UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

RODRIGO TAVARES BRISSON

Associação entre características tomográficas do osso temporal e a qualidade da janela transtemporal com o ultrassom transcraniano colorido em pacientes com AVC e AIT: estudo observacional analítico.

Ribeirão Preto – SP

2018

RODRIGO TAVARES BRISSON

Associação entre características tomográficas do osso temporal e a qualidade da janela transtemporal com o ultrassom transcraniano colorido em pacientes com AVC e AIT: estudo observacional analítico.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Medicina - Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Octávio Marques Pontes Neto

Ribeirão Preto – SP

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Brisson, Rodrigo Tavares

Associação entre características tomográficas do osso temporal e a qualidade da janela transtemporal com o ultrassom transcraniano colorido em pacientes com AVC e AIT: estudo observacional analítico.

74 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia.

Orientador: Octávio Marques Pontes Neto.

1.Ultrassonografia Doppler transcraniano. 2. Neurosonografia.
3.Ultrassom. 4.Janela transtemporal. 5. Acidente Vascular Cerebral.

Nome: BRISSON, Rodrigo Tavares

Título: Associação entre características tomográficas do osso temporal e a qualidade da janela transtemporal com o ultrassom transcraniano colorido em pacientes com AVC e AIT: estudo observacional analítico.

Dissertação apresentada a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Aos Meus Pais e irmãos, com amor, admiração e gratidão. Pelo amor incondicional e paciência em suportar a distância me apoiando e estimulando durante todas as etapas de elaboração deste trabalho e em todas as etapas da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Até aqui, contei com a disponibilidade, apoio e colaboração de um grupo de pessoas, que se tornaram meus amigos. Para eles o meu reconhecimento, sobretudo por me incentivarem a ultrapassar grandes desafios, nesta fase da minha vida, particularmente difícil pela alta carga de trabalho, de estudos e da distancia física da família.

Manifesto a minha gratidão ao Prof. Dr. Octávio Marques Pontes Neto, orientador desta dissertação, pela sua simpatia desde o nosso primeiro encontro, pelas críticas e conselhos, mas, sobretudo pelo estímulo e ajuda na concretização deste projeto.

Agradeço em particular a todos os professores e médicos que lecionaram a parte curricular deste mestrado, cujos ensinamentos me permitiram conduzir este trabalho, proporcionando-me experiências profissionais muito significativas.

Quero também agradecer a todos os colegas Fellows e Residentes que colaboraram de alguma forma para a construção deste trabalho e que me dispensaram algum do seu tempo. A todos eles sou grato!

Agradeço a minha família, aos meus amigos e aos meus pacientes, que me fazem acreditar todos os dias que vale a pena estudar, que vale a pena ser Médico, que vale a pena, portanto, continuar investindo nesta árdua tarefa sempre mais e melhor! Vocês constituem a razão de ser e o fim de tudo!

A todos, muito obrigado.

“ Determinação, coragem e autoconfiança são fatores decisivos para o sucesso. Não importa quais sejam os obstáculos e as dificuldades. Se estamos possuídos de uma inabalável determinação, conseguimos superá-los. Independentemente das circunstâncias, devemos ser sempre humildes, recatados e despidos de orgulho. ”

- Dalai Lama

RESUMO

BRISSON, R. T. **Associação entre características tomográficas do osso temporal e a qualidade da janela transtemporal com o ultrassom transcraniano colorido em pacientes com AVC e AIT: estudo observacional analítico.** 2018. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Neurologia e Neurociências da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Introdução: O ultrassom transcraniano colorido (UTCC) é uma técnica ultrassonográfica que incorpora a imagem do parênquima cerebral à avaliação do fluxo sanguíneo dos vasos do polígono de Willis. Uma de suas maiores limitações é a necessidade de uma janela transtemporal adequada para insonação transcraniana, o que está ausente em cerca de 5-44% dos pacientes. A hiperostose da escama temporal tem sido fortemente associada a falência de janela transtemporal. Objetivamos neste estudo observacional analítico, avaliar a relação entre a qualidade da janela transtemporal determinada com o UTCC e as características do osso temporal determinada com a tomografia computadorizada de crânio (TC). **Materiais e métodos:** Trata-se de estudo retrospectivo, analítico, observacional com avaliação de registros médicos onde foram incluídos para análise um total de 187 pacientes com acidente vascular cerebral ou AIT admitidos na Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto entre Julho de 2014 e Janeiro de 2015 que realizaram UTCC e TC de acordo com o protocolo institucional. Classificamos a qualidade das janelas dos pacientes com um escore validado em nosso serviço. A análise da espessura e densidade do osso temporal nos exames de TC foi realizada de forma cega para os demais dados clínicos e ultrassonográficos. **Resultados:** Ausência de Janela temporal bilateral foi encontrada em 21,93% dos pacientes da amostra e destes pacientes (78,05%) foram do sexo feminino $p\text{ value} < 0,0001$. A média de idade dos pacientes com presença de Janela temporal foi de $59,9 \pm 13,9$ anos e as medias de idade dos pacientes sem janela temporal foi de $70,5 \pm 12,7$ anos com $p\text{ value} < 0,001$. A área sob a curva ROC para acurácia diagnóstica na detecção de ausência de janela a partir da espessura da escama temporal foi de 0,8232 (0,7504; 0,896) e para o ponto de corte de espessura da escama temporal na ROI de 2,23mm encontramos uma sensibilidade de 0,878 e especificidade de 0,537; Em uma regressão logística univariada, obtivemos que para cada 1 mm de aumento na espessura do osso temporal, obtivemos Odds Ratio (OR) de 4,16 em não se obter janela transtemporal pelo UTCC. Em uma regressão logística multivariada, a espessura da escama temporal em mm (OR : 3,04; IC95%: 1,73-5,35; p : 0,001) idade (OR de 1,07; IC95%: 1,03-1,11; p : 0,003) sexo feminino (OR: 5,99 IC95%:2,09-17,15; p : 0,009) se associaram com ausência da janela transtemporal e a presença de pneumatização óssea na escama do osso temporal (OR: 7,90; IC95%: 1,94-32,04; p : 0,003) se associou com presença da janela transtemporal. **Discussão e conclusão:** Em concordância com estudos prévios de DTC, os resultados encontrados com a técnica de UTCC sugerem que mulheres idosas possuem maior espessura da escama temporal e por consequência maior taxa de falência de janela transtemporal. Maior espessura do osso temporal e presença de pneumatização do osso temporal são fatores independentes que aumentam a chance de falência de janela transtemporal. A partir da espessura do osso temporal é possível prever a falência de janela transtemporal e assim identificar pacientes elegíveis para a realização do UTCC ou DTC.

Palavras-chave: 1.Ultrassonografia Doppler transcraniana. 2. Neurosonografia. 3.Ultrassom. 4.Janela transtemporal. 5. Acidente Vascular Cerebral.

ABSTRASCT

BRISSON, R. T. **Association between tomographic characteristics of the temporal bone and transtemporal window quality with transcranial color Doppler ultrasound in patients with stroke or transient ischemic attack: analytical and observational study.** 2018. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Neurologia e Neurociências da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

Introduction: Transcranial color Doppler ultrasound (TCDU) is an ultrasonographic technique that incorporates the image of the cerebral parenchyma to evaluate blood flow in the vessels of the Willis polygon. One of its major limitations is the need for a transtemporal window suitable for transcranial insonation, which is absent in about 5-44% of patients. Hyperostosis of the temporal scale has been strongly associated with transtemporal window failure. In this analytical observational study, we aimed to evaluate the association between the quality of the transtemporal window determined with the TCDU and the characteristics of the temporal bone determined by cranial computed tomography (CT). **Materials and methods:** This was a retrospective, analytical, observational study with evaluation of medical records where a total of 187 patients with stroke or TIA admitted to the Emergency Unit of the Hospital das Clínicas of the Medical School of Ribeirão Preto between July 2014 and January 2015 who underwent TCDU and CT according to the institutional protocol. We rated the quality of patients' windows with a score validated at our service. Analysis of temporal bone thickness and density on CT scans was performed blindly for other clinical and ultrasonographic data. **Results:** Absence of bilateral temporal window was found in 21.93% of the patients in the sample and of these patients 78.05% were female p value <0.0001 . The mean age of the patients with presence of temporal window was 59.9 ± 13.9 years and the mean age of patients without temporal window was 70.5 ± 12.7 years with p value <0.001 . The area under the ROC curve for diagnostic accuracy in the detection of window absence, from the thickness of the temporal bone, was 0.8232 IC 95% (0.7504; 0.896) and for the cut-off point of the temporal scale thickness at ROI of 2.23mm we found a sensitivity of 0.878 and Specificity of 0.537; In a univariate logistic regression, we found that for each 1 mm of increase in temporal bone thickness, there was an odds ratio (OR) of 4.16 of not being able to obtain a transtemporal window by the TCDU. In a univariate logistic regression, we found that for each 1 mm increase in thickness of the temporal bone, obtained odds ratio (OR) of 4.16 to not obtain transtemporal window by the TCDU. In a multivariate logistic regression, the thickness in mm of the temporal scale (OR: 3.04; 95% CI: 1.73 to 5.35; p : 0.001), age (OR 1.07; 95% CI: 1.03 to 1.11, p : 0.003), being female (OR 5.99 95% CI: 2.09 to 17.15, P : 0.009) were associated with the absence of the transtemporal window, and the presence of bone pneumatized scale in the temporal region (OR: 7.90; 95% CI: 1.94 to 32.04, P : 0.003) was associated with the absence of the transtemporal window. **Discussion and conclusion:** In agreement with previous TCD studies, we have found that older women have a greater thickness of temporal scales and, consequently, a higher rate of transtemporal window failure on TCDU. From temporal bone thickness it is possible to predict transtemporal window failure and therefore to predict those patients with acute stroke that are suitable for UTCC or TCD exams.

