

Doppler Transcraniano no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico

Sonia M. D. Brucki¹

Ayrton Roberto Massaro²

Alberto Alain Gabbai³

RESUMO

Nesta revisão discutiremos as indicações para o uso do Doppler transcraniano (DTC) nos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico. Com o auxílio de um sistema Doppler de baixa frequência (2 MHz) é possível medir os parâmetros fisiológicos da velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias intracranianas. O Doppler transcraniano é um método útil para o estudo das alterações hemodinâmicas secundárias à estenose ou à oclusão do segmento extracraniano da artéria carótida interna e também pode ser utilizado como um teste de rastreamento para estenose em pacientes com risco de doença aterosclerótica intracraniana. Além disso, a embolia cerebral é diagnosticada pelo DTC por evidências indiretas. A monitorização da velocidade do fluxo sanguíneo também tem se tornado importante com o uso recente da terapia trombolítica. Em conclusão, o Doppler transcraniano disponibiliza o diagnóstico e o acompanhamento do curso e da resposta ao tratamento do AVC.

Unitermos: Ultra-sonografia, Doppler transcraniano, acidente cerebral vascular isquêmico.

Introdução

O Doppler transcraniano (DTC) foi introduzido por Aaslid¹ em 1982. Com um sistema Doppler de baixa frequência (2 MHz) é possível medir os parâmetros fisiológicos da velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias intracranianas. O acesso a essas artérias é obtido colocando-se o transdutor em uma região craniana de baixa densidade óssea ou em um forame ósseo. Um exemplo é a via ultra-sonográfica temporal que está localizada acima do arco zigomático. É possível, por essa via, avaliar a velocidade do fluxo sanguíneo nas seguintes artérias: carótida interna (porção supraclínóidea), cerebral média (segmentos M1 e M2), cerebral anterior (segmento A1) e cerebral posterior (segmentos P1 e P2). Outras vias ultra-sonográficas comumente utilizadas são as vias transorbitária e suboccipital. O exame pela via transorbitária, que é

realizado com o transdutor sobre a pálpebra fechada do paciente, permite avaliar a velocidade do fluxo sanguíneo das artérias oftálmica e carótida interna (região do sifão carotídeo). Pela via suboccipital, obtemos os fluxos da artéria basilar e da região distal das artérias vertebrais.

Utilizando diferentes ângulos e profundidades diversas, podemos localizar e distinguir as artérias que formam o polígono de Willis. É impossível obter o sinal ultra-sonográfico pela janela temporal em aproximadamente 5% a 10% dos pacientes. Essa situação é mais frequente entre idosos, sexo feminino e negros, e também depende da habilidade do examinador. O sinal ultra-sonográfico obtido permite avaliar as características da velocidade do fluxo sanguíneo na artéria examinada, fornecendo valores de velocidade sistólica, diastólica e média do fluxo sanguíneo. Além

¹ Doutora em Medicina pela Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

² Doutor em Neurologia da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

³ Professor Titular e Chefe da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

disso, podemos calcular o índice de pulsatilidade usando a fórmula desenvolvida por Gosling. Os valores normais da velocidade de fluxo sanguíneo obtidos pelo DTC são relativamente maiores nas artérias cerebrais médias e anteriores, quando comparados àqueles obtidos nas artérias cerebrais posteriores e basilar. Vários limites de normalidade têm sido propostos, porém esses parâmetros podem ser influenciados por diversos fatores², tais como idade, PaCO₂, hematócrito, pressão arterial e pressão intracraniana do paciente em estudo. Uma vez que essas variáveis tenham sido controladas, as alterações observadas na velocidade de fluxo podem refletir mudanças relativas do fluxo sanguíneo cerebral. Com o auxílio de um transdutor fixo também é possível monitorizar continuamente a velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias intracranianas. Novos dispositivos também possibilitam a obtenção da imagem do fluxo sanguíneo arterial intracraniano.

O uso de *softwares* específicos permite discriminar material embólico (sinais de microêmbolos) de artefatos. Os sinais de microêmbolos (SME), ou *microembolic signals* (MES), são definidos como sinais de alta intensidade e curta duração, predominantemente unidirecionais, visíveis e audíveis e que apresentam um som característico. Alguns autores preferem o termo *high intensity transient signal* (HITS), enquanto outros utilizam o termo MES, caracterizando sua origem. Vários parâmetros devem ser observados, pois podem influenciar a detecção dos SME³.

Nesta revisão discutiremos as indicações para o uso do DTC nos pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI).

Oclusão ou estenose extracraniana

O DTC é um método útil para o estudo das alterações hemodinâmicas secundárias à estenose ou à oclusão do segmento extracraniano da artéria carótida interna (ACI), permitindo identificar o suprimento colateral intracraniano realizado pelo polígono de Willis. É indispensável associar ao Doppler transcraniano as informações obtidas pelo Doppler dúplex das artérias carótidas extracranianas.

