grupo⁶⁴.

O paradigma utilizado foi o de estímulos visuais com diferentes valências (positiva, negativa e neutra), sendo a neutra a linha de base. A estratégia funcionou satisfatoriamente, pois em ambos os grupos, regiões frontais, relacionadas com a atenção, apresentaram maior mudança de fluxo nos blocos negativos quando comparados aos positivos, indicando que as voluntárias prestaram atenção apropriada para os estímulos do experimento; bem como, houve ativação de regiões occipitais por

ambos estímulos nos dois grupos, algo esperado por se tratar de um paradigma visual. Tais resultados aumentam a confiança na veracidade dos achados.

Uma diferente ativação entre blocos negativos e positivos foi observada na região amigdaliana bilateralmente apenas no grupo controle. Isto contraria as expectativas. Estudos envolvendo pacientes com disfunção de ansiedade e estresse pós-traumático e condições ameaçadoras em indivíduos normais, mostraram maior ativação nos estímulos negativos do que nos positivos³⁹. Estudos sobre VPF advogam que a condição de medo é o mecanismo primário²⁰. Modelos de TCS apontam que a diátese ansiosa pré-existente é um fator de risco para a desordem e a ansiedade aguda, o processo incitador inicial, embora não necessariamente o fator de sustentação³. Portanto, esperava-se que as pacientes com TPPP seguissem o típico padrão de maior ativação amigdaliana na diferença de estímulos (negativo>positivo) visto em múltiplos estudos de condições ansiosas. Acreditamos que este achado contraditório possa ser consequente à capacidade de modulação na ativação amigdaliana, já observada em trabalhos com estímulos dolorosos¹³. A região amigdaliana sofre modulação de sua intensidade de resposta quando hiperexcitada tornando-se refratária a um determinado estímulo¹³. Essa modulação é exercida pelo córtex pré-frontal, orbitofrontal e cingulado, bem como, pelo nível de expectativa e pela crença ou aprendizado em relação ao estímulo⁴⁶. A TPPP é uma disfunção somatoforme com alta prevalência de ansiedade; atribuímos à ausência de oscilação de fluxo sanguíneo em região amigdaliana frente a estímulos negativos à falha na modulação induzida pela ansiedade e doença crônica.

O grupo com TPPP mostrou uma maior diferença entre a resposta para estímulos positivos do que negativos no córtex cingulado anterior em relação ao grupo controle em decorrência da queda de sinal durante os estímulos negativos no GE (Gráfico 2). Esse padrão foi observado em crianças e adolescentes com disfunções ansiosas e em combatentes veteranos com a síndrome do estresse pós-traumático^{42,43}, mas foi o oposto do observado em fobias específicas⁴⁴.

Esses dois achados dificultam enquadrar a TPPP como uma condição simples de medo ou como um mecanismo fóbico no cérebro. Um grande número de evidências clínicas identificam os mecanismos relacionados com a ansiedade como fatores de risco e variáveis estimuladoras para o desenvolvimento da TPPP, mas a separam das disfunções ansiosas. Os resultados de imagem do estudo suportam tal separação, mas

estudos de imagem mais detalhados serão necessários para elucidar a interação entre o sistema vestibular e a ansiedade em pacientes com TPPP.

A ativação do giro do cíngulo anterior na diferença entre estímulos positivos e negativos no GE (ANEXO H: Figura 20, 21) e na diferença de grupos (GE>GC) (ANEXO H: Figura 22) talvez decorra de um padrão funcional próprio da TPPP. O giro do cíngulo anterior recebe informações interoceptivas da ínsula anterior e ajusta o comportamento ou a cognição de acordo com as informações recebidas⁴¹. Os pacientes com TPPP supostamente podem apresentar um erro na interpretação interoceptiva, com falsa percepção de desequilíbrio, utilizando-se de estratégias posturais exageradas em situações de baixo risco de queda³.

O giro angular do hemisfério esquerdo, área não incluída em nossas hipóteses, apresentou efeito BOLD positivo no contraste dos blocos negativos dos positivos entre o GE e o GC. Nessa região estão as vias visuais dorsais, que transmitem informações espaciais para o córtex associativo⁶⁵. O córtex parietal tem papel importante na orientação espacial, cognição e na percepção de localização dos objetos entre si⁶⁵. Está conectado a áreas visuais, motoras e somatossensoriais do córtex⁶⁵. Lesões no córtex parietal podem gerar dificuldade na coordenação de aferências visuais e eferências motoras⁶⁷. As regiões dorsais do córtex parietal, próximas ao córtex somatossensorial, contribuem para o controle motor do corpo⁶⁵. Em suma, o córtex associativo parietal é crítico para orientação sensorial do comportamento motor e vigilância espacial⁶⁵. A ativação do giro angular poderia ser justificada pelo estado de hipervigilância corporal, com aumento da utilização de informações visuais e somatossensoriais observado em pacientes com TPPP. É possível que exista uma modificação compensatória do mapa cerebral com priorização de áreas visuais e proprioceptivas em substituição às vestibulares, como observado na fase inicial de lesões vestibulares³⁰. No entanto, serão necessários estudos posteriores com a finalidade de confirmar essa hipótese, pois o giro angular é uma região com múltiplas funções, não sabemos qual delas a ativação vista no nosso grupo de estudo representa.

Nossa hipótese inicial era que a variação de sinal nas regiões de interesse (ROIs) do sistema vestibular frente aos estímulos negativos oscilasse em conjunto com áreas do sistema límbico. Imaginamos essa relação, tendo em vista o relato das pacientes de piora da tontura com estímulos emocionais negativos e a existência de conexões

neuroanatômicas entre o sistema vestibular e o sistema límbico⁸. Analisamos a variação de sinal das ROIs e das demais áreas cerebrais durante a execução do paradigma visual para verificar interação psicofisiológica entre o paradigma e a oscilação e se a flutuação de sinal ocorria de forma concomitante nas ROIs e outras áreas cerebrais. Fato não observado.

A TPPP é classificada como uma doença somatoforme, sendo assim, buscamos alguma similaridade nos achados de ressonância estrutural que a identificasse com outras doenças somatoformes, como fibromialgia, fadiga crônica e dor crônica. Foi descrita a redução generalizada da substância cinzenta em pacientes fibromiálgicos¹³. Na fadiga crônica, observou-se redução global do volume da substância cinzenta e localizada na região do córtex pré-frontal dorsolateral¹⁴. Na dor crônica, observou-se diminuição na densidade da massa cinzenta no córtex pré-frontal dorsolateral, tálamo, tronco e córtex somatossensorial e aumento nos gânglios da base e tálamo¹⁴. Em nossa análise estrutural, não encontramos diferença significativa entre os grupos na comparação de espessura cortical global e segmentar, portanto, nossos achados não nos permite identificá-la com as outras doenças somatoformes.