Key words: 1. Transcranial Doppler ultrasonography. 2. Neurosonography. 3. Ultrasound. 4. Transtemporal window. 5. Stroke.

Lista de Figuras

Figura 1 – Escala de Unidade Hounsfield

Figura 2- Região de Interesse (ROI)

Figura 3 - Visão geral do programa KPACS lite

Figura 4 – Estruturas a serem avaliadas para classificação da Janela transtemporal com o UTCC no modo B.

Figura 5- a. e b. Exemplos de classificação de Qualidade da Janela transtemporal (QJT)

Figura 6 – Sinal da ACM no UTCC no modo color

Figura 7 – Índice de concordância inter-examinador para espessura do osso temporal

Figura 8 – Índice de concordância inter-examinador para densidade do osso temporal

Figura 9 – a. Presença de pneumatização do osso temporal e; b. Osso temporal normal

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características epidemiológicas dos pacientes da amostra

Tabela 2- Características clínicas e radiológicas de acordo com presença ou ausência de janela

Tabela 3- Diferença de espessura do osso temporal entre as categorias de Qualidade de Janela Transtemporal

Tabela 4- Distribuição dos pacientes com pneumatização do osso temporal em relação as categorias de Qualidade de Janela

Tabela 5- Regressão logística univariada para prever a Odds Ratio de falência de janela transtemporal

Tabela 6- Regressão logística multivariada para prever a Odds Ratio de falência de janela transtemporal

Tabela 7- Média de espessura e idade entre homens e mulheres com e sem janela transtemporal

Tabela 8- Qui-quadrado considerando gênero em relação a presença e ausência de janela transtemporal controlado pela raça

Tabela 9- Taxa de detecção da ACM por sexo – Teste qui quadrado para comparar homens e mulheres com menos de 60 anos e homens e mulheres com mais de 60 anos no geral e controlando pela raça comparando homens e mulheres negros com mais de 60 anos;

Tabela 10- Médias de idade das amostras e porcentagem de falência das janelas transtemporais em diversos estudos

Tabela 11- Médias de espessura do osso temporal em diversos estudos comparando os pacientes com e sem janela

Tabela 12- Comparação de regressões múltiplas de diversos estudos considerando idade, sexo e espessura do osso temporal

Tabela 13- Taxa de detecção da ACM (M1) em pacientes acima de 60 anos em diversos estudos

Gráfico 1- Curva ROC da acurácia da capacidade de a densidade do osso temporal em determinar a presença ou ausência de janela

Gráfico 2- Curva ROC da acurácia da capacidade de a espessura do osso temporal em determinar ausência ou presença de janela.

Gráfico 3- Curva de sensibilidade para o melhor ponto de corte da espessura do osso temporal em prever falência de janela transtemporal.

Abreviaturas

DTC – Doppler transcraniano

AVC – Acidente vascular cerebral

AVCi – Acidente vascular cerebral isquêmico

AIT – Ataque isquêmico transitório

UTCC – Ultrassom transcraniano colorido

TC – Tomografia computadorizada de crânio

ROI – Região de Interesse

HU – Unidade Hounsfield

OR – Razão de chances – Odds Ratio

ACM – Artéria cerebral média

ACA – Artéria cerebral anterior

ACP – Artéria cerebral posterior

ACI – Artéria carótida interna

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

DM – Diabetes tipo 2

QJT – Qualidade da Janela Transtemporal

ÍNDICE

1 – Introdução e Justificativa	15
2 – Objetivos	28
3 – Materiais e Métodos	29
4 – Forma de Análise dos Resultados	36
5 – Considerações éticas	38
6 – Financiamento do projeto	39
7 – Resultados	39
8- Discussão	49
9- Conclusão	61
10 – Apêndices	62
1. – Qualidade da Janela Transtemporal (ESCORE)	62
2. – Aprovação do comitê de ética	66
11 – Bibliografia	67

1 - INTRODUÇÃO

1.1 - Breve histórico

O efeito Doppler, descrito por Christian Andreas Doppler em 1842, teve sua aplicação basicamente em estudos de astronomia até o final do século XIX (Maulik & Doppler 1898). O uso técnico do ultrassom com Doppler, iniciado a partir do século XX, tem sua história marcada durante a II Guerra Mundial. Este recurso era utilizado pelos americanos para localizar submarinos Alemães (Khati et al. 2003; Maulik & Doppler 1898).

Somente em 1955, Satomura e colaboradores publicaram o primeiro trabalho descrevendo as aplicações do ultrassom como método de visualização de imagem em medicina (Satomura 1957). Mais tarde, em 1979, Nornes e colaboradores descreveram a utilização do efeito Doppler para estudar a hemodinâmica encefálica durante uma neurocirurgia (Nornes, H; Grip, A; Wikeby 1979). Somente a partir de 1982, com o trabalho de Aaslid e colaboradores, o efeito Doppler foi utilizado para avaliação da hemodinâmica encefálica de um paciente através do crânio intacto (Aaslid et al. 1982). Desde então, o uso do efeito Doppler do exame de ultrassom (ou simplesmente, o exame de Doppler), passou a ganhar diversas aplicações em doenças cerebrovasculares.

1.2- Propriedades físicas do ultrassom

O Doppler transcraniano (DTC) é uma técnica, descrita inicialmente por Aaslid e colaboradores em 1982, que permite a avaliação das velocidades de fluxo sanguíneo dos vasos do polígono de Willis. Atualmente, o DTC é amplamente utilizado para avaliação de diversas enfermidades neurológicas, tais como vasoespasma cerebral, vasorreatividade cerebral, acidente vascular cerebral (AVC) agudo, anemia falciforme, dentre outras. Mais recentemente o Ultrassom Transcraniano Colorido (UTCC) tem ampliado estas indicações por incorporar técnicas de imagem do parênquima cerebral e do conteúdo intracraniano, além da obtenção de dados hemodinâmicos do polígono de Willis.

O DTC se utiliza das ondas ultrassônicas e suas propriedades para obtenção de informações sobre fluxo e, no caso do UTCC, da anatomia dos vasos do polígono de Willis. O ultrassom, por ser uma onda mecânica, necessita de um meio para se propagar. As ondas ultrassônicas são transmitidas aos tecidos humanos a partir de transdutores através de deformação física da superfície dos tecidos (Shriki 2014). Estas ondas variam em amplitude, frequência e velocidade de propagação e quanto mais sólido o meio, mais rapidamente as ondas se propagam. Contudo, ao mudarem de um meio para outro (passarem através de tecidos com diferentes densidades), essas ondas sofrem atenuação. Atenuação consiste tanto no processo de reflexão da onda em contato com um meio refletivo quanto pela refração e absorção/transdução da onda em outra forma de energia, como o calor (Shriki 2014). Todos esses processos são importantes para se compreender os princípios de formação de imagem em Neurosonologia, bem como as dificuldades para o sucesso da insonação. Assim, a formação de imagem adequada depende da capacidade das ondas ultrassônicas atravessarem o meio, refletirem em tempos e intensidades diferentes e retornarem para serem detectadas pelo transdutor que a gerou. O efeito Doppler, que informa sobre a velocidade de elementos insonados por ultrassom a partir da diferença da frequência de onda emitida e a captada, permite ainda ao exame de ultrassom fornecer dados hemodinâmicos do paciente em tempo real.