Embora o mecanismo predominante do AVCI seja tromboembólico, em alguns pacientes podem coexistir mecanismos hemodinâmicos. Em geral, observa-se assimetria das velocidades do fluxo sanguíneo e dos índices de pulsatilidade nas artérias cerebrais médias, com redução do fluxo na artéria ipsilateral à artéria carótida estenosada ou ocluída. Nem sempre

a redução da velocidade do fluxo sanguíneo observada correlaciona-se com o grau de estenose da ACI, pois pode existir suprimento colateral pela artéria comunicante anterior e, ocasionalmente, pela comunicante posterior. A avaliação dos sistemas de colaterais nesses pacientes é importante para a escolha do tratamento. O suprimento colateral é realizado principalmente pela artéria comunicante anterior. O fluxo colateral pelo segmento A1 eleva-se quando há uma reversão do gradiente de pressão sanguínea. O aumento de velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias cerebrais anteriores, associado à inversão na direção do fluxo na artéria cerebral anterior ipsilateral à estenose da ACI, é sugestivo de suprimento colateral vindo da ACI contralateral através da artéria comunicante anterior. Pacientes com oclusão unilateral da ACI apresentam mais frequentemente fluxo colateral através do segmento A1 que os pacientes com oclusão bilateral⁴. Observa-se um aumento de fluxo na circulação posterior associado à maior facilidade na identificação da artéria comunicante posterior quando houver comprometimento bilateral grave das ACI. Além dos sistemas de colaterais citados acima, devemos salientar a importância da verificação da presença de anastomoses da artéria carótida externa com o sistema arterial intracraniano, pela artéria oftálmica^{4,5,6}. Nos casos de estenose da artéria subclávia, é essencial a realização de exames hemodinâmicos para verificação da presença de reversão de fluxo nas artérias vertebrais e basilar, caracterizando-se um “roubo da subclávia”.

É possível avaliar a reatividade vasomotora cerebral com o DTC medindo-se as alterações nas velocidades do fluxo sanguíneo em resposta à injeção de acetazolamida, hiperventilação ou inalação de CO₂. Esse teste é extremamente importante para avaliar o grau de comprometimento hemodinâmico cerebral quando há estenose grave da ACI e suprimento colateral insuficiente, identificando pacientes com maior risco de hipoperfusão cerebral. A diminuição da reatividade cerebrovascular sugere uma redução da capacidade de reserva hemodinâmica cerebral e tem sido relacionada com o risco de recorrência de AVCI nos pacientes com estenose ou com oclusão da ACI^{7,8}. O padrão de fluxo colateral em pacientes com oclusão da ACI pelo polígono de Willis está também relacionado com a reatividade vasomotora^{4,9,10}. A determinação da reatividade cerebral pode ser útil na seleção dos pacientes sintomáticos ou assintomáticos que poderão se beneficiar da endarterectomia carótídea^{11,12,13}.

O DTC pode também detectar SME em pacientes com estenose de carótida. O número de SME pode

estar relacionado com o maior grau de estenose, especialmente nos pacientes sintomáticos^{14,15}.

Oclusão ou estenose intracraniana

As doenças arteriais intracranianas têm sido frequentemente negligenciadas por diversas razões, entre elas a ausência de métodos diagnósticos não-invasivos. Nesse sentido, o DTC pode ser utilizado como um teste de rastreamento para estenose em pacientes com risco de doença aterosclerótica intracraniana¹⁶.

No DTC, as estenoses das artérias intracranianas são diagnosticadas pela observação de aumentos segmentares da velocidade de fluxo sanguíneo, secundários à redução do diâmetro arterial. Wong *et al.*¹⁶ descreveram os critérios ultra-sonográficos para o diagnóstico de estenose intracraniana utilizando a velocidade sistólica ≥ 140 cm/s para a artéria cerebral média (ACM); ≥ 120 cm/s para a artéria cerebral anterior (ACA); ≥ 100 cm/s para as artérias cerebral posterior (ACP), vertebrais e basilar; e ≥ 120 cm/s para a região do sifão carotídeo da ACI. Outros achados no DTC aumentam a capacidade de discriminação entre estenose intracraniana e artérias normais: presença de fluxo turbulento, alteração da curva espectral e assimetria nas velocidades de fluxo sanguíneo.

O DTC pode ser útil no diagnóstico de estenoses proximais da ACM¹⁷. Utilizando-se um transdutor específico, também é possível detectar, no segmento pós-estenótico da ACM, SME originados nas estenoses proximais da ACM¹⁸. Salvas de SME podem estar associadas com maior risco de recorrência em pacientes com estenoses de ACM¹⁹. SME distais provenientes de estenoses arteriais intracranianas proximais podem estar relacionados com a recanalização arterial²⁰. O diagnóstico de estenose do segmento M1 ao DTC pode ser influenciado pela presença de estenose grave da ACI extracraniana²¹. Na ausência de estenose da ACI extracraniana que justifique as alterações hemodinâmicas intracranianas, é importante avaliar a velocidade do fluxo na região do sifão carotídeo, através da via transorbitária, para identificar possíveis estenoses nessa topografia.