8 CONCLUSÃO

A resposta hemodinâmica cerebral, medida por ressonância magnética funcional, usando paradigma visual, na nossa amostra de pacientes com diagnóstico de TPPP comparada a um grupo controle, apresenta diferenças significantes: ausência de ativação da região de amígdalas bilateralmente na diferença entre os contrastes negativos e positivos (negativo>positivo) no grupo com TPPP e efeito BOLD positivo, por queda de sinal durante visibilização de estímulos com valência negativa no grupo com TPPP, na diferença entre contrastes positivos e negativos (positivo>negativo) e entre grupos (grupo com TPPP>grupo controle) na região do córtex cingulado anterior.

A ativação em região amigdaliana em resposta a estímulos negativos em relação aos positivos é frequentemente encontrada em pacientes com ansiedade e síndrome do estresse pós-traumático, mas não foi vista no nosso grupo com TPPP, só no controle. Por outro lado, a desativação da região do córtex cingulado anterior, foi descrito em algumas, mas não em todas as disfunções ansiosas.

Não houve interação psicofisiológica entre o paradigma e a ativação cerebral em ambos os grupos.

Não foi verificada diferença no percentual global e segmentar de massa cinzenta encefálica entre o Grupo de Estudo e o Grupo Controle.

Tais achados indicam que estudos mais detalhados e/ou com um maior número de voluntárias são necessários para elucidar o mecanismo cerebral e as conexões vestibulo-límbicas da TPPP.

9 ANEXOS

ANEXO A: Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 13/10/2010, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0411/10**, intitulado: "**PREVALÊNCIA DO PERFIL ANSIOSO EM PACIENTES COM TONTURA CRÔNICA**" 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: **Elaine Maria Dias von Söhlsten Lins**

CAPPesq, 13 de Outubro de 2010

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

ANEXO B: Termo de consentimento livre e esclarecido**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP****MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

APTO: BAIRRO:

CIDADE CEP:.....

TELEFONE: DDD (.....)

2.RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

APTO: BAIRRO:

CIDADE CEP:.....

TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

PREVALÊNCIA DO PERFIL ANSIOSO EM PACIENTES COM TONTURA CRÔNICA

2. PESQUISADOR

ELIANE MARIA DIAS VON SOHSTEN LINS

3. CARGO/FUNÇÃO: MÉDICA
Nº 113902

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL

4. UNIDADE DO HCFMUSP: OTONEUROLOGIA

5. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO x ☐ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

6. DURAÇÃO DA PESQUISA : 36 meses

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

Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico que envolve pesquisa. Entretanto, se você decidir participar, antes de dar seu consentimento, deve ler as informações seguintes. Depois de ter lido atentamente as informações, você terá a oportunidade de fazer perguntas e discutir o estudo com seu médico, sua família ou amigos. Se você estiver envolvido atualmente em um estudo de pesquisa, não poderá participar deste. Este estudo visa confirmar se a ansiedade impede a cura da tontura.

Os exames que serão realizados são, na maioria, rotineiros na investigação da tontura, com exceção da ressonância magnética funcional do cérebro e da posturografia, que só serão realizados em alguns pacientes. Abaixo você será esclarecido das características de cada um deles.

A **audiometria** é um teste realizado para saber se sua audição está normal ou se há surdez, e determina a quantidade desta perda. Neste exame, colocamos fones em suas orelhas e você escutará sons e a voz da pessoa que fará o seu exame.

A **imitanciometria** é feita junto com a audiometria e pesquisa o quanto a membrana que tampa o fundo da sua orelha se move e se o músculo da orelha responde ao som alto. Neste exame, colocamos um fone em uma orelha e uma sonda de borracha na outra orelha, você vai sentir a orelha tampada e ouvir sons altos, mas logo volta ao normal.

Para fazer a **eletronistagmografia** você será avisado para não comer alimentos como chocolate, café, chá preto e álcool, não fumar e não tomar remédios para tontura ou calmantes por três dias. Também é importante você não usar maquiagem ou creme facial e não tomar líquidos ou comer alimentos três horas antes do exame. Este exame serve para saber como está seu labirinto, um dos responsáveis pelo equilíbrio. Para isso, eletrodos vão ser colados na testa e perto dos olhos, você vai fazer alguns movimentos com os olhos, vai ser colocado em posições diferentes, e no final do exame será

colocado um pouco de água, primeiro quente e depois fria, nas duas orelhas, uma de cada vez, por 40 segundos cada. Pode ser que você sinta tontura durante este exame, mas ela passa logo.

Os **exames de sangue** são importantes para tentar descobrir a causa da sua tontura. Eles são feitos no laboratório onde um funcionário vai retirar um pouco do seu sangue, no braço, usando uma agulha. Você vai sentir uma picada antes da retirada e depois vai ser orientado a fazer pressão no local da picada com algodão.

A **posturografia** é um exame onde você será colocado em cima de uma plataforma, sustentado por cintos e será testado seu equilíbrio em 6 condições diferentes: com olhos abertos ou fechados, com a plataforma fixa ou móvel e com o painel, colocado na sua frente, fixo ou móvel; mas o risco é mínimo, pois, o sistema de sustentação é muito seguro, todos os seus movimentos serão registrados no computador.

A **ressonância nuclear magnética funcional** do cérebro registra a imagem do funcionamento cerebral, enquanto você verá algumas fotos, para avaliar se os locais envolvidos com a ansiedade estão mais ativos no seu cérebro. Você vai ficar deitado em uma maca fechada por alguns minutos e ouvirá um ruído alto que é decorrente do barulho que a máquina faz enquanto colhe as imagens.

Possíveis desconfortos com os exames:

Os exames de **audiometria**, **imitanciometria** não envolvem riscos de lesão ou dano para a saúde.

O exame de **eletronistagmografia** oferece risco baixo, pois, pode desencadear ou levar a piora de tonturas, náuseas, vômitos, suor frio, palidez. A piora ou o aparecimento destes sintomas é transitório, cedendo em 20 a 30 minutos, após o exame. Caso esteja indicado, você receberá o tratamento para a correção destes sintomas no próprio local de atendimento, dentro do ambiente hospitalar.

Os **exames de sangue** oferecem risco baixo, pois, serão realizados através de punção venosa para coleta de sangue. Pode ocorrer dor no momento da punção, extravasamento de sangue com formação de hematoma (mancha arroxeadada) na pele, sangramento local em caso de compressão inadequada após punção. Estes sintomas são leves e transitórios, desaparecendo espontaneamente, sem tratamento, em 1 a 2 semanas.

A **posturografia** é segura, pois, o sistema de sustentação é muito eficiente, praticamente sem risco de queda, e você poderá sentir apenas desequilíbrio transitório, só durante a realização do exame.