O transdutor utilizado para insonação através do crânio deve ter frequência de emissão de aproximadamente 2MHz, já que frequências mais elevadas não atravessam a calota craniana e frequências menores não fornecem imagens com nitidez adequada para avaliação (Naqvi et al. 2013). Cerca de 1% do tempo, o transdutor emite sons e em 99% do tempo, o transdutor recebe as ondas refletidas (AUGUSTO & PACHALY 2000). Dependendo do modo operante, o transdutor envia informações que são decodificadas em um monitor em informações úteis para determinada avaliação. Existem três modos básicos de disposição dos ecos no exame de ultrassom transcraniano: Modo A, B e M. O modo A, o mais primitivo e mais simples dos modos, pouco utilizado em Neurosonologia, baseia-se na utilização das amplitudes de retorno dos ecos, fornecendo imagem unidimensional. O modo B, muito utilizado em Neurosonologia nos tempos atuais, é o modo onde as ondas refletidas (ecos) são captadas pelo transdutor e representadas como

pontos no monitor em uma escala de cinza correspondente a profundidade de cada onda refletida, fornecendo imagem em duas dimensões. Por fim, o modo M é capaz de registrar movimento de estruturas em determinada direção ao longo de um eixo (AUGUSTO & PACHALY 2000; Newman & Rozycki 1998).

Além das características adequadas da sonda, fornecendo uma onda de qualidade apropriada, outra variável importante que influencia grandemente na qualidade da obtenção de espectro de onda e de imagem pelo DTC e pelo UTCC, são as características do osso temporal, que serão discutidas nos capítulos seguintes.

1.3- Exame transcraniano pela janela temporal

Uma das maiores limitações do uso do DTC e do UTCC é a necessidade de uma janela transtemporal adequada, *ie.*, a presença de uma área do crânio temporal que permita a penetração e retorno das ondas de ultrassom suficientes para gerar imagens de boa qualidade. A literatura clássica cita que a ausência de janela transtemporal adequada ocorre em cerca de 10–20% dos casos e impede que se diferencie, por exemplo, a obstrução aguda de uma artéria do fluxo normal desta em pacientes com janela inadequada pelo DTC (Marinoni et al. 1997; Bartels 2012).

Os primeiros estudos realizados por White e colaboradores em 1967, analisaram as características da atenuação do DTC convencional pelo osso temporal de cadáveres. White já havia notado que a calota craniana atenua a maior parte das ondas ultrassônicas devido às características de não homogeneidade e espessura da estrutura óssea do osso temporal (White et al. 1967). White seguiu seus estudos sobre as propriedades da estrutura óssea craniana e suas características acústicas, e em 1978, descreveu as características do osso temporal que influenciam diretamente a qualidade da insonação pelo DTC, e concluiu que a maior parte da atenuação das ondas ultrassônicas no DTC é por difusão das ondas sonoras causadas pela parte esponjosa do osso temporal o que determinaria a qualidade da janela transtemporal, ou seja, presença ou ausência de janela transtemporal (White et al. 1978). Diversos estudos nos anos seguintes tentaram correlacionar a qualidade da imagem através da janela temporal pelo DTC com as características do osso temporal, avaliados pela tomografia ou outros métodos

(Kollár et al. 2004; Kwon et al. 2006; Wijnhoud et al. 2008; Clement & Hynynen 2002). Alguns trabalhos já concluíram que a densidade e/ou a espessura do osso temporal aferidos pela TC têm boa acurácia para determinar falência da janela transtemporal pelo DTC convencional (Kwon et al. 2006; Kollár et al. 2004; Wijnhoud et al. 2008; Brunser et al. 2012; Del Brutto et al. 2016). Contudo, não encontramos em nossa base de dados de pesquisa (PubMed-MEDLINE) estudos sobre a qualidade da janela transtemporal no exame de UTCC e as características do osso temporal pela TC de crânio. Além disso, até o momento, não houve uma tentativa de categorizar quantitativamente a qualidade da janela transtemporal pelo UTCC, de modo a refletir as características do osso temporal.

1.4- DTC versus UTCC

Até a realização deste estudo, os trabalhos publicados na base de dados do MEDLINE que compararam a espessura do osso temporal com a qualidade da janela pelo ultrassom transcraniano utilizaram o DTC. Como fator contribuinte para a literatura, utilizamos o UTCC ao invés do DTC neste estudo para comparar com dados da TC de crânio, visto que não há diferença estatisticamente significativa na acurácia diagnóstica entre o DTC e o UTCC, ou seja, ambos os métodos são equivalentes segundo a literatura (Krejza et al. 2007). Krejza J et al (2007), comparou o sucesso de insonação entre os métodos do DTC e o UTCC, em uma amostra de 90 pacientes, com médias de idade de $51 \pm 11,7$ anos, multiétnica. Neste estudo, janela adequada foi definida como a presença de sinal da artéria cerebral media e posterior, e/ou a. cerebrais anteriores. A comparação entre os métodos não teve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$). Os autores concluíram assim que não houve diferença no sucesso de insonação de vasos intracranianos através da janela transtemporal entre o DTC e o UTCC.

Além disso, o UTCC fornece informações adicionais em relação a qualidade da janela transtemporal, com imagens coloridas anatômicas do polígono de Willis, muito além apenas dos dados de fluxo pelas ondas espectrais do DTC. Hoksbergen AWJ et al (1999), em seu estudo que comprovou o sucesso do UTCC em visualizar as artérias cerebrais basais em pacientes com doença cerebrovascular acima de 60 anos, com uma amostra de 112 pacientes, raça predominante caucasiana, média de

idade de 70 anos, mostrou que houve falência de janela transtemporal em 23% dos pacientes do sexo feminino, em comparação com apenas 1% no sexo masculino. Janela adequada foi denominada como aquela em que se consegue identificar todos os segmentos arteriais dos vasos cerebrais basais e janela ausente foi definida como a ausência de qualquer sinal de fluxo arterial no Doppler (Hoksbergen et al. 1999). Martin PJ et al, (1994) em seu estudo sobre o UTCC na identificação dos vasos cerebrais basais, com 115 voluntários, demonstrou que foi possível obter uma porcentagem de insonação de M1 de 83% em pacientes maiores que 60 anos, taxas semelhantes às encontradas em trabalhos com DTC (Martin et al. 1994; Kollár et al. 2004; Kwon et al. 2006; Wijnhoud et al. 2008).

Assim, com base nestes estudos, não há diferença estatisticamente significativa na acurácia diagnóstica entre o DTC e o UTCC, sendo assim equivalentes, com a vantagem do UTCC trazer mais informações anatômicas para avaliação dos vasos do polígono de Willis.

1.5- Características do osso temporal pela TC

A TC é um exame não invasivo e já vem sendo utilizada para acessar a qualidade óssea, como a densidade, medida em Unidades Hounsfield (HU)(Schreiber et al. 2014). Essa mensuração pode ser feita após o exame de TC sem nenhum custo ou carga adicional de radiação para o paciente.

Este exame é capaz de produzir imagens em escala de cinza e que pode ser ajustada, mudando-se as “janelas”, em aplicativos de imagem. Mudanças na “janela” faz com que se altere o contraste e a escala de cinza, tornando cada “janela” um conjunto de informações de imagem com características próprias capaz de tornar visível com mais detalhes determinados tipos de tecido. Assim, existe uma janela apropriada para avaliar diferentes tecidos: janela para cérebro, janela para partes moles, janela para osso, etc.

Em números, quanto menor o valor na escala Hounsfield (HU), mais escuro na escala de cinza, e quanto maior os valores em HU, mais claro na escala de cinza. O grau de atenuação dos raios X define a escala. Assim, quanto mais alto o grau de

atenuação do tecido, maior é seu valor na escala HU e deste modo mais claro na escala de cinza. Quanto menor o grau de atenuação do tecido, menores são os valores em HU e mais escuro se revela na escala de cinza (Holmes et al. 2008).

Em uma escala que varia de -1000 HU a +1000 HU temos os seguintes valores em HU para diferentes tecidos:

Hounsfield Scale of CT numbers.

Figura 1 – Escala de Hounsfield - Adaptado de (Holmes et al. 2008)

Como podemos observar, a densidade em HU do tecido que analisaremos (osso temporal – ROI) varia entre +400 a +1000 HU aproximadamente.

Também é possível, além da aquisição da densidade óssea, realizar medidas da espessura (mm) do osso em uma região de interesse (ROI). No estudo da janela transtemporal, esta região é definida como o local em que mais frequentemente obtêm-se o sinal dos espectros de onda dos vasos do polígono de Willis pelo DTC e pelo UTCC - região acima do arco zigomático, anterior a orelha externa e onde a escama temporal tem a menor espessura (Wijnhoud et al. 2008).