As estenoses intracranianas das ACAs e da ACP são mais raramente descritas. A maior dificuldade técnica resultante de variações anatômicas e participação nos circuitos de suprimento colateral pode contribuir para esse fato.

O estudo da artéria basilar por meio da janela suboccipital apresenta maior chance de resultados

falso-negativos, principalmente em seu segmento distal. O DTC pode detectar 80% de estenoses da circulação posterior intracraniana que levem a estreitamento \geq a 50% do diâmetro da artéria²¹. Lesões na circulação posterior podem ser negligenciadas, em decorrência da dificuldade de se obter sinal em todo o segmento das artérias vertebrais e basilar. Os achados falso-positivos também podem ocorrer na presença de doença oclusiva grave da ACI, com fluxo colateral provindo da circulação vertebrobasilar. O uso do Doppler dúplex permite a correção do ângulo do Doppler, eliminando velocidades subestimadas em lesões pós-estenóticas, e pode, de forma confiável, abordar estenoses intracranianas \geq 50% e também $<$ 50%²².

O DTC não permite o reconhecimento da natureza patológica da estenose. Em pacientes com estenoses ateroscleróticas intracranianas detectadas pelo DTC, é importante lembrar outras condições que também elevam a velocidade do fluxo sanguíneo. Entre essas possibilidades temos: a) vasoespasm cerebral, no qual, habitualmente, estão envolvidas mais artérias e existe uma variação temporal da velocidade do fluxo sanguíneo; b) malformação arteriovenosa, que caracteristicamente exibe um aumento na velocidade do fluxo com significativa redução na resistência vascular (obtida por meio do índice de pulsatilidade), bem como redução ou ausência de resposta à reatividade vasomotora ao CO₂ nas artérias nutridoras; e c) suprimento colateral, quando há aumento na velocidade do fluxo nas artérias comunicantes anterior e posterior.

A associação do DTC a outros procedimentos diagnósticos não-invasivos, como a angiografia por ressonância magnética, permite maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico das estenoses intracranianas.

Uma boa janela ultra-sonográfica temporal é necessária para o diagnóstico de oclusão da artéria cerebral média, uma vez que essa situação é caracterizada pela ausência de sinal na topografia dessa artéria. Algumas oclusões arteriais estão associadas com alterações hemodinâmicas em outras artérias intracranianas, como, por exemplo, em alguns casos de oclusão da ACM, pode existir ausência de sinal dessa artéria associada ao aumento na velocidade de fluxo da ACA ipsilateral secundário ao suprimento colateral. Quando as oclusões arteriais ocorrem nos segmentos distais intracranianos, somente sinais indiretos, tais como aumento da resistência arterial proximal, podem sugerir o diagnóstico.

Embolia de origem cardíaca

A embolia cerebral é diagnosticada pelo DTC por evidências indiretas. SME detectados nas artérias intracranianas sugerem alto risco de AVCI de origem cardioembólica²³.

Entre os pacientes com potencial fonte cardíaca de êmbolos, SME são muito freqüentes na endocardite infecciosa²³. SME também têm sido detectados em pacientes com cardiopatias cianóticas congênitas, comunicação venosa-arterial²⁴, ateromas do arco aórtico²⁵ e infartos do miocárdio²⁶. A detecção de SME durante a monitorização por DTC também é útil em pacientes com dispositivos de assistência da função ventricular esquerda²⁷. Pacientes com fibrilação atrial apresentam menor freqüência de SME que aqueles com próteses valvares^{28,29}. Apesar dessas evidências, ainda são necessárias investigações para esclarecer a utilidade clínica da detecção de SME em pacientes com AVCI cardioembólico³⁰.

Próteses valvares cardíacas

O número de SME detectados pela monitorização com DTC está relacionado com o tipo de prótese¹⁵. Não existe correlação entre a gravidade clínica ou a resposta terapêutica e o número de SME nos pacientes com próteses valvares, sugerindo a hipótese de que o material embólico seja predominantemente gasoso^{31,32}. A significativa redução de SME que ocorre após inalação de oxigênio contribui para a hipótese de que a composição gasosa desses microêmbolos seja de bolhas de nitrogênio^{33,34}.

Embolia paradoxal

A embolia paradoxal, via comunicação cardíaca direita-esquerda, tem se tornado um mecanismo reconhecido de AVCI, particularmente em pacientes com AVCI de causa indeterminada³⁵. Outros estudos sugerem que comunicações venosas-arteriais pulmonares também podem estar associadas com AVCI³⁶.

A ecocardiografia transesofágica contrastada é superior à transtorácica na detecção de comunicação cardíaca direita-esquerda pelo forame oval patente³⁷. Um maior número de pacientes com comunicações tem sido identificado pelo DTC quando comparado com a ecocardiografia transesofágica. Durante a monitorização da velocidade do fluxo sanguíneo na ACM, uma injeção de solução salina agitada (9 ml de solução salina e 1 ml de ar) ou de contraste ecogênico é feita em veia periférica do membro superior direito³⁸. Após poucos segundos, são observados sinais ultra-sonográficos ao ecocardiograma e ao DTC nos

casos em que há comunicação venosa-arterial, simulando a via paradoxal da embolia cerebral.