A **ressonância funcional magnética** oferece risco mínimo. É um dos mais seguros exames de imagem, não utiliza radiação ionizante, seu agente de contraste é o próprio fluxo de sangue do paciente, é muito mais seguro que os demais métodos (tomografia e ressonância magnética não funcional, que utilizam contrastes, que raramente podem desencadear alergia). O risco inerente ao exame está relacionado aos portadores de marca-passos, implantes metálicos, clips de aneurisma, próteses metálicas. Estes objetos podem ser deslocados pelo grande campo magnético gerado. Entretanto, isto será evitado, excluindo-se os pacientes com estes objetos do estudo, durante a avaliação inicial, pois, configuram contraindicação formal ao exame. Serão excluídos, ainda, os pacientes que sofrem de claustrofobia, ou seja, que sentem medo em ambientes fechados, pois, o exame é sempre realizado em uma maca fechada.

Em alguns casos, apesar do exame não ser feito com esta finalidade, poderão ser encontrados achados incidentais, que serão comunicados ao paciente.

O **benefício deste estudo** é confirmar a ansiedade como fator que impede a cura dos pacientes e a partir daí, tratá-los adequadamente, não apenas da tontura, mas também da ansiedade.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dra Eliane von Sohsten que pode ser encontrado no

endereço Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 255 - 6º Andar, sala 6167, telefone 3088-0299 ou 3069-6286.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Você terá direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também, não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **Prevalência do Perfil Ansioso em Pacientes com Tontura Crônica**.

Eu discuti com o Dra. Eliane von Sohsten sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda

de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

ANEXO C: Recomendações Gerais e Comportamentais do Ambulatório de Síncope - INCOR

UNIDADE CLÍNICA DE ARRITMIA
INCOR – HC - FMUSP

AMBULATÓRIO DE SÍNCOPE Recomendações Gerais Comportamentais

1. Tome pelo menos 2 litros de líquidos por dia e aumente o sal da sua alimentação, exceto se houver contra-indicação (por exemplo: hipertensão arterial ou insuficiência cardíaca);
2. Alimente-se a cada 3 horas e durma adequadamente.
3. Use meias elásticas de média compressão (tamanho 3/4);
4. Evite, desde que possível, as seguintes situações: tempo prolongado em pé, calor excessivo, desidratação, levantar-se rapidamente, estresse exagerado.
5. Em caso de sintomas, realize as manobras de contração musculares e evite respirar rápida e amplamente: acalme-se e respire lentamente;
6. Caso os sintomas persistam, deite-se e coloque as pernas em posição mais alta que o tronco;
7. Não se levante antes de 10 a 15 minutos desta posição, caso contrário, os sintomas poderão se repetir; se possível, beba um copo de água fria (natural).

UNIDADE CLÍNICA DE ARRITMIA
INCOR – HC - FMUSP

Instrução para Manobras Musculares Ambulatório de Síncope - InCor - FMUSP

Utilize estas manobras como prevenção ou se sentir qualquer sintoma que possa levar a um desmaio. Pratique-as regularmente, mesmo quando não estiver sentindo nenhum sintoma.

Contratura da mão consiste da contração máxima voluntária de uma bolinha de borracha (de aproximadamente 5-6 cm de diâmetro), com a mão dominante pelo tempo máximo tolerado, ou até os sintomas desaparecerem.

Tensionamento dos braços consiste na contração isométrica máxima tolerada dos dois braços, ao se segurar uma mão com a outra e puxando-se os braços em direção contrária (abdução) pelo tempo máximo tolerado, ou até desaparecerem os sintomas.

Cruzamento das pernas consiste em cruzar uma das pernas sobre a outra, tensionando-se esta perna e os músculos do abdome e glúteos pelo tempo máximo tolerado, ou até que os sintomas desapareçam por completo.

(P.C.Trial. Van Djik et al.)

ANEXO D: Formulário para coleta de dados das voluntárias**Projeto Ressonância Funcional na Tontura Crônica Subjetiva**

Nome do Paciente _____

Data do Exame _____ Ficha clínica HC _____

Data de Nascimento/idade atual _____ Cor da pele _____

Endereço _____

Telefone _____ Naturalidade _____

Procedência _____

Assinou termo de consentimento? _____ Destra ou Sinistra? _____

Exame Otoneurológico**Anamnese**

Tempo de início sintomas:

Sintomas:

Cabeça leve - sim não/cabeça enevoada – sim não/ cabeça pesada – sim não/cabeça nublada – sim não/ cabeça de algodão – sim não

Seu equilíbrio é tão bom quanto costumava ser? Sim não

Você se sente instável (sensação de balanço ou movimento quanto fica sentada ou em pé ou desvia para o lado quando caminha)? Sim não (balanço/desvio)

Você tem vertigem (tontura rotatória)?

A sensação de tontura ou instabilidade dura a maior parte do tempo?

Esta sensação dura quase todo o dia?

Esta sensação tem durado pelo menos 3 meses?

Sua tontura piora com:

Seu próprio movimento – sim não; movimento das coisas ao seu redor – sim não; lojas cheias – sim não; reunião social – sim não; tráfego – sim não

Atividades com demanda visual piora sua tontura?

Leitura – sim não; trabalho no computador – sim não; assistir televisão – sim não; jogar vídeo game – sim não; caminhar sobre carpetes com desenhos complexos – sim não.

Estresse piora sua tontura? Sim não

O que melhora sua tontura?

História Pessoal

HAS ☐ DM ☐ Alteração Metabólica ☐ Alteração hormonal ☐

Cefaléia: pulsátil – sim não/ em peso – sim não / hemicraniana – sim não/piora no período pré-menstrual – sim não/com náuseas – sim não/ cede fácil com remédio – sim não/ tem pródomos – sim não

Cervicalgia ☐

Distúrbio do sono ☐ Ansiedade ☐ Depressão ☐

Medicamentos em uso

Hábitos alimentares

Abuso cafeína ☐ Abuso teofilina ☐ Abuso refrigerantes ☐

Abuso chocolate ☐ Etilismo ☐

Tabagismo ☐ Compulsão por doces ☐ Jejum prolongado ☐

História Familiar

Enxaqueca? DM?