1.6- Características do osso temporal pela CT de crânio que predizem falência de Janela Transtemporal pelo DTC

A inabilidade de se obter sinal de fluxo pelo DTC pode ser tanto por oclusão ou estenose severa das artérias intracranianas bem como, variações anatômicas ou hiperostose da calota craniana na região temporal (Bruno et al. 1998).

Em estudo realizado por Kollar et al. (2004), com cadáveres, que avaliou a qualidade da imagem da janela transtemporal pelo Doppler transcraniano colorido (TCCS) e a correlação com medidas tomográficas do osso temporal concluiu que a média de espessura do osso temporal nos pacientes sem Janela (definido como janela pobre) foi de $4\text{mm} \pm 0,12$ (IC: 0,24-0,60) e a média de densidade em HU da escama temporal dos pacientes sem Janela foi de +1202 HU e dos com Janela ótima, não apenas com janela, de +1569 HU com $p = 0.001$ - considerando janela ótima versus sem janela (Kollár et al. 2004). Já Kwon et al. (2006), em seu estudo que avaliou a espessura e textura do osso temporal para prever a falência de janela transtemporal pelo DTC, homens tiveram médias de espessura do osso temporal pela TC de crânio de $2,41 \pm 0,58\text{mm}$ e mulheres $3,04 \pm 0,77\text{mm}$. Para cada mm de aumento da espessura observou-se um aumento de 17,29 a razão de chances (OR) de não se obter janela transtemporal. Nesse estudo, osso classificado como não homogêneo na TC de crânio aumentou em 6,29 vezes a OR de não se obter janela transtemporal (Kwon et al. 2006). Para Jarquin-Valdivia et al. (2004), em seu estudo que avaliou a implicação da espessura do osso temporal na insonação pelo DTC, a média de espessura do osso temporal dos pacientes com janela foi de $2,67 \pm 0,69\text{mm}$; Já os pacientes sem janela tiveram médias de espessura do osso temporal de $5,04 \pm 1,05\text{mm}$. A área sob a curva ROC foi de 0,93 para um ponto de corte de 5mm para a melhor discriminação de um paciente sem janela dos com janela (Jarquin-Valdivia et al. 2004). Wijnhoud et al (2007), em seu estudo que analisou a espessura e a densidade do osso temporal para prever a falência de janela transtemporal pelo DTC em pacientes com AIT ou AVCs menores, a média geral de espessura óssea pela TC dos pacientes estudados foi de $3,1 \pm 0,9\text{mm}$, a média de densidade foi de $1001 \pm 163\text{HU}$. A média de espessura do osso temporal nos pacientes sem janela foi de $3,8 \pm 1,1\text{mm}$ e nos pacientes com janela de $3,0 \pm 0,8\text{mm}$ $p < 0,000$. A radiodensidade da escama temporal nos pacientes com janela foi de $943 \pm 146\text{HU}$ e nos pacientes sem janela $1014 \pm 164\text{HU}$ com $p = 0,022$.

Neste estudo os autores calcularam que para cada 1mm de aumento em espessura do osso temporal pela TC na ROI, a OR foi de 3,58 para homem, e 2,42 para mulher. Para cada 100 HU de aumento na densidade óssea para homens a OR foi de 0,65 e para mulher 1,20. Para cada mm de aumento na espessura o OR foi de 2,33 para a população geral do estudo (Wijnhoud et al. 2008).

Mais recentemente, Del Brutto et al. (2016), avaliou em seu estudo a textura e a espessura do osso temporal, medidas pela TC, classificando-os como os maiores determinantes que influenciam na qualidade da insonação transtemporal pelo DTC. Neste estudo, a presença de pneumatização aberrante da escama temporal, foi encontrada em 16 pacientes (24,6%) e destes 9 (56%) apresentaram ausência de janela. As médias de espessura do osso temporal dos pacientes com janela foi de $2,7 \pm 0,9$ mm. Já dos pacientes sem janela a média de espessura foi de $4,7 \pm 1,2$ mm. A espessura do osso temporal na ROI que revelou melhor predição de falência de janela foi de 3,6mm. Os autores encontraram que para cada 1mm de aumento na espessura do osso temporal na ROI, obteve-se 2,9 a OR de não se obter janela transtemporal pelo DTC (Del Brutto et al. 2016).

Deste modo, neste breve capítulo, pudemos observar que o aumento da espessura do osso temporal, a diminuição da radiodensidade e a presença de pneumatização desta mesma região, são fatores, analisados através da TC de crânio, que predizem fortemente a falência de janela transtemporal pelo DTC.

1.7- Características epidemiológicas que predizem falência de Janela transtemporal pelo DTC e taxa de falência de janela transtemporal:

Desde o advento do DTC como método diagnóstico para avaliação da hemodinâmica encefálica, diversos estudos foram realizados com o intuito de prever quais pacientes poderiam ser ou não elegíveis para realização deste método, em função da possibilidade de ausência de janela transtemporal. Marinoni M. et al (1997) em seu estudo com janelas transtemporais inadequadas, avaliou os limites técnicos do Doppler transcraniano e descreveu a prevalência de falência de janela transtemporal em uma amostra de 624 pacientes italianos com médias de

idades de $55,2 \pm 16,1$ anos. Foi considerado janela inadequada aquela em que não se encontrou sinal da ACA, ACM, ACI e ACP. Neste estudo, falência de janela transtemporal foi detectado em 8,2% de sua amostra e a falência de janela foi observada com maior frequência em pacientes do sexo feminino (p 0,006) e com idades maiores que 65 anos p valor 0,026 (Marinoni et al. 1997). Nesta mesma linha de raciocínio, Hashimoto H et al, (1992) já havia avaliado a taxa de sucesso de insonação através da janela transtemporal de Japoneses com enfoque na idade e no sexo em uma amostra de 423 pacientes com idade variando de 25 a 93 anos. Houve sucesso de insonação em 71% dos casos, sendo que em homens o sucesso foi de 84% e nas mulheres em apenas 52%. Os autores concluíram que ser do sexo feminino e com idade mais avançada aumenta a chance de se obter uma janela transtemporal inadequada (Itoh et al. 1993). Brunser et al, (2012), em seu estudo ultrassonográfico da janela transtemporal e suas determinantes em uma população hispânica miscigenada no Chile com doenças cerebrovasculares, mostrou em sua amostra de 749 pacientes que apenas cerca de 5% não tinham janela transtemporal, concordando com estudos Europeus de Aaslid et al (1982) e Marioni et al (1997) (Brunser et al. 2012; Aaslid et al. 1982; Marinoni et al. 1997), porém, discordando de estudos como o de Itoh et al. (1993), no Japão que reportou taxa de falência de Janela Transtemporal de 22,9% e Halsey et al. (1990) Americanos-Africanos (Itoh et al. 1993; Halsey 1990). Vale lembrar que a média de idade do estudo de Brunser foi de $58,0 \pm 20,7$ anos, o que talvez explique a maior taxa de sucesso de insonação em seu estudo (Brunser et al. 2012). Neste estudo, ausência de janela transtemporal foi definida como ausência de qualquer sinal de fluxo da ACM, ACA, ACP ou ACI e subótima se alguns dos segmentos desses vasos fossem vistos e ótima se todos os segmentos destes vasos em suas respectivas faixas de profundidades fossem insonados com curva adequada com IP, pico sistólico, velocidade diastólica e média da velocidade. Brunser, estratificando pela idade pacientes com menos de 60 anos encontrou taxa de falência de janela transtemporal de 5,1%, para faixa de idade entre 60-79 taxa de falência de 29,6% e para faixa de mais de 80 anos, encontrou taxa de falência de 43%. Entre os sexos, homens com taxa de falência de 14% e mulheres com 25,4% (Brunser et al. 2012). Para Kwon et al (2006) com uma amostra de 92 pacientes com média de idade de 64 anos mostrou taxa de falência de janela transtemporal pelo DTC em 34,2% da amostra. Não houve diferença entre pacientes com e sem janela com relação a HAS, DM e doenças do coração. Tendo