A manobra de Valsalva aumenta a sensibilidade na detecção de SME. O contraste gasta em média de 5,1 a \pm 1,4 segundos para atingir o átrio direito³⁹. A manobra de Valsalva deve ser realizada 5 segundos após o início da injeção. A combinação do resultado de dois testes de DTC (contraste ecogênico ou solução salina agitada) com a manobra de Valsalva aumenta consideravelmente a sensibilidade do método^{40,41}. Além disso, o DTC também permite quantificar a comunicação pelo número de SME detectados⁴².

Embora alguns autores tenham proposto diferentes limiares baseados nos números de SME, para discriminar as comunicações venosas-arteriais cardíacas e não-cardíacas^{43,44}, um estudo recente demonstrou que não é possível essa diferenciação⁴⁵. Uma maior sensibilidade do DTC pode ser alcançada ao se ampliar o tempo de observação entre a injeção de contraste e a detecção de SME na ACM para 40 segundos⁴⁵, e alguns autores acreditam ainda que a latência no aparecimento de SME esteja relacionada com a presença de comunicações pulmonares^{39,40,46}, enquanto outros não encontraram diferenças entre comunicações pulmonares ou cardíacas quanto ao tempo na detecção de SME⁴⁷.

Doença arterial não-aterosclerótica

A dissecação arterial é uma importante causa de AVCI em adultos jovens. O DTC pode identificar não somente alterações hemodinâmicas da circulação intracraniana distal à dissecação da ACI cervical, mas também permite detectar SME ou oclusões na ACM causadas por embolia distal^{48,49}. Além disso, o DTC é um instrumento útil para avaliar a eficácia do tratamento nesses pacientes⁴⁹. A combinação de DTC com Doppler dúplex das artérias vertebrais pode ser utilizada como método não-invasivo de rastreamento em pacientes com dissecação de artéria vertebral⁵⁰.

O DTC também pode ser utilizado como método não-invasivo para triagem e acompanhamento dos pacientes com doença de moyamoya⁵¹. Em pacientes com arterite de Takayasu e com envolvimento grave da circulação extracraniana, o DTC pode demonstrar alterações na hemodinâmica intracraniana⁵².

Doenças infecciosas podem estar associadas com complicações cerebrovasculares envolvendo as artérias intracranianas. Em pacientes com meningite bacteriana podem ser observadas estenoses transitórias em artérias intracranianas examinadas pelo DTC⁵³. Evidências de redução na capacidade de

reserva cerebrovascular também são descritas em pacientes com infecções pelo HIV⁵⁴. Alguns autores têm demonstrado que o DTC pode ser um método útil na detecção de estenoses intracranianas em pacientes com neurocisticercose⁵⁵.

A avaliação dos pacientes com anemia falciforme pelo DTC é recomendada com base em estudos prospectivos³⁰. Nesses pacientes, o AVCI pode ser secundário às obstruções de grandes artérias intracranianas⁵⁶. O risco de isquemia aumenta significativamente com o aumento das velocidades de fluxo na ACI distal ou na ACM (velocidade média de fluxo ≥ 200 cm/s)⁵⁷. As transfusões sanguíneas periódicas, com base em achados do DTC, podem reduzir o risco do primeiro AVC isquêmico nesses pacientes com idade entre 2 e 16 anos⁵⁸.

O mecanismo das lesões *stroke-like* em pacientes com *mitochondrial myopathy and encephalopathy, lactoacidosis and stroke-like episodes* (MELAS) é ainda desconhecido. Estudos recentes com DTC têm demonstrado resultados controversos^{59,60}.

AVC isquêmico agudo

Em centros especializados no tratamento de AVC, o diagnóstico correto do mecanismo da isquemia cerebral é de extrema importância, principalmente se considerarmos a atual disponibilidade de novos tratamentos, cujo resultado depende do seu uso precoce. O diagnóstico de AVC agudo é feito com base na associação dos dados clínicos, neurorradiológicos e ultra-sonográficos. Essa integração promove um melhor entendimento do mecanismo fisiopatológico, permitindo um tratamento adequado. O processo isquêmico é dinâmico e o DTC disponibiliza o acompanhamento do curso e da resposta ao tratamento à beira do leito.

A frequência de detecção de oclusão arterial aguda é alta (69%) quando o DTC é realizado após as primeiras horas da isquemia⁶¹.