Exame Audiológico (anexar exame)

Eletronistagmografia (anexar exame)

- I. Calibração espontâneo
 Regular ☐
 Irregular ☐
- II. Nistagmo Espontâneo
 Presente ☐
 Ausente ☐
- III. Nistagmo Semi-
 Presente ☐
 Ausente ☐

- IV. Pendular
 Tipos:

- I ☐
 II ☐
 III ☐
 IV ☐

- V. Optocinético

- ☐ Simétrico
☐ Assimétrico

- VI. Posicionais

	DLE	DLD	TCE	TCD	Rose	Sentado
Direção						
Paroxismo						
Latência						
Esgotabilidade						
Sintomas Associados						

VII. Prova Calórica

		VACL	Direção	Inibição	Sintomas Associados
OE	44°				
OD	44°				
OE	30°				
OD	30°				

Predomínio Labiríntico _____

Predomínio Direcional _____

Achados morfológicos anormais

Dix-Hallpike Positivo ☐ Negativo ☐ Não realizado ☐

Prova Rotatória Pendular Decrescente (anexar exame)

Data:

Resultado:

Posturografia Dinâmica (anexar exame)

Data:

Resultado:

Ressonância

Data:

Resultado:

Acompanhamento com Psicóloga:

Acompanhamento com Fisioterapeuta:

Conclusão/Hipóteses Iniciais

Consultas de Seguimiento

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

ANEXO E: Questionário de segurança para realização de ressonância magnética do Serviço de Enfermagem do Instituto de Radiologia da FMUSP

INSTITUTO DE RADIOLOGIA - InRad
HOSPITAL DAS CLÍNICAS - FMUSP
 Serviço de Enfermagem - Ressonância Magnética

I. IDENTIFICAÇÃO

Data: ____/____/____

RM: _____

Ambulatorial () Internado () ramal _____

Idade: ____ Peso: ____ Altura: ____

Anestesia: () não () sim Jejum _____

II. QUESTIONÁRIO:

1. Conhece o procedimento que será realizado? () não () sim
2. Já fez algum tipo de cirurgia? () não () sim _____
3. Usa marcapasso? () não () sim _____
4. Possui algum clipe metálico interno no corpo ou algum tipo de prótese (ouvido, dentes, etc.) ?
 () não () sim Local _____
5. Já sofreu algum ferimento com serra ou farpas metálicas? Com estilhaço ou arma de fogo ?
 () não () sim Local _____
6. Tem claustrofobia? () não () sim _____
7. É hipertenso? () não () sim _____
8. É diabético? () não () sim _____
9. É cardiopata? () não () sim _____
10. É nefropata? () não () sim diálise () não () sim Última _____
11. Tem problemas respiratórios () não () sim _____
12. É alérgico? () não () sim _____
13. Já utilizou contraste iodado? () não () sim Apresentou reação? Qual? _____
14. Existe a possibilidade de estar grávida () não () sim Quantas semanas? _____
15. Amamentação? () não () sim Orientação _____
16. Exames anteriores? () não () sim Quais _____

III. CONTRASTE:

Contraste? () não () sim Dosagem _____ Administrado por _____
 Creatinina _____ Clearance de Creatinina _____
 Entrevistado por: _____

IV. SUSPENSÃO DE EXAME:

Não () Sim () Motivo: _____

V. ANOTAÇÃO DE ENFERMAGEM

ANEXO F: SRQ 20 - Self Report Questionnaire

Teste que avalia o sofrimento mental. Por favor, leia estas instruções antes de preencher as questões abaixo. É muito importante que todos que estão preenchendo o questionário sigam as mesmas instruções.

Instruções

Estas questões são relacionadas a certas dores e problemas que podem ter lhe incomodado nos últimos 30 dias. Se você acha que a questão se aplica a você e você teve o problema descrito nos últimos 30 dias, responda SIM. Por outro lado, se a questão não se aplica a você e você não teve o problema nos últimos 30 dias, responda NÃO.

OBS: Lembre-se que o diagnóstico definitivo só pode ser fornecido por um profissional.

PERGUNTAS RESPOSTAS

- 1- Você tem dores de cabeça frequente?SIM NÃO
- 2- Tem falta de apetite?SIM NÃO
- 3- Dorme mal?SIM NÃO
- 4- Assusta-se com facilidade?SIM NÃO
- 5- Tem tremores nas mãos? SIM NÃO
- 6- Sente-se nervoso (a), tenso (a) ou preocupado (a)?SIM NÃO
- 7- Tem má digestão?SIM NÃO
- 8- Tem dificuldades de pensar com clareza?SIM NÃO
- 9- Tem se sentido triste ultimamente?SIM NÃO
- 10- Tem chorado mais do que costume?SIM NÃO
- 11- Encontra dificuldades para realizar com satisfação
Suas atividades diárias?SIM NÃO
- 12- Tem dificuldades para tomar decisões?SIM NÃO
- 13- Tem dificuldades no serviço (seu trabalho é penoso,
lhe causa- sofrimento?)SIM NÃO
- 14- É incapaz de desempenhar um papel útil em sua vida?SIM NÃO
- 15- Tem perdido o interesse pelas coisas? SIM NÃO
- 16- Você se sente uma pessoa inútil, sem préstimo? SIM NÃO
- 17- Tem tido ideia de acabar com a vida?SIM NÃO
- 18- Sente-se cansado (a) o tempo todo?SIM NÃO
- 19- Você se cansa com facilidade?SIM NÃO
- 20- Tem sensações desagradáveis no estomago?SIM NÃO

ANEXO G: Escala Analógica de Humor (VAMS)

Estado Psíquico Atual

Instruções: Avalie como você se sente agora em relação aos itens abaixo. Considere cada linha como representando a gama completa de cada dimensão, isto é, as extremidades indicam os máximos de cada condição. Marque claramente cada linha com um traço vertical.

ALERTA --	SONOLENTO
CALMO -----	AGITADO
FORTE -----	FRACO
CONFUSO -----	COM IDEIAS CLARAS
ÁGIL -----	DESAJEITADO
APÁTICO-----	DINÂMICO
SATISFEITO -----	INSATISFEITO
PREOCUPADO -----	TRANQUILO
RACIOCÍNIO DIFÍCIL -----	PERSPICAZ
TENSO -----	RELAXADO
ATENTO -----	DISTRAÍDO
INCOPETENTE -----	COMPETENTE
ALEGRE -----	TRISTE
HOSTIL -----	AMISTOSO
INTERESSADO -----	DESINTERESSADO
RETRAÍDO -----	SOCIÁVEL

ANEXO H: Figuras

Figura 3: modelo de análise do FSL para o primeiro nível, 1ª barra vermelha da esquerda para direita, representa o filtro de 165s; 2ª barra, os blocos negativos; 3ª, os picos de oscilação dos blocos negativos; 4ª, os blocos positivos e 5ª, os picos de oscilação dos blocos positivos. C1(contraste 1): a alteração de sinal BOLD na comparação dos blocos negativos com o *baseline* (blocos neutros); C2 (contraste 2): a variação de sinal BOLD ocorrida durante os blocos positivos quando relacionadas com o *baseline* (blocos neutros); C3 (contraste 3): a diferença de sinal BOLD entre blocos negativos e positivos e C4 (contraste 4): sinal BOLD da subtração das oscilações induzidas pelos blocos positivos em relação aos negativos.