sido encontrado correlação de ausência de janela em pacientes com hipercolesterolemia, considerando colesterol acima de 200 mg/dl, em relação a pacientes sem hipercolesterolemia. Foi mais comum ausência de janela em mulheres idosas e a média de idade geral dos pacientes com janela de 60,7 anos e nos sem janela de 69,5 anos. Ser do sexo feminino na análise deste estudo mostrou 1,87 a OR de não se obter janela transtemporal e hipercolesterolemia 5,47. Foi observado também que para cada ano a razão de chances de não se obter a janela foi de 1,05 (Kwon et al. 2006). Jarquin-Valdivia et al (2004), em seu estudo que avaliou a implicação da espessura do osso temporal na insonação pelo DTC, com 152 pacientes, encontrou falência de obtenção de janela bilateral em 27% da amostra (Jarquin-Valdivia et al. 2004). Del Brutto et al (2016) com uma amostra de “ameríndios” de 65 indivíduos, com uma média de idade de 74,7 $\pm$ 6,7 anos encontrou taxa de falência de 44%, mostrando que uma amostra mais velha influencia numa taxa de falência de janela transtemporal aumentada (Del Brutto et al. 2016). Itoh et al (1993), em seu estudo sobre taxa de sucesso em obter sinal da artéria cerebral média usando o DTC, com uma amostra de 597 pacientes, média de idade de 74,9 $\pm$ 7,2 anos, obteve uma taxa de falência de obtenção de janela transtemporal de 22,9%. Sua população de estudo foi predominantemente japonesa. Seu estudo revelou que mulheres acima de 70 anos tiveram taxa de falência de detecção de fluxo na ACM em 83%. O autor conclui que a taxa de detecção de presença de janela na população japonesa diminui com a idade, especialmente em mulheres (Itoh et al. 1993). Halsey et al (1990), no seu estudo com DTC na detecção de presença ou ausência de janela em uma amostra da população europeia, indivíduos com idade entre 51-99 anos encontrou taxas de falência de Janela transtemporal (detecção de fluxo de ACM), de 20% em homens brancos, 30% em mulheres brancas, 35% em homens negros e 70% em mulheres negras. Para o autor, a espessura do osso temporal foi um importante fator na dificuldade de obtenção de janela transtemporal (Halsey 1990). Yi-Pin Lin et al. (2015) em seu estudo de fatores associados com a janela transtemporal insuficiente usando o ultrassom transcraniano colorido em uma amostra de 355 pacientes de Taiwan, com media de idade de 64,5 $\pm$ 13,2 anos encontrou incidência de ausência de janela transtemporal de 28,8%. Ausência de Janela transtemporal foi definido como como incapacidade de visualizar o contorno do mesencéfalo no modo B. Janela Insuficiente como a incapacidade de visualização de menos de três vasos. Boa

Janela foi definida como a capacidade de visualização do mesencéfalo e dos três vasos ipsilaterais (ACM, ACA e ACP). Na análise deste estudo, 76% das mulheres tiveram janela insuficiente ou ausente. A média de idade dos pacientes sem Janela foi de $71 \pm 9,6$ anos e a média de idade dos com Janela foi de $62 \pm 13,7$ anos – $p < 0.001$ (Lin et al. 2015). Conclui-se neste estudo que a população Taiwanesa tem taxa de falência de janela transtemporal maior que os caucasianos e que a idade e sexo feminino estão fortemente associados a falência de janela transtemporal. Bazan et al, (2015) em seu estudo que avaliou a Janela transtemporal com o Doppler transcraniano em uma população multiétnica no Brasil, com uma amostra de 262 pacientes e média de idade de 66 anos, 77% brancos e 23% africanos ou asiáticos, revelou em sua análise ausência de Janela em 20% da população estudada. Em todos os casos houve ausência de janela bilateral. Em uma regressão logística a OR de ter janela sendo homem é 7 em relação às mulheres. Para cada ano adicional, observou-se na análise que houve aumento da OR de ter janela em 0,94. E os autores também encontraram que ausência de janela transtemporal foi mais frequente em negros do que em não negros (Bazan et al. 2015). Wijnhoud et al (2007), com uma amostra de 182 pacientes, com média de idade de $61,2 \pm 14,2$ anos, encontrou uma taxa de falência de janela de 18%. A média de idade dos pacientes com janela foi de $58,8 \pm 13,9$ anos e dos pacientes sem janela foi de $72,4 \pm 9,3$ anos. Não foi encontrado falência de Janela nos pacientes com idade abaixo de 50 anos. A Falência foi maior em mulheres 67% versus 34%. Para cada dez anos acima de 50 anos, a OR para homem foi de 1,71 e para mulher de 4,08. No geral, para cada 10 anos cima de 50 anos a OR para ausência de janela foi de 2,58, ser do sexo feminino a OR foi de 5,94. A área sob a curva ROC incluindo idade, sexo e espessura do osso temporal foi de 0,88 (Wijnhoud et al. 2008).

Deste modo, com os resultados provenientes dos estudos realizados na literatura até o momento, mulheres idosas tem maior probabilidade de não apresentarem janela transtemporal adequada. Observamos também que quanto maior a idade média da amostra, maior a taxa de falência de janela transtemporal. Comorbidades como HAS e DM não mostraram correlação com ausência de janela, porém dislipidemia (hipercolesterolemia) mostrou-se como fator ligado a ausência de janela apenas em um estudo (Kwon et al. 2006).

1.8- O exame de DTC e UTCC na determinação da qualidade da janela transtemporal

A Qualidade da Janela Transtemporal (QJT) ainda é mal definida na literatura, ou seja, não há consenso entre autores. Marinoni M et al (1997), definiu em seu trabalho como janela inadequada, pelo DTC, aquela que não foi capaz de ser encontrado sinal da ACA, ACM, ACI e ACP (Marinoni et al. 1997). Já Brunser et al (2012), define ausência de janela transtemporal, também pelo DTC, como ausência de qualquer sinal de fluxo da ACM, ACA, ACP ou ACI, e definiu também como janela subótima se alguns dos segmentos desses vasos fossem vistos e ótima se todos os segmentos destes vasos em suas respectivas faixas de profundidades fossem insonados com curva adequada com IP, pico sistólico, velocidade diastólica e média da velocidade detectáveis (Brunser et al. 2012). Em estudo mais recente, que avaliou a definição de Janela com o UTCC, Yi-Pin Lin et al (2015) definiu ausência de Janela transtemporal como incapacidade de visualizar o contorno do mesencéfalo no modo B. Neste estudo, janela insuficiente foi definido como a incapacidade de visualização de menos de três vasos. Janela boa foi definida como a capacidade de visualização do mesencéfalo e dos três vasos ipsilaterais (ACM, ACA e ACP) no modo B (Lin et al. 2015). Deste modo, observamos que cada trabalho define janela e qualidade de janela transtemporal com parâmetros próprios. Assim, torna-se difícil a comunicação entre autores, a comparação e reprodução de experimentos, no que diz respeito a um padrão único, ou próximo disso, de avaliação da QJT nos trabalhos em Neurosonologia.

Definimos, neste trabalho, a Qualidade da Janela Transtemporal (QJT) pelo UTCC como a capacidade de visualização de estruturas intracranianas importantes como referencial anatômico e dos principais ramos arteriais do polígono de Willis. A melhor ferramenta para graduação da QJT em exames de UTCC ainda não está estabelecida na literatura. No nosso Laboratório de Neurosonologia, propomos a utilização de um escore, cujos valores variam de 0-9 ou 0-12 (dependendo do desfecho desejado), que avalia a qualidade de sinal da Asa do Osso Esfenóide Ipsilateral, Osso Temporal Contralateral e Mesencéfalo pelo modo B e sinal da ACM

pelo modo M (apêndice 1, dados não publicados). A confecção do escore bem como sua interpretação será discutida adiante neste texto na seção “ metodologia”.

Não encontramos na nossa base de pesquisas (MEDLINE) até o momento da confecção deste trabalho, comparação entre características tomográficas do osso temporal e a predição de falência de janela transtemporal com o UTCC, bem como uma classificação de qualidade da janela transtemporal por categorias (levando em consideração estruturas anatômicas visualizadas pelo UTCC além do sinal da ACM) associadas a características do osso temporal (espessura e densidade);

É nesse contexto de utilização crescente do UTCC, que tem a vantagem de ser um exame de baixo custo e não invasivo em relação a outros exames para avaliação e monitorização de diversas patologias vasculares intracranianas, que interrogamos a capacidade da TC, na quase totalidade dos casos realizadas antes do UTCC, em fornecer dados a respeito da espessura e da densidade do osso temporal e a partir destes dados predizer a presença ou ausência de janela transtemporal e a qualidade da janela definida pelo UTCC.

2- OBJETIVO PRIMÁRIO

1 – Determinar a associação entre a espessura e densidade do osso temporal na TC e presença de janela transtemporal avaliada pelo UTCC.

2.1- OBJETIVO SECUNDÁRIO

1 – Determinar a associação entre a espessura e densidade do osso temporal na TC e a qualidade da janela transtemporal avaliada pelo UTCC.

2 - Avaliar a associação entre características tomográficas do osso temporal pela TC e características epidemiológicas e clínicas dos pacientes avaliados.

3- MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo, analítico, observacional com avaliação de registros médicos onde foram incluídos para análise, após os critérios de inclusão e exclusão, um total de 187 pacientes com acidente vascular cerebral admitidos na Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto entre Junho de 2014 e Fevereiro de 2015 que realizaram UTCC e TC de acordo com o protocolo institucional. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto sobre o CAAE: 32115414.0.0000.5440. Foram inicialmente avaliados retrospectivamente a TC de 200 pacientes adultos, que em estudo prospectivo anterior de nosso laboratório, ainda em fase de conclusão, realizou-se estudo ultrassonográfico pelo UTCC para avaliar a qualidade da janela transtemporal. Todos os pacientes realizaram o UTCC e a TC para investigação diagnóstica de acidente vascular cerebral isquêmico no período de Julho de 2014 a Janeiro de 2015. A avaliação da TC foi realizada por avaliador diferente do avaliador do UTCC. Os investigadores foram cegos entre si e em relação aos resultados dos demais métodos de avaliação no período de coleta de dados.

3.1- Critérios de inclusão:

- ✓ Pacientes com idade acima de 18 anos;

- ✓ Ter realizado TC e UTCC no processo de investigação diagnóstica de doenças cerebrovasculares agudas;

3.2- Critérios de exclusão:

- ✓ Pacientes com TC de qualidade inadequada para avaliação;
- ✓ Pacientes com alterações ósseas em topografia de osso temporal secundário a traumas ou procedimentos cirúrgicos;
- ✓ Pacientes com próteses metálicas intra- ou extracranianas que prejudique a avaliação da janela transtemporal;
- ✓ TC com artefatos que prejudiquem significativamente as mensurações de densidade e espessura ósseas;
- ✓ Pacientes submetidos à craniectomia descompressiva ou qualquer procedimento neurocirúrgico prévio;
- ✓ Oclusão do segmento proximal da artéria cerebral média ou da carótida ipsilateral confirmado por arteriografia cerebral ou angiotomografia de crânio ou angiorressonância encefálica;
- ✓ Instabilidade hemodinâmica no momento da realização do exame ultrassonográfico;

3.3- Avaliação neurossonológica e neurorradiológica:

Após realização e classificação da qualidade da janela transtemporal pelo UTCC por Neurossonologista do Laboratório de Neurossonologia da Unidade de Emergência do HCFMRP-USP (score da qualidade da Janela – apêndice 1), no período de Junho de 2014 a Fevereiro de 2015, foram avaliados as tomografias de crânio e mensurados a espessura e a densidade do osso temporal. Foram realizadas três medidas em três locais diferentes do osso temporal, dentro de uma região limitada a qual denominamos Região de Interesse (ROI – figura 1 e figura 2) em que mais frequentemente obtêm-se a janela temporal para insonação pelo UTCC (região acima do arco zigomático, anterior a orelha externa e onde a escama temporal tem a menor espessura). Os exames de TC foram realizados em um equipamento Somatom ARC, Siemens (Erlanger, Alemanha) 2012 instalado na Unidade de Emergência do HCRP, em regular estado de manutenção. As imagens foram arquivadas em padrão DICOM e a análise quantitativa e qualitativa da espessura e densidade do osso temporal na região de interesse (ROI) foi realizada no programa “K-PACS-Lite”. A espessura foi quantificada em milímetros (mm) e a radiodensidade em Unidades Hounsfield (HU). Para cada paciente, analisou-se a TC de crânio de forma a se obter os dados propostos acima. As medidas da espessura e da densidade do osso temporal foram feitas na mesma região, em três medidas adjacentes dentro da ROI. Foi realizada uma média dessas três medidas de espessura e de densidade e essas médias foram consideradas para análise estatística. Para cada lado obteve-se uma média de densidade e espessura e a média geral da espessura por paciente foi obtida pela média simples de espessura e densidade de cada lado (direito e esquerdo) do mesmo paciente (figura 2). Para densidade, para se evitar a mensuração de tecidos não ósseos, considerou-se a média dos valores de radiodensidade na ROI.

Figura 2. a. região acima da ROI; b. região de obtenção da ROI; c. região abaixo da ROI;

Figura 3. – Visão geral do programa e do processo de mensuração da espessura e da densidade na ROI, mostrando as três medidas de espessura e densidade do osso temporal à direita de um dos pacientes da amostra.

O exame com o UTCC foi realizado com o aparelho Xario – Toshiba – transdutor 2 MHz ano 2007. O transdutor foi alocado na região acima do arco zigomático anterior a orelha externa e atrás da região orbitária onde pode ser visualizado as estruturas de interesse a saber: contorno do mesencéfalo, asa do osso esfenoide ipsilateral e osso parietal contralateral no modo B; no modo color, fomos em busca do sinal de fluxo colorido da artéria cerebral média (ACM). Utilizamos a classificação padronizada em nosso laboratório de Neurosonologia.

Foi utilizado a escala de QJT (Figura 3 e apêndice 1) cujo escore varia de 0-9 quando o sinal da ACM é tido como desfecho, sendo janela insuficiente de 0-1, janela temporal pobre tem escore de 2-4, janela temporal boa tem escore de 5-6 e Janela temporal ótima escore de 7-9. Presença de Janela Transtemporal foi definida como presença de sinal da artéria cerebral média com pontuação maior ou igual a 1. O escore será de 0-12 quando consideramos outros desfechos que não a presença ou ausência de Janela (sinal da ACM), sendo Janela ótima: escore de 9-12; Janela boa: escore de 6-8; Janela pobre: escore de 3-5; Janela Insuficiente: escore de 0-2.

Na avaliação neurosonológica, foi utilizado para construção do escore o modo B e o modo M. No modo B, avaliamos o sinal fonográfico do esfenoide ipsilateral, contorno do mesencéfalo e sinal sonográfico do osso temporal contralateral. Se nenhum sinal sonográfico dessas estruturas for detectada pelo modo B, a pontuação é zero para cada uma dessas estruturas. Se for visto menos de 50% do contorno dessas estruturas, a cada uma atribui-se o valor 1. Se for visualizado mais de 50%, porém ainda sem nitidez completa do contorno de cada uma dessas estruturas, cada uma recebe a pontuação 2. Se for visto cada uma dessas estruturas plenamente (100% do contorno) atribui-se pontuação 3 para cada estrutura. No modo color, avalia-se a qualidade do sinal sonográfico da ACM. Se nenhum sinal sonográfico for detectável, atribui-se o valor 0. Se for detectado sinais pontilhados coloridos atribui-se valor 1. Se for obtido sinal linear, porém descontínuo, atribui-se valor 2, e se o sinal for linear contínuo, valor 3. Observe as figuras 3, 4a e 4b e 5.

Figura 4 – Estruturas a serem avaliadas para classificação da qualidade da Janela transtemporal através do UTCC no modo B.

Esfenóide = 0
Mesencéfalo = 0
Temporal = 3

Esfenóide = 1
Mesencéfalo = 1
Temporal = 2

Figura 5 – Exemplos de classificação de janela transtemporal com base no escore de qualidade da janela transtemporal. a) escore com pontuação 3 basicamente as custas da visualização apenas do osso temporal contralateral. b) escore com pontuação 4 obtido pela soma de 1 ponto do mesencéfalo, 1 do osso esfenóide e 2 do osso temporal contralateral.

Figura 6 – Sinal de fluxo da ACM avaliada para classificação da qualidade da Janela transtemporal através do UTCC no modo color.

O examinador que realizou a mensuração da espessura do osso temporal esteve cego em relação as aferições obtidas pelo examinador que realizou a classificação da qualidade da janela transtemporal bem como qualidade de sinal da ACM que será também analisada como presença ou ausência de Janela.

4- FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS

4.1- *Análise dos dados*

Os dados do UTCC e as imagens de TC foram analisados e os dados quantificados como variáveis para análise estatística. A medida da espessura em

milímetros (mm) e da densidade em Unidades Hounsfield (HU) do osso temporal, foi realizada a partir das imagens DICOM arquivadas, utilizando software K-PACS-Lite.