A monitorização da velocidade do fluxo sanguíneo também tem se tornado importante com o uso recente da terapia trombolítica, possibilitando a documentação da recanalização arterial. O DTC pode detectar a recanalização parcial e completa. A presença de oclusão arterial intracraniana está associada a deterioração neurológica⁶², enquanto o sinal ultra-sonográfico de recanalização se correlaciona com a melhora neurológica precoce⁶³. O DTC permite determinar o momento da recanalização durante a terapia trombolítica nos casos de oclusão arterial. A maioria das oclusões agudas da ACM (86%) apresenta

recanalização espontânea dentro de 2 semanas⁶⁴, porém a recanalização com o uso de trombolíticos foi encontrada em média entre 251 e ± 171 minutos após o início do quadro isquêmico e em 75% dos pacientes ocorreu dentro dos primeiros 60 minutos após a dose inicial de rt-PA⁶³. Pacientes com deterioração neurológica apresentam persistência da oclusão ou reocclusão no DTC subsequente⁶². A introdução de novas técnicas ultra-sonográficas pode ainda avaliar a perfusão cerebral⁶⁵. Um efeito potencial do ultra-som na recanalização do trombo durante a terapia trombolítica tem sido sugerido, mas necessita de estudos controlados adicionais para ser comprovado⁶⁶.

Diferentes critérios para detecção de sinais microembólicos (SME) podem ser responsáveis pelas diferentes frequências de SME durante a fase aguda do AVC, variando de 9,3% a 71%⁶⁷. A monitorização de SME durante a fase aguda pode auxiliar no estabelecimento do mecanismo subjacente ao AVC isquêmico. Há uma significativa associação de SME ao AVC isquêmico de origem embólica (arterial ou cardíaca)^{68,69,70,71,72,73,74,75}. Além disso, a maioria dos estudos não detectou SME em AVC isquêmico lacunar^{67,69,71,74}. A monitorização com o DTC deve ser contínua, por um período de 30 a 60 minutos, e repetida para aumentar a probabilidade de detecção de SME^{68,69,71,74}. É importante lembrar que a frequência de SME decai com o tempo no paciente com AVC isquêmico agudo⁶⁸. A detecção de SME também pode ser importante na monitorização da terapia antiplaquetária em AVC isquêmico recente⁷⁶.

SUMMARY

Transcranial Doppler in ischemic stroke

In this article we shall seek to highlight indications for use of transcranial Doppler technique in ischemic stroke patients. By means of a low frequency (2 MHz) pulsed Doppler system with sufficient tissue penetration, one is able to measure the physiological parameters of blood flow velocity in the major intracranial arteries. Transcranial Doppler is an useful method for assessing the intracranial hemodynamic effects of stenosis or occlusion of the internal carotid artery in its extracranial segment and it has also been used as a screening test for intracranial arterial stenosis in patients at risk of intracranial atherosclerotic disease. In addition to that, cerebral embolism is currently diagnosed on indirect evidence by transcranial Doppler. With the recent use of thrombolytics in acute cerebral

ischemia, monitoring of blood flow velocity using transcranial doppler has become important. In conclusion, transcranial doppler is an useful noninvasive method that enables diagnosis and response to stroke treatment.

Keywords

Doppler sonography, transcranial doppler, ischemic stroke.