Figura 4: modelo de análise do FSL do segundo nível. Não há filtro temporal, pois, já foi inserido no primeiro nível. Na primeira coluna, os números: 1 e 2 representam respectivamente pacientes e controles (variâncias diferentes). As 2 primeiras barras vermelhas da esquerda para direita são as médias do GC e as 2 seguintes as médias do GE. C1 equivale ao aumento de sinal no GC, C2 a elevação do sinal no GE, C3 é a subtração da variação de sinal do GC em relação ao GE, C4 a diferença entre a oscilação de sinal do GE em relação ao GC, C5 é a queda de sinal do GC e C6 a variação negativa de sinal do GE.

Figura 5: modelo da Interação Psicofisiológica (PPI) entre o cérebro e as ROIs de interesse. C4: oscilação do sinal nas regiões de interesse, C5: interação psicofisiológica entre a visualização dos blocos negativos e a oscilação das ROIs, C6: interação psicofisiológica entre a visualização dos blocos positivos e a variação de sinal nas ROIs em análise, C7: interação psicofisiológica entre a diferença de variação do sinal BOLD entre os blocos negativos e positivos e as ROIs em estudo.

ROIs: regiões de interesse

Figura 6: localização no espaço MNI da ROI do opérculo parietal esquerdo (OP1L), (x=-44, y=-36, z=24)

Figura 7: localização no espaço MNI da ROI do opérculo parietal direito OP1R, (x=40, y=-34, z=22)

Figura 8: localização no espaço MNI da ROI da região insular granular esquerda (Ig2L), (x=-38, y=-22, z=11)

Figura 9: localização no espaço MNI da ROI da região insular granular direita (Ig2R), (x=38, y=-20, z=11)

Figura 10: localização no espaço MNI de todas as quatro ROIs em análise. Amarela: OP1L, azul: OP1R, verde: Ig2L e rosa: Ig2R

Figura 11: imagens de RMf com paradigma visual no contraste negativo (blocos negativos) no GE

Figura 12: imagens de RMf com paradigma visual no contraste negativo (blocos negativos) no GC

Figura 13: imagens de RMf com paradigma visual no contraste positivo (blocos positivos) no GE.

Figura 14: imagens de RMf durante paradigma visual no contraste positivo (blocos positivos) no GC

Figura 15: vistas do cérebro durante a visualização de estímulos negativos com sinal BOLD positivo (laranja: maiores betas do GC e azul: maiores betas do GE)

Figura 16: vistas do cérebro durante a visualização de estímulos positivos com sinal BOLD positivo (laranja: maiores betas do GC e azul: maiores betas do GE)

Figura 17: imagem de RMf do mapa de ativação no GC durante a realização do paradigma visual na subtração dos contrastes negativos dos positivos (negativo>positivo)

Figura 18: mapa diferença da ativação entre contrastes negativos e positivos durante a realização do paradigma visual no GC. Efeito BOLD positivo em região amigdaliana bilateralmente (azul)

Figura 19: imagem de RMf da ativação no GE na subtração dos blocos negativos dos positivos (negativos>positivos) durante o paradigma visual

Figura 20: mapa da diferença de ativação na RMf durante paradigma visual entre contrastes negativos e positivos no GE

Figura 21: imagem de RMf durante paradigma visual com ativação em região do córtex cingulado anterior na diferença entre contrastes positivos e negativos no GE (positivo>negativo)

Figura 22: mapa de ativação na RMf durante paradigma visual no GE na subtração dos contrastes positivos dos negativos (positivo>negativo). Efeito BOLD positivo na região do córtex cingulado anterior (amarelo)

Figura 23: mapa e gráfico da variação de sinal durante RMf com paradigma visual na diferença entre contrastes positivos e negativos entre os GE e GC. Efeito BOLD positivo no córtex cingulado anterior em azul ($Z=2, 3$)

Figura 24: imagem de RMf durante paradigma visual com aumento do sinal em giro angular esquerdo na diferença entre contrastes negativo e positivo entre os GE e GC ($Z=3,09$)

Figura 25: mapa de ativação na RMf durante paradigma visual na diferença dos contrastes negativos dos positivos entre GE e GC. Efeito BOLD positivo em giro angular esquerdo em azul ($Z=3,09$)

ANEXO I: Tabelas

Tabela 1: Diagnóstico etiológico inicial da tontura no GE e GC

Doença Inicial	Pacientes	Controles
Psicogênica	5	0
Disfunção Metabólica	4	7
VPPB	3	4
Síndrome de Costen	0	1
Abuso Xantinas	0	2
Hormonal (hipotireoidismo)	0	1
Doença de Menière	1	1
Disautonomia	2	0
Síndrome Cervical Proprioceptiva	1	0
Total	16	16

Tabela 2: Razão de exclusão de 10 voluntárias do GE

Voluntária	razão de exclusão no Grupo de Estudo
P001010	sinistra
C001135	descompensação vestibular periférica
P001198	megacisterna magna, migrânea
P001436	artefato de dentistria; artefato de movimentação em T1 e FLAIR
P001476	área de alteração de sinal em substância branca parietal paramediana
P001514	tonsilas cerebelares inferiorizadas
P001521	falha no sistema Esys de apresentação dos estímulos
P001588	área de alteração de sinal em substância branca frontal paramediana
T000283	área de alteração de sinal em substância branca frontal-temporal
P001592	ventrículos laterais alargados; atrofia supra e infratentorial, síndrome de Turner

Tabela 3: Razão de exclusão de 2 voluntárias do GC

voluntária	razão de exclusão no Grupo Controle
C001357	sinéquias em cornos occipitais, área alongada perpendicular ao corpo ventricular
C001392	artefatos impediram adequada análise das imagens

Tabela 4: Efeito no Grupo Controle na diferença entre estímulos Negativo>Neutro e Positivo>Neutro

<i>Effects within Control Group (Negative > Neutral)</i>				
<i>Cluster p-Value</i>	<i>Cluster Size (mm³)</i>	<i>Maximum Z-value</i>	<i>Coordinates</i>	<i>Regions within cluster</i>
0,00E+00	180679	8,32	-6, -97, -4	Occipital lobe, Cerebellum, Borders of intra-parietal sulcus, middle temporal gyri, inferior temporal gyri
1,56E-12	12336	6,05	7, 58, 40	Superior frontal gyri
2,26E-09	8147	5,14	42, 6, 55	Right middle frontal gyrus, Right inferior frontal gyrus
1,20E-08	7272	5,38	-43, 30, 7	Left inferior frontal gyrus, Left frontal orbital cortex, Left temporal pole
4,41E-06	4451	4,85	-45, 8, 53	Left middle frontal gyrus
5,19E-06	4381	4,68	24, -22, -9	Right temporal pole, Right frontal orbital cortex
1,04E-02	1535	4,90	39, 25, -28	Right amygdala, Brain-stem
<i>Effects within Control Group (Positive > Neutral)</i>				
<i>Cluster p-Value</i>	<i>Cluster Size (mm³)</i>	<i>Maximum Z-value</i>	<i>Coordinates</i>	<i>Regions within cluster</i>
3,98E-31	44795	7,33	-6, -86, -1	Occipital lobe