4.2- Análise estatística

As variáveis deste estudo serão essencialmente: qualidade da janela temporal (1-Insuficiente ou ausência de janela = 0-1; 2-Ruim = 2-4; 3-Satisfatória = 5-6; 4-Boa = 7-9); presença de Janela Transtemporal (sinal da ACM maior ou igual a 1) = 1 e ausência de Janela Transtemporal (sinal da ACM menor que 1) = 0; espessura do osso temporal (mm), radiodensidade do osso temporal (HU), idade, sexo e raça. A análise foi realizada pelo programa SAS estatística versão 9.1. Na análise usou-se o teste *t* de *Student* pareado para comparar as diferenças entre as espessuras e densidades do osso temporal em relação a região temporal direita e esquerda no mesmo paciente. Na análise das variáveis categóricas, foi aplicado o teste qui-quadrado e o teste exato de Fisher, conforme a frequência esperada nas células, onde comparamos a presença ou ausência de janela transtemporal considerando a idade, o sexo, HAS, diabetes, presença de osso pneumatizado na escama temporal, médias de espessura do osso temporal, média de densidade do osso temporal e distribuição das categorias de janela transtemporal (categoria 1 a 4). A análise por regressão logística multivariada foi utilizada para identificar variáveis independentes que estiveram relacionadas com a ocorrência de janela transtemporal ausente e ajustar os dados para fatores de confusão como idade, sexo e espessura do osso temporal. A análise de variância com pós teste de Tukey foi realizada para identificar ou não diferença estatística entre a espessura do osso temporal dentro da divisão de categorias de janela transtemporal (1 a 4). Construímos uma curva ROC para avaliar a acurácia diagnóstica em prever falência de janela transtemporal a partir das medidas de espessura e da densidade do osso temporal, a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, bem como foi construído uma curva de sensibilidade para demonstrar o melhor ponto de corte de espessura do osso temporal com a melhor sensibilidade e especificidade. Foi realizado cálculo do índice de concordância entre examinadores para medidas da densidade e da

espessura do osso temporal. Consideramos *p-valor* como estatisticamente significativo se seu valor for inferior a 0,05 (bicaudal) e o intervalo de confiança não inclua a unidade.

5- CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O UTCC e a TC são exames não-invasivos. Os exames já foram realizados e o trabalho teve desenho retrospectivo. Não houve interferência no tratamento dos pacientes. O trabalho foi avaliado pela comissão de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e foi aprovado antes do início de qualquer atividade sobre o CAAE: 32115414.0.0000.5440. Salientamos que os dados foram anonimizados para que nenhuma exposição do paciente ocorra em quaisquer circunstância.

6- FINANCIAMENTO DO PROJETO

O projeto foi financiado pelo Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento bem como pelo próprio pesquisador. Dados de financiamentos descritos em documentação anexa. Declaramos não possuir quaisquer conflitos de interesse.

7- RESULTADOS

Neste estudo analítico, observacional e retrospectivo, encontramos que dos 200 pacientes que realizaram UTCC no período Julho de 2014 a Janeiro de 2015, 12 pacientes foram excluídos do estudo por não terem realizado TC de crânio para estudo de doença cerebrovascular tendo sido realizado outros exames de imagem, e um paciente apresentava-se com idade inferior a 18 anos. Foram analisados, assim, dados de 187 paciente elegíveis após análise dos critérios de inclusão e exclusão do estudo.

A média de idade dos pacientes da amostra foi de $62,54 \pm 13,82$ anos variando entre 21 e 90 anos. Dos 187 pacientes, 81 (43,32%) eram do sexo feminino e 106 (56,68%) do sexo masculino. Cento e cinquenta e seis pacientes, 83,42%, eram hipertensos e 55 (29,41%) eram diabéticos;

Tabela 1- características epidemiológicas dos pacientes da amostra

Idade/anos (média) $\pm$ SD /range	62,54 $\pm$ 13,82/(21-90)
Homem	106 (56,68%)
Mulher	81 (43,32%)
Diabéticos	55 (29,41%)
Hipertensos	156 (83,42%)
Pacientes sem janela	41 (21,93%)
Homens	9 (21,95%)*
Mulheres	32 (78,05%)
Idade dos pacientes com janela/anos	59,53+-12,7**
Idade dos pacientes sem Janela/anos	70,53+-13,9
Pneumatização da escama temporal	20 (10,7%)
Negro / Não Negro	35 (18,72%)/152(81,28%)

Considerando que a presença de Janela foi definida como presença de sinal da artéria cerebral média com pontuação na escala do modo color do UTCC menor que 1. Encontramos ausência de Janela temporal bilateral (pontuação zero no modo color – ausência de qualquer sinal da artéria cerebral média) em 41 pacientes, o que corresponde a 21,93% dos pacientes da amostra. A grande maioria dos pacientes, 147 no total (78,07%) apresentaram qualidade de sinal da artéria cerebral média no modo color em algum grau maior ou igual a 1.

Dos 41 pacientes que não apresentaram Janela, na análise pelo teste qui quadrado, 32 pacientes (78,05%) foram do sexo feminino e apenas 9 (21,95%) do sexo masculino $p < 0,000$.

Na análise pelo teste “t” obtivemos que as médias de idade dos pacientes com presença de Janela temporal foi de 59,9+-13,9 anos e as medias de idade dos pacientes sem janela temporal foi de 70,5+-12,7 anos com $p < 0,001$.

Dos 187 pacientes, 20 (10,6%) tiveram presença de pneumatização da díploe na ROI. Destes pacientes, 13 (65%) apresentaram ausência de janela transtemporal. Quinze pacientes com pneumatização da díploe (75%) se enquadraram na categoria 1 de QJT, três pacientes (15%) na categoria 2 de insonação, um paciente na categoria 3 e outro na categoria 4 (5% os dois últimos cada). Não houve diferença de distribuição de osso pneumatizado entre os sexos (qui quadrado – $p=0.6$), nem com relação a idade (teste t – $p=0.7$).

Na população estudada, 35 indivíduos (18,72%) eram negros e 152 (81,28%) eram não negros;

Comparando as características clínicas, epidemiológicas bem como dados da espessura e densidade do osso temporal na ROI, dos pacientes com e sem janela (Tabela 2) obtemos que a média de idades dos pacientes sem janela foi de 70,53 anos contra 59,95 anos dos pacientes com janela – $p=0,001$. Sexo feminino apresentou maiores taxas de ausência de janela 78,05% em relação ao sexo masculino - $p < 0,001$. Não houve diferença estatisticamente significativas nos pacientes com e sem janela em relação a comorbidades como DM e HAS $p > 0,05$. Pacientes com osso pneumatizado tiveram maior taxa de ausência de janela (65%) dos que não apresentavam esta característica $p = 0,001$. Não encontramos diferença

estatisticamente significativa entre negros e não negros em relação a presença e ausência de janela.

Pela análise do teste qui quadrado, encontramos diferença estatisticamente significativa na distribuição dos pacientes com ou sem janela nas diferentes categorias de QJT (tabela 2);

As médias de espessura do osso temporal na ROI foi de 3,33 mm para os pacientes com ausência de Janela e de 2,32mm para os pacientes com Janela com p valor de 0,001, porém as médias de densidade dos pacientes sem Janela foi de 1074 HU e dos pacientes com Janela foi de 1111 HU, sem significância estatística p valor de 0,34.

Tabela 2 – Características clínicas e radiológicas de acordo com presença ou ausência de janela.

	Ausência de Janela (n=41)	Presença de Janela(n=146)	p valor
Idade media(dp)	70,53(12,71)	59,95 (13,90)	0,001
Sexo Fem. n(%)	32 (78,05)	50 (34,01)	0,001
Diabetes N(%)	12 (29,27)	43 (29,25)	0,99
HAS n(%)	36 (87,80)	120 (81,63)	0,35
Oso pneumatizado n(%)	13 (65)	7 (35)	0,001
Negros	7(17,07)	28(19,18)	0,67
Não negros	34(82,93)	118(80,2)	0,36
M EOT D media(dp)	3,42 (1,07)	2,38 (0,78)	0,001
M EOT E media(dp)	3,23 (0,91)	2,24 (0,75)	0,001
M DOT D media(dp)	1067,8 (201,6)	1092,2 (224,4)	0,53
M DOT E media(dp)	1080,7 (261,4)	1130,6 (244,0)	0,25
M EOT Geral media(dp)	3,33 (0,93)	2,31 (0,69)	0,001
M DOT Geral media(dp)	1074,3 (222,8)	1111,4(217,8)	0,34
<u>Categoria</u>			
1 Insuficiente	36(87%)	29 (19,8%)	<0,000
2 Pobre	4(9,6%)	51 (34,93%)	
3 Boa	1 (2,45)	29 (19,86%)	
4 Ótima	0 (0%)	37 (34%)	

A correlação de *Sperman* para Idade *versus* espessura do osso temporal e idade *versus* densidade do osso temporal na ROI não mostrou correlação estatisticamente significativa;

Os pacientes foram distribuídos nas categorias 1, 2, 3 e 4 na seguinte frequência com suas respectivas médias de espessura do osso temporal (tabela 3): Categoria 1 com 57 pacientes (30,2%) - média de espessura do osso temporal de 3,08mm; Categoria 2 com 71 pacientes (37,77%) – média de espessura do osso temporal de 2,38mm; Categoria 3 com 24 pacientes (12,77%) – média de espessura do osso temporal de 2,36mm; Categoria 4 com 36 pacientes (19,15%) – média de espessura do osso temporal de 2,09mm;

Realizando uma análise de variância com pós teste de *Tukey*, só houve significância estatística na diferença de espessura do osso temporal entre a categoria 1 e as categorias 2,3 e 4 ($p < 0.001$);

Tabela 3 - Análise de variância com pós teste de Tukey. Diferença de espessura do osso temporal entre as categorias de qualidade de janela transtemporal (QJT)

Categoria da QJT	Número de pacientes	Média de espessura óssea
1 – Insuficiente	57 (30,2%)	3,08mm (0,93) *
2 – janela pobre	71 (37,77%)	2,38mm (0,70)**
3 – Janela boa	24 (12,77%)	2,36mm (0,92)**
4 – Janela ótima	36 (19,15%)	2,09mm (0,52)**

Analisando a acurácia de detecção da presença ou ausência de janela transtemporal a partir da densidade do osso temporal em HU, obtivemos uma curva ROC cuja área sob a curva foi de 0,54 (0,44; 0,64). Para o ponto de corte de densidade de 984,34 HU encontramos uma sensibilidade de 70,1 e especificidade de 31,7 (gráfico 1).