Referências

1. Aaslid R, Markwalder T-M, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*, 57:769-74, 1982.
2. Kontos HA. Validity of cerebral arterial blood flow calculations from velocity measurements. *Stroke*, 20:1-3, 1989.
3. Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, Evans DH, Grosset DG, Kaps M, Markus HS, Russell D, Siebler M. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke*, 29:725-9, 1998.
4. Rutgers DR, Klijn CJM, Kappelle LJ, van Huffelen AC, van der Grond J. A longitudinal study of collateral flow patterns in the circle of Willis and the ophthalmic artery in patients with a symptomatic internal carotid artery occlusion. *Stroke*, 31:1913-20, 2000.
5. Tatemichi TK, Chamorro A, Petty GW, Khandji A, Oropeza LA, Duterte DI, Mohr JP. Hemodynamic role of ophthalmic artery collateral in internal carotid artery occlusion. *Neurology*, 40:461-4, 1990.
6. Schneider PA, Rossman ME, Bernstein EF, Ringelstein EB, Otis SM. Noninvasive assessment of cerebral collateral blood supply through the ophthalmic artery. *Stroke*, 22:31-6, 1991.
7. Kleiser B & Widder B. Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke*, 23:171-4, 1992.
8. Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, Rossini PM, Silvestrini M. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity. *Stroke*, 30:593-8, 1999.
9. Müller M, Schimrigk K. Vasomotor reactivity and pattern of collateral blood flow in severe occlusive carotid artery disease. *Stroke*, 27:296-9, 1996.
10. Ringelstein EB, Weiller C, Weckesser M, Weckesser S. Cerebral vasomotor reactivity is significantly reduced in low-flow as compared to thromboembolic infarctions: the key role of the circle of Willis. *J Neurol Sci*, 121:103-9, 1994.
11. Hartl WH, Janssen I, Fürst H. Effect of carotid endarterectomy on patterns of cerebrovascular reactivity in patients with unilateral carotid artery stenosis. *Stroke*, 25:1952-7, 1994.
12. Visser GH, van Huffelen AC, Wienecke GH, Eikelboom BC. Bilateral increase in CO₂ reactivity after unilateral carotid endarterectomy. *Stroke*, 28:899-905, 1997.
13. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Caltagirone C. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, 283:2122-7, 2000.
14. Droste DW, Dittrich R, Kemeny V, Schulte-Altendorneburg G, Ringelstein EB. Prevalence and frequency of microembolic signals in 105 patients with extracranial carotid artery occlusive disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67:525-8, 1999.
15. Gorman M. Transcranial Doppler assessment of cerebral embolic disorders. *Prog Cardiovasc Dis*, 43:135-50, 2000.
16. Wong KS, Li H, Chan YL, Ahuja A, Lam WWM, Wong A, Kay R. Use of transcranial Doppler ultrasound to predict outcome in patients with intracranial large-artery occlusive disease. *Stroke*, 31:2641-7, 2000.
17. Ley-Pozo J, Ringelstein EB. Noninvasive detection of occlusive disease of the carotid siphon and middle cerebral artery. *Ann Neurol*, 28:640-7, 1990.
18. Nabavi DG, Georgiadis D, Mumme T, Zunker P, Ringelstein EB. Detection of microembolic signals in patients with middle cerebral artery stenosis by means of a bigate probe. A pilot study. *Stroke*, 27:1347-9, 1996.
19. Segura T, Serena J, Molíns A, Dávalos A. Clusters of microembolic signals: a new form of cerebral microembolism presentation in a patient with middle cerebral artery stenosis. *Stroke*, 29:722-4, 1998.
20. Diehl RR, Sliwka U, Rautenberg W, Schwartz A. Evidence for embolization from a posterior cerebral artery thrombus by transcranial Doppler monitoring. *Stroke*, 24:606-8, 1993.
21. Rorick MB, Nichols FT, Adams RJ. Transcranial Doppler correlation with angiography in detection of intracranial stenosis. *Stroke*, 25:1931-4, 1994.
22. Baumgartner RW, Mattle HP, Schroth G. Assessment of 50% and < 50% intracranial stenoses by transcranial color-coded duplex sonography. *Stroke*, 30:87-92, 1999.
23. Sliwka U, Job F-P, Wissuwa D, Diehl RR, Flachskampf F-A, Hanrath P, Noth J. Occurrence of transcranial Doppler high-intensity transient signals in patients with potential cardiac sources of embolism. A prospective study. *Stroke*, 26:2067-70, 1995.
24. Droste DW, Ritter MA, Mönning G, Kemény V, Breithardt G, Ringelstein EB. Abundance of microembolic signals detected by transcranial Doppler ultrasound in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Cerebrovasc Dis*, 9:334-6, 1999.
25. Rundek T, Di Tullio MR, Sciacca RR, Titova IV, Mohr JP, Homma S, Sacco RL. Association between large aortic arch atheromas and high-intensity transient signals in elderly stroke patients. *Stroke*, 30:2683-6, 1999.
26. Nadareishvili ZG, Choudary Z, Joyner C, Brodie D, Norris JW. Cerebral microembolism in acute myocardial infarction. *Stroke*, 30:2679-82, 1999.
27. Nabavi DG, Georgiadis D, Mumme T, Schmid C, Mackay TG, Scheld HH, Ringelstein EB. Clinical relevance of intracranial microembolic signals in patients with left ventricular assist devices. A prospective study. *Stroke*, 27:891-6, 1996.
28. Tong DC, Bolger A, Albers GW. Incidence of transcranial Doppler-detected cerebral microemboli in patients referred for echocardiography. *Stroke*, 25:2138-41, 1994.
29. Cullinane M, Wainwright R, Brown A, Monaghan M, Markus HS. Asymptomatic embolization in subjects with atrial fibrillation not taking anticoagulants. A prospective study. *Stroke*, 29:1810-5, 1998.