Tabela 5: Efeito no Grupo com TPPP na diferença entre estímulos Negativo>Neutro e Positivo>Neutro

<i>Effect within PPPD Group (Negative > Neutral)</i>				
<i>Cluster p-Value</i>	<i>Cluster Size (mm³)</i>	<i>Maximum Z-value</i>	<i>Coordinates</i>	<i>Regions within cluster</i>
0,00E+00	199716	9,45	3, -79, 1	<i>Occipital lobe, Cerebellum, Borders of intra-parietal sulcus, middle temporal gyri, inferior temporal gyri</i>
9,54E-07	5134	6,04	43, 10, 32	<i>Right middle frontal gyrus, Right inferior frontal gyrus</i>
1,05E-03	2288	5,14	-1, 55, 39	<i>Superior frontal gyri</i>
3,79E-02	1151	4,33	18, -33, -1	<i>Brain-Stem, Right parahippocampal gyrus.</i>
<i>Effect within PPPD Group (Positive > Neutral)</i>				
<i>Cluster p-Value</i>	<i>Cluster Size (mm³)</i>	<i>Maximum Z-value</i>	<i>Coordinates</i>	<i>Regions within cluster</i>
1,84E-23	29570	6,38	19, -96, 10	<i>Occipital lobe</i>
4,42E-02	1077	4,23	-50, -74, 3	<i>Left lateral occipital cortex</i>

Tabela 6: Efeito no Grupo Controle na diferença entre estímulos Negativos>Positivo.

<i>Effects within Control Group (Negative > Positive)</i>				
<i>Cluster p-Value</i>	<i>Cluster Size (mm³)</i>	<i>Maximum Z-value</i>	<i>Coordinates</i>	<i>Regions within cluster</i>
5,65E-14	13739	5,75	20, -78, -35	<i>Right Cerebellum, Lingual gyri, Right occipital fusiform gyrus, Right Intracalarine cortex, Right Supracalcarine Cortex</i>
7,49E-10	8336	5,14	-24, -80, -39	<i>Left Cerebellum</i>
1,79E-07	5654	5,35	-46, -64, -4	<i>Inferior division of the left lateral occipital cortex, Left temporal occipital fusiform cortex</i>
8,85E-05	3068	4,92	-34, -81, 18	<i>Left Occipital pole, Superior division of the left lateral occipital cortex</i>
1,98E-04	2772	4,66	33, -73, 25	<i>Superior division of the right letral occipital cortex</i>
1,53E-03	2068	4,74	-21, -3, -17	<i>Left amygdala</i>
4,65E-03	1715	4,46	-53, 26, 14	<i>Right middle frontal gyrus, Right inferior frontal gyrus</i>
1,72E-02	1327	4,96	45, -43, -19	<i>Rigth inferior temporal gyrus</i>
2,32E-02	1242	4,85	18, -1, -11	<i>Right amygdala</i>
2,91E-02	1180	4,30	-3, 61, 15	<i>Superior frontal gyri</i>

Tabela 7: Efeito no Grupo com TPPP na diferença entre estímulos Negativo>Positivo

<i>Effects within PPPD Group (Negative > Positive)</i>				
<i>Cluster p-Value</i>	<i>Cluster Size (mm³)</i>	<i>Maximum Z-value</i>	<i>Coordinates</i>	<i>Regions within cluster</i>
2,80E-45	76904	7,84	7, -78, -5	Occipital cortex, inferior temporal gyri, Temporal occipital fusiform cortex
5,96E-08	6328	5,75	34, -59, 44	Borders of the right intraparietal sulcus
2,79E-04	2650	5,63	53, 15, 30	Right middle frontal gyrus, Right inferior frontal gyrus
3,70E-02	1114	4,49	2, 66, 21	Superior frontal gyri

Tabela 8: Efeito entre grupos na diferença entre estímulos Negativo>Positivo.

<i>Effects between Groups (Negative > Positive)</i>					
<i>Difference</i>	<i>Cluster p-Value</i>	<i>Cluster Size (mm³)</i>	<i>Maximum Z-Value</i>	<i>Coordinates</i>	<i>Regions Within Clusters</i>
Control > PPPD	1,47E-03	6526	4,14	19, 36, -8	Anterior Cingulate Cortex
PPPD > Control	5,03E-03	5459	4,64	-41, -62, 46	Left Angular gyrus

ANEXO J: Gráficos

Gráfico 1: valores de Beta nas amígdalas esquerdas e direitas no GC e GE

Gráfico 2: valores de beta no córtex cingulado anterior no GC e GE

10 REFERÊNCIAS

1. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Jacob R, Strupp M. *Progress report of the Behavioral Subcommittee of the Committee on Classification of the Bárány Society. J Vestib Res.* 2014;24:93-4.
2. *Persistent Postural-Perceptual Dizziness. World Health Organization. In: ICD-11 beta draft.* Available from: <http://id.who.int/icd/entity/2005792829>. Acessado em 26/06/2015
3. Staab JP. *Chronic Subjective Dizziness. Review Article. Continuum Lifelong Learning Neurol. Minneap Minn.* 2012;18(5):1118-41.
4. Schniepp R, Wuehr M, Pradhan C, Novozhilov S, Krafczyk S, Brandt T, Jahn K. *Nonlinear variability of body sway in patients with phobic postural vertigo. Front Neurol Neurosci.* 2013;15:4:115.
5. Cousins S, Cutfield NJ, Kaski D, Palla A, Seemungal BM, Golding JF, Staab JP, Bronstein AM. *Visual dependency and dizziness after vestibular neuritis. PLoS One.* 2014; 9(9):e105426.
6. Staab JP, Rohe DE, Eggers SD, Shepard NT. *Anxious, introverted personality traits in patients with chronic subjective dizziness. J Psychosom Res.* 2014; 76(1):80-3.
7. Krafczyk et al, 1999 in Eggers SDZ e Zee DS. *Vertigo and Imbalance: Clinical Neurophysiology of the Vestibular System. Handbook of Clinical Neurophysiology.* Elsevier BV. 2010; v. 9, capítulo 38:502-22.
8. Staab JP. *Chronic Dizziness: the interface between psychiatry and neuro-otology. Curr Opin Neurol.* 2006; 19:41-8.

9. Paulus MP. *The Role of Neuroimaging for the Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. Depress Anxiety.* 2008;25(4):348-56.
10. Amaro Júnior E. Ressonância Magnética Funcional Relacionada a Eventos. *Rev. Psiquiatr. Clin.* 2000;27(3):173-8.
11. Busato G, Almeida JC, Cerqueira CT, Gorestein C. Correlatos Anatômicos-Funcionais das Emoções Mapeados com Técnica de Neuroimagem Funcional. *Psicologia USP.* 2006;17(4):135-57.
12. Honaker JA, Gilbert JM, Staab JP. *Chronic Subjective Dizziness Versus Conversion Disorder: Discussion of Clinical Findings and Rehabilitation. Am J Audiol.* 2010;19(1):3-8.
13. Burgmer M, Gaubitz M, Konrad C, Wrenger M, Hilgart S, Heuft G, Pfeleiderer B. *Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. Psychosom Med.* 2009;71:566-73.
14. Browning M, Fletcher P, Sharpe M. *Can Neuroimaging Help Us to Understand and Classify Somatoform Disorders? A Systematic and Critical Review. Psychosomatic Medicine.* 2011;73:173-84.
15. Staab JP 2009. *Psychological aspects of vestibular disorders in Eggers SDZ, Zee DS. Vertigo and Imbalance: Clinical Neurophysiology of the Vestibular System. Handbook of Clinical Neurophysiology. Elsevier Health Sciences.* v. 9: 502-22.
16. Ruckenstein MJ, Staab JP. *-Chronic subjective dizziness. Otolaryngol Clin North Am.* 2009;42(1):71-7.
17. Huppert D, Strupp M, Rettinger N, Hecht J, Brandt T. *Phobic postural vertigo – a long term follow –up (5 to 15 years) of 106 patients. J Neurol.* 2005;252:564-9.
18. Kapfhammer P, Mayer C, Hock U, Huppert D, Dieterich M, Brandt T. *Course of illness in phobic postural vertigo. Acta Neurol Scand.* 1997;95: 23-8.

19. Staab JP, Eggers S, Neff B, Shepard N, Goulson A, Carlson M. *Validation of a clinical syndrome of persistent dizziness and unsteadiness. Abstracts from the XXVI Bárány Society Meeting.* Reykjavik. Iceland. 2010. *J Vest Res.* 2010; 20(3-4):172-3.
20. Brandt T. *Phobic postural vertigo.* *Neurology.* 1996; 46:1515-9.
21. Staab JP, RuckensteinMJ. *Chronic Dizziness and Anxiety. Effect of Course of Illness on Treatment Outcome.* *Arch Otolaryngolol Head Neck Surg.* 2005;131:675-9.
22. Balaban CD. *Neural substrates linking balance control and anxiety.* *Physiology & Behavior.* 2002;77:469-75.
23. Balaban CD, Thayer JF. *Neurological bases for balance-anxiety links.* *Anxiety Disorders.* 2001;15:53-79.
24. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *The vestibular system. Principles of Neural Science.* McGraw-Hill. 4th ed. 2000: 801-15.
25. Indovina et al. *Personality traits modulate subcortical and cortical vestibular and anxiety responses to sound-evoked otolithic receptor stimulation.* *J Psychosom Res.* 2014;77(5):391-400.
26. Lopez C, Blanke O. *The thalamocortical vestibular system in animals and humans.* *Brain Res Rev.* 2011;67(1-2):119-46.
27. Brandt T, Dieterich M. *The Vestibular Cortex - Its Locations, Functions, and Disorders.* *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1999;871: 293–312.
28. Lopez C. Blanke O, Mast FW. *The human vestibular cortex revealed by coordinate-based activation likelihood estimation Meta-Analysis.* *Neuroscience.* 2012;212:159-79.
29. zu Eulenburg P, Caspers S, Roski C, Eickhoff SB. *Meta-analytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex.* *Neuroimage.* 2012; 60(1):162-9.

30. Whitney SL, Furman JM. *Vestibular Rehabilitation*. in Jacobson GP, Shepard NT. *Balance Function Assessment and Management*. Plural Publishing. San Diego Oxford Brisbane. 2008; p.543-83.
31. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology – Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th ed. NewYork (NY): Cambridge University Press. 2013; 9:388-419.
32. Horri A, Uno A, Kitahara T, Mitani K, Masumura C, Kizawa K, Kubo T. *Effects of fluvoxamine on anxiety, depression, and subjective handicaps of chronic dizziness patients with or without neurologic diseases in Eggers SDZ and Zee DS*. *Vertigo and Imbalance: Clinical Neurophysiology of Vestibular System. Handbook of Clinical Neurophysiology*. Elsevier Health Sciences (Philadelphia); v. 9:502-22.
33. Best C, Eckhardt-Henn A, Diener G, Bense S, Breuer P, Dieterich M. *Interaction of somatoform and vestibular disorders in SDZ Eggers and Zee DS*. *Vertigo and Imbalance: Clinical Neurophysiology of Vestibular System. Handbook of Clinical Neurophysiology*. Elsevier Health Sciences (Philadelphia); v. 9:502-22.
34. Lahmann C, Henningsen P, Brandt T, Strupp M, Jahn K, Dieterich M, Eckhardt-Henn A, Fuerecker R, Dinkel A, Schmid G. *Psychiatric comorbidity and psychosocial impairment among patients with vertigo and dizziness*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(3):302-8.
35. Staab JP. *Assessment and Management of Psychological Problems in the Dizzy Patient*. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*. Neuro-Otology. 2006; 12(4):189-213.
36. Staab JP, Ruckenstein MJ. *Wich Comes First? Psychogenic Dizziness versus Otogenic Anxiety*. *Laryngoscope*. 2003;113(10):1714-8.
37. Lepicard EM, Venault P, Perez-Diaz F, Joubert C, Berthoz A, Chapouthier G. *Balance control and posture differences in the anxious BALB/cByJ mice compared to the non anxious C57BL/6J mice*. *Behav Brain Res*. 2000;117:185-95.