30. Babikian VL, Feldmann E, Wechsler LR, Newell DW, Gomez CR, Bogdahn U, Caplan LR, Spencer MP, Tegeler C, Ringelstein EB, Alexandrov AV. Transcranial Doppler Ultrasonography: year 2000 update. *J Neuroimaging*, 10:101-15, 2000.
31. Kaps M, Hansen J, Weiher M, Tiffert K, Kayser I, Droste DW. Clinically silent microemboli in patients with artificial prosthetic aortic valves are predominantly gaseous and not solid. *Stroke*, 28:322-5, 1997.
32. Sliwka U, Georgiadis D. Clinical correlations of Doppler microembolic signals in patients with prosthetic cardiac valves. Analysis of 580 cases. *Stroke*, 29:140-3, 1998.
33. Droste DW, Hansberg T, Kemény V, Hammel D, Schulte-Altdorneburg G, Nabavi DG, Kaps M, Scheid HH, Ringelstein EB. Oxygen inhalation can differentiate gaseous from nongaseous microemboli detected by transcranial Doppler ultrasound. *Stroke*, 28:2453-6, 1997.
34. Georgiadis D, Wenzel A, Lehmann D, Lindner A, Zerkowski HR, Zierz S, Spencer MP. Influence of oxygen ventilation on Doppler microemboli signals in patients with artificial heart valves. *Stroke*, 28:2189-94, 1997.
35. Massaro AR, Hoffmann M, Sacco RL, Di Tullio M, Homma S, Mohr JP. Detection of paradoxical cerebral using transcranial Doppler in a patient with infarct of undetermined cause. *Cerebrovasc Dis*, 3:116-9, 1993.
36. Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, Hashimoto M, Pollak J, Henderson K, Ma TY-Z, White RI. Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurologic manifestations. *Neurology*, 55:959-64, 2000.
37. Di Tullio M, Sacco RL, Massaro A, Venketasubramanian N, Sherman D, Hoffmann M, Mohr JP, Homma S. Transcranial Doppler with contrast injection for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *International Journal of Cardiac Imaging*, 9:1-5, 1993.
38. Jauss M, Zanette E for the Consensus Conference. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis*, 10:490-6, 2000.
39. Jauss M, Kaps M, Keberle M, Haberbosch W, Dorndorf W. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale. *Stroke*, 25:1265-7, 1994.
40. Droste DW, Reisener M, Kemény V, Dittrich R, Schulte-Altdorneburg G, Stypmann J, Wichter T, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: reproducibility, comparison of 2 agents, and distribution of microemboli. *Stroke*, 30:1014-8, 1999.
41. Droste DW, Kriete J-U, Stypmann J, Castrucci M, Wichter T, Tietje R, Weltermann B, Young P, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke*, 30:1827-32, 1999.
42. Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, Bassaganyas J, Molins A, Dávalos A. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke. A case-control study. *Stroke*, 29:1322-8, 1998.
43. Devuyt G, Despland PA, Bogousslavsky J, Jeanrenaud X. Complementarity of contrast transcranial Doppler and contrast transesophageal echocardiography for the detection of patent foramen ovale in stroke patients. *Eur Neurol*, 38:21-5, 1997.
44. Hamann GF, Schätzer-Klotz D, Fröhlig G, Strittmatter M, Jost V, Berg G, Stopp M, Schimrigk K, Schieffer H. Femoral injection of echo contrast medium may increase the sensitivity of testing for a patent foramen ovale. *Neurology*, 50:1423-8, 1998.
45. Droste DW, Silling K, Stypmann J, Grude M, Kemény V, Wichter T, Kühne K, Ringelstein EB. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. Time window and threshold in microbubble numbers. *Stroke*, 31:1640-5, 2000.
46. Klötzsch C, Janben G, Berlit P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale: experiences with 111 patients. *Neurology*, 44:1603-6, 1994.
47. Horner S, Ni XS, Weihs W, Harb S, Augustin M, Duft M, Niederkorn K. Simultaneous bilateral contrast transcranial Doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts. *J Neurol Sci*, 150:49-57, 1997.
48. Sturzenegger M, Mattle HP, Rivoir A, Baumgartner RW. Ultrasound findings in carotid artery dissection: analysis of 43 patients. *Neurology*, 45:691-8, 1995.
49. Srinivasan J, Newell DW, Sturzenegger M, Mayberg MR, Winn HR. Transcranial Doppler in the evaluation of internal artery dissection. *Stroke*, 27:1226-30, 1996.
50. Sturzenegger M, Mattle HP, Rivoir A, Rihs F, Schmid C. Ultrasound findings in spontaneous extracranial vertebral artery dissection. *Stroke*, 24:1910-21, 1993.
51. Muttaqin Z, Ohba S, Arita K, Nakahara T, Pant B, Uozumi T, Kuwabara S, Oki S, Kurisu K, Yano T. Cerebral circulation in moyamoya disease: a clinical study using transcranial Doppler sonography. *Surg Neurol*, 40:306-13, 1993.
52. Cantú C, Pineda C, Barinagarrementeria F, Salgado P, Gurza A, de Pablo P, Espinosa R, Martínez-Lavín M. Noninvasive cerebrovascular assessment of Takayasu arteritis. *Stroke*, 31:2197-202, 2000.
53. Müller M, Merkelbach S, Huss GP, Schimrigk K. Clinical relevance and frequency of transient stenoses of the middle and anterior cerebral arteries in bacterial meningitis. *Stroke*, 26:1399-403, 1995.
54. Brilla R, Nabavi DG, Schulte-Altdorneburg G, Kemény V, Reichelt D, Evers S, Schiemann U, Husstedt I-W. Cerebral vasculopathy in HIV infection revealed by transcranial Doppler. A pilot study. *Stroke*, 30:811-3, 1999.
55. Cantú C, Villareal J, Soto JL, Barinagarrementeria F. Cerebral cysticercotic Arteritis: detection and follow-up by transcranial Doppler. *Cerebrovasc Dis*, 8:2-7, 1998.
56. Mohr JP. Sickle cell anemia, stroke and transcranial Doppler studies. *N Engl J Med*, 326:637-8, 1992.
57. Adams R, McKie V, Nichols F, Carl E, Zhang D-L, McKie K, Figueroa R, Litaker M, Thompson W, Hess D. The use of transcranial ultrasonography to predict stroke in sickle cell disease. *N Engl J Med*, 326:605-10, 1992.
58. Adams RJ, McKie VC, Hsu L, Files B, Vichinsky E, Pegelow C, Abboud M, Gallagher D, Kutlar A, Nichols FT, Bonds DR, Brambilla D. Prevention of a first stroke by transfusions in children with sickle cell anemia and abnormal results on transcranial Doppler ultrasonography. *N Engl J Med*, 339:5-11, 1998.
59. Kodaka R, Itagaki Y, Matsumoto M, Nagai T, Okada S. A transcranial Doppler ultrasonography study of cerebrovascular CO₂ reactivity in mitochondrial encephalomyopathy. *Stroke*, 27:1350-3, 1996.
60. Molnár MJ, Valikovics A, Molnár S, Trón L, Diószeghy P, Mechler F, Gulyás B. Cerebral blood flow and glucose metabolism in mitochondrial disorders. *Neurology*, 55:544-8, 2000.