-
38. Lepicard EM, Venault P, Negroni J, Perez-Diaz F, Joubert C, Nosten-Bertrand M, Berthoz A, Chapouthier G. *Posture and balance responses to a sensory challenge are related to anxiety in mice. Psychiatry Res.* 2003;118:273-84.
 39. Etkin A, Wager TD. *Functional Neuroimaging of Anxiety: a Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia. Am J Psychiatry.* 2007;164(10):1476-88.
 40. Hattingh CJ, Ipser J, TrompSA, Syal S, Lochner C, Brooks SJ, Stein DJ. *Functional magnetic resonance imaging during emotion recognition in social anxiety disorder: an activation likelihood meta-analysis. Front Hum Neurosci.* 2012; 6:347.
 41. Paulus MP, Stein MB. *An Insular View of Anxiety - Neuroscience Perspectives. Biol Psychiatry.* 2006;60(4):383-7.
 42. Shin LM, Whalen PJ, Pitman RK, Bush G, Macklin ML, Lasko NB, Orr SP, McNerney SC, Rauch SL. *An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry.* 2001;50:932-42.
 43. Swartz JR, Phan KL, Angstadt M, Klumpp H, Fitzgerald KD, Monk CS. *Altered activation of the rostral anterior cingulate cortex in the context of emotional face distractors in children and adolescents with anxiety disorders. Depression and Anxiety.* 2014;31(10):870-9.
 44. Ipser JC, Singh L, Stein DJ. *Meta-analysis of functional brain imaging in specific phobia. Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;67(5):311-22.
 45. Wildenberg JC, Tyler ME, Danilov YP, Kaczmarek KA, Meyerand ME. *High-resolution fMRI detects neuromodulation of individual brainstem nuclei by electrical tongue stimulation in balance-impaired individuals. Neuroimage.* 2011;56(4):2129-37.

46. Ochsner KN e Gross JJ. The cognitive control of emotion. *Trends in Cognitive Sci.* 2005;9(5):242-9.
47. Bittar RSM, Sanchez TG, Santoro PP, Medeiros IRT. O metabolismo da glicose e o ouvido interno. *Arq Fund Otorrinol.* 1998;2(1): 4-7.
48. Bittar RS, Bottino MA, Zerati FE, Moraes CLO, Cunha AV, Bento RF. Prevalência das alterações metabólicas em pacientes portadores de queixas vestibulares. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia.* 2003;69(1):64-8.
49. Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, Okamoto M. *Water may cure patients with Meniere Disease. Laryngoscope.* 2006;116(8):1455-60.
50. Balow RW, Honrubia V. *The History of the dizzy patient in Clinical Neurophysiology of the Vestibular System.* 2nd ed. New York (NY): Oxford Press. 2001. p.111-31
51. Tusa RJ. *Dizziness. Med Clin N Am.* 2009;93:263-71.
52. Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. *International Affective Picture System(IAPS): Technical Manual and Affective Ratings.* Available from: http://www.bcn-nic.nl/txt/research/research_Pharmaco_fMRI/bibliography/lang2008.pdf.
53. Bradley MM e Lang PJ. *The International Affective Picture System (IAPS) in the study of emotion and attention. In Coan JA and Allen JJB (Eds.). Handbook of Emotion Elicitation and Assessment .* New York (NY): Oxford University Press; 2007. p. 29-46.
54. *Centre for Functional MRI of Brain – FMRI, Analysis Group.* Oxford, UK. Available from: <HTTP://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>.
55. Woo CW, Krishnan A, Wager TD. *Cluster-extent based thresholding in fMRI analyses: Pitfalls and recommendations. Neuroimage.* 2014;91:412-9.

-
56. Worsley KJ, Liao CH, Aston J, Petre V, Duncan GH, Morales F, Evan AC. *A general statistical analysis for fMRI data. Neuroimage.* 2002;15(1):1-15.
 57. Kurth F, Eickhoff SB, Schleicher A, Hoemke L, Zilles K, Amunts K. *Cytoarchitecture and Probabilistic Maps of the Human Posterior Insular Cortex. Cereb Cortex.* 2010;20(6):1448–61.
 58. *Software Suite for Brain MRI Analysis.* Available from: freesurfer.net.
 59. Staab JP, Ruckenstein MJ. *Expanding the Differential Diagnosis of Chronic Dizziness. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(2):170-6.
 60. Thirion B, Pinel P, Mériaux S, Roche A, Dehaene S, Poline J-B. *Analysis of a large fMRI cohort: Statistical and methodological issue for group analyses. NeuroImage.* 2007;35:105-20.
 61. Bittar RMS, von Söhlsten EM. *Clinical characteristics of patients with persistent postural-perceptual dizziness. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2015; 81:276-82.
 62. Turkington C, Harris JR. *The Encyclopedia of the Brain and Brain Disorders. Infobase Publishing. USA.* 3th ed. 2009;150-2.
 63. Guyton AC, Hall JE. *Córtex Cerebral, Funções Intelectuais do Cérebro, Aprendizado e Memória. Tratado de Fisiologia Médica.* 11^a ed. Elsevier Editora. 2006; p.719.
 64. Conforto AB, Lois LA, Amaro Jr E, Paes AT, Ecker C, Young WB, Gamarra LF, Peres MF. *Migraine and motion sickness independently contribute to visual discomfort. Cephalalgia.* 2010;30(2):161-9.
 65. Olson CR, Colby CL. *The Organization of Cognition in* Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. *Principles of Neural Science.* 5th ed. McGraw-Hill (USA). 2013; p.397-8.

66. Mari JJ e Williams P. *A Validity Study of a Psychiatric Screening Questionnaire (SRQ-20) in Primary Care in the city of São Paulo. Br J Psychiatry.* 1986;148:23-6.
67. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, Oliveira DCG, Martins BS, Kapczinski F, Quevedo J, Roesler R, Schröder N, Nardi AE, Martín-Santos R, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA. *Cannabiol reduces the anxiety induced by stimulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. Neuropsychopharmacology.* 2011;36:1219-26.

APÊNDICES

Resultado do Questionário de *Screening* Psiquiátrico com 20 itens (SRQ-20)

O SRQ-20 tem se mostrado um instrumento de fácil aplicabilidade para *screening* de distúrbios psicoemocionais. Tem sensibilidade de 83% e especificidade de 80%, sendo um bom indicador de morbididade. Consta de 20 questões, de dupla escolha (sim ou não). Seu ponto de corte para o sexo feminino é 7/8⁶⁶.

No GE 14 pacientes venceram o ponto de corte, enquanto no GC todas estiveram dentro do limiar de normalidade.

Os dados obedeceram à distribuição normal e pelo teste t de *Student* a diferença entre os dois grupos foi muito significativa ($t= 8.147065$ e $p<0.001$).

Resultado da Escala Analógica Visual de Humor

A Escala Visual Analógica de Humor (do inglês: *Visual Analog Mood Scale*, Zuardi e Karniol, 1981) é composta por 16 itens de dois estados emocionais opostos, como por exemplo, forte-fraco.

O participante marca o estado emocional no momento da avaliação em uma linha de 10cm que representa uma escala. Os itens são agrupados em quatro fatores: ansiedade, estresse, comprometimento cognitivo e desconforto⁶⁷. Foi aplicada antes e após o exame, visando avaliar a variação da escala de humor durante a realização do exame de RMf, porém muitas voluntárias tiveram dificuldade em entender como responder na escala, motivo da exclusão deste parâmetro da análise.