61. Alexandrov AV, Demchuck AM, Wein TH, Grotta JC. Yield of transcranial Doppler in acute cerebral ischemia. *Stroke*, 30:1604-9, 1999.
62. Alexandrov AV, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC. Deterioration following spontaneous improvement. Sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia. *Stroke*, 31:915-9, 2000.
63. Christou I, Alexandrov AV, Burgin S, Wojner AW, Felberg RA, Malkoff M, Grotta JC. Timing of recanalization after tissue plasminogen activator therapy determined by transcranial Doppler correlates with clinical recovery from ischemic stroke. *Stroke*, 31:1812-6, 2000.
64. Alexandrov AV, Bladin CF, Norris JW. Intracranial blood flow velocities in acute ischemic stroke. *Stroke*, 25:1378-83, 1994.
65. Wiesmann M, Seidel G. Ultrasound perfusion imaging of the human brain. *Stroke*, 31:2421-5, 2000.
66. Alexandrov AV, Demchuk AM, Felberg RA, Christou I, Barber PA, Burgin WS, Malkoff M, Wojner AW, Grotta JC. High rate of complete recanalization and dramatic clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial Doppler monitoring. *Stroke*, 31:610-4, 2000.
67. Grosset DG, Georgiadis D, Abdullah I, Bone I, Lees KR. Doppler emboli signals vary according to stroke subtype. *Stroke*, 25:382-4, 1994.
68. Sliwka U, Lingnau A, Stohlmann W-D, Schmidt P, Mull M, Diehl RR, Noth J. Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke. A prospective study. *Stroke*, 28:358-63, 1997.
69. Del Sette M, Angeli S, Stara I, Finocchi C, Gandolfo C. Microembolic signals with serial transcranial Doppler monitoring in acute focal ischemic deficit. A local phenomenon? *Stroke*, 28:1311-3, 1997.
70. Koennecke H-C, Mast H, Trocio Jr SH, Sacco RL, Ma W, Mohr JP, Thompson JLP. Frequency and determinants of microembolic signals on transcranial Doppler in unselected patients with acute carotid territory ischemia. A prospective study. *Cerebrovasc Dis*, 8:107-12, 1998.
71. Kaposzta Z, Young E, Bath PMW, Markus HS. Clinical application of asymptomatic embolic signal detection in acute stroke. A prospective study. *Stroke*, 30:1814-8, 1999.
72. Lund C, Rygh J, Stensrd B, Sandset PM, Brucher R, Russell D. Cerebral microembolus detection in an unselected acute ischemic stroke population. *Cerebrovasc Dis*, 10:403-8, 2000.
73. Serena J, Segura T, Castellanos M, Dávalos A. Microembolic signal monitoring in hemispheric acute ischaemic stroke: a prospective study. *Cerebrovasc Dis*, 10:278-82, 2000.
74. Droste DW, Ritter M, Kemény V, Schulte-Altendorneburg G, Ringelstein EB. Microembolus detections at follow-up in 19 patients with acute stroke. Correlation with stroke etiology and antithrombotic treatment. *Cerebrovasc Dis*, 10:272-7, 2000.
75. Daffertshofer M, Ries S, Schminke U, Hennerici M. High-intensity transient signals in patients with cerebral ischemia. *Stroke*, 27:1844-9, 1996.
76. Goertler M, Baeumer M, Kross R, Blaser T, Lutze G, Jost S, Wallesch C-W. Rapid decline of cerebral microemboli of arterial origin after intravenous acetylsalicylic acid. *Stroke*, 30:66-9, 1999.

Endereço para correspondência:

Disciplina de Neurologia
Escola Paulista de Medicina
Rua Botucatu, 740
CEP 04023-900 – São Paulo, SP