Gráfico 1- Curva ROC da acurácia da capacidade de a densidade do osso temporal em determinar ausência ou presença de janela;

Já a curva ROC para análise da acurácia na detecção de presença ou ausência de janela temporal a partir da espessura do osso temporal revelou área sob a curva de 0,8232 (0,7504; 0,896). Para o ponto de corte de espessura de 2,23mm encontramos uma sensibilidade de 0,878 e especificidade de 0,537. Para o ponto de corte de espessura de 2,33mm encontramos uma sensibilidade de 0,829 e especificidade de 0,585.

Gráfico 2- Curva ROC da acurácia da capacidade de a espessura do osso temporal em determinar ausência ou presença de janela.

Realizando uma curva de sensibilidade, o melhor ponto de corte do valor da espessura do osso temporal para predizer falência de janela transtemporal foi entre 2 e 3 mm (gráfico 3).

Gráfico 3: Curva de sensibilidade para o melhor ponto de corte da espessura do osso temporal em predizer falência de janela temporal.

Para um ponto de corte de 2,86mm de espessura do osso temporal, encontramos uma sensibilidade de 0,83 e especificidade de 0,68 com VPP de 0,90 e VPN 0,53 para detectar ausência de janela transtemporal. Para um ponto de corte de 3,05mm temos uma sensibilidade de 0,97 e uma especificidade de 0,63 com VPP de 0,87 e VPN de 0,59 para detecção de ausência de janela transtemporal.

Em relação ao ponto de corte para densidade do osso temporal, para um ponto de 984,34 HU temos uma sensibilidade de 0,70 e especificidade de 0,32, um VPP de 0,78 e um VPN de 0,22.

Analisando a presença de pneumatização do osso temporal na ROI e a distribuição destes em relação as categorias de qualidade de janela transtemporal, temos que dos 20 pacientes da amostra com pneumatização do osso temporal, 15 se apresentaram na categoria 1 de insonação, 3 na categoria 2 e 1 na categoria 3 e outro na categoria 4 de insonação (Tabela 4).

Tabela 4 - Teste qui quadrado mostrando a distribuição de osso pneumatizado em relação as categorias de insonação;

Categorias	Osso sem pneumatização	Osso com pneumatização	P valor
1 Insuficiente	42 (25,00)	15 (75,00)	0,001
2 Pobre	68 (40,48)	3 (15,00)	
3 Boa	23 (13,69)	1 (5,00)	
4 Ótima	35 (20,83)	1 (5,00)	

Realizando uma regressão logística univariada, obtivemos que para cada mm que aumento a espessura do osso temporal, aumento em 4,16 vezes a razão de chances (OR) de não se obter janela transtemporal pelo UTCC. E para cada 1 HU que aumento em densidade o OR é de 0,99 (tabela 5).

Tabela 5- Regressão logística univariada, considerando a insonação como desfecho, para prever a OR de falência de janela transtemporal

	OR	IC 95%	<i>P valor</i>
Espessura (1mm)	4,16	2,5- 6,9	< 0,0001
Idade (1 ano)	2,9	1,3-6,4	<0,0001
Osso Pneumatizado	9,2	3,8-25,1	<0,0001
Genero F vs M	7,0	3,1-15,9	<0,0001

Em uma regressão logística multivariada (Tabela 6), para cada mm que aumento de espessura da escama temporal, observou-se um OR de 3,04. Para cada

ano que aumento em idade, temos um OR de 1,07. Já ser do sexo feminino aumenta em 5,99 vezes o OR de não se ter sucesso em obter janela transtemporal. Osso pneumatizado aumenta para 7,90 a OR em não se obter janela transtemporal.

Tabela 6 - Regressão logística multivariada para prever a razão de chances de não se obter janela transtemporal

	OR	IC 95%	<i>p</i> -valor
Espessura (mm)	3,04	1,73- 5,35	0,001
Idade (1 ano)	1,07	1,03- 1,11	0,003
Osso pneumatizado	7,90	1,94- 32,04	0,003
Genero F vs M	5,99	2,09- 17,15	0,009

Analizando a média de espessura e de idades de homens e mulheres com e sem janela, obtemos que só houve diferença estatisticamente significativa entre as medidas de espessura dos paciente sem janela quando comparado homens e mulheres com medidas respectivas de 2,66mm e 3,52mm com $p = 0,012$ (tabela 7);

Tabela 7: Teste T para avaliação da MEOT e idade entre homens e mulheres com e sem janela - **P* value 0.012;

	Média de EOT Homens	Média de EOT Mulheres	Idade Homens (n)	Idade Mulheres (n)
Com janela	2,26mm	2,41mm	61,51 anos (97)	56,92 anos (50)
Sem Janela	2,66mm*	3,52mm*	67,78 anos (9)	71,31 anos (32)

Realizando uma análise por subgrupos do gênero pela presença ou ausência de janela controlado pela raça, pelo teste qui quadrado, obtivemos que mulheres não negras tem maior taxa de falência de janela transtemporal do que homens não

negros ($p < 0,0001$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de homens e mulheres negros com e sem janela (tabela 8).

Tabela 8: Qui quadrado do gênero pela insonação – controlado pela raça;

	Com Janela(n)(%)	Sem Janela(n)(%)	P valor
Homens não negros	80 (92%)	7 (8%)	<.0001
Mulheres não negras	38 (58,46%)	27 (41,54%)	
Homens negros	16 (88,89%)	2 (11,11%)	=0.176
Mulheres negras	12 (70,6%)	5 (29,4%)	

Pelo teste qui quadrado, ainda comparamos homens e mulheres com menos de 60 anos e homens e mulheres com mais de 60 anos e encontramos que há maior taxa de falência de janela transtemporal em mulheres com menos do que 60 anos quando comparado com homens na mesma faixa etária ($p = 0,046$) e esta diferença é ainda mais significativa quando comparamos homens e mulheres com mais de 60 anos, mostrando que a taxa de falência de janela transtemporal em mulheres idosas é significativamente maior do que em homens na mesma faixa etária ($p < 0,001$). Quando comparamos homens e mulheres com mais de 60 anos controlando pela raça (negros), obtivemos valores similares ao do grupo geral ($p < 0.001$).

Tabela 9: Taxa de detecção de M1 por sexo – Teste qui quadrado para comparar homens e mulheres com menos de 60 anos e homens e mulheres com mais de 60 anos no geral, depois controlando pela raça comparando homens e mulheres negros com mais de 60 anos;

	Menos de 60 anos	Mais de 60 anos	P value
Homens	95%*	89%**	*0,0461
Mulheres	80%*	46%**	**<0,001
Mulheres Negras	-	46,80%***	***<0,0001
Homens Negros	-	89,39%	

Para avaliar a concordância entre avaliadores foi construído um gráfico de dispersão entre as medidas dos dois avaliadores para a média de espessura e para a média de densidade. O índice de concordância (ICC) foi estimado com o auxílio do programa R versão 3.3.3.

Figura 7 – ICC para densidade do osso temporal

Figura 8 – ICC para espessura do osso temporal

O ICC para a média de densidade foi 0,89 com intervalo de confiança variando de 0,72 a 0,95 (figura 7). Já o ICC para a media de espessura foi 0,79 com intervalo de confiança variando de 0,47 a 0,92 (figura 8).

8- DISCUSSÃO

A descrição da taxa de falência de Janela transtemporal varia na literatura e há divergência entre autores. Na literatura clássica a ausência de janela transtemporal adequada ocorre em cerca de 10–20% dos casos e impede que se diferencie, por exemplo, a obstrução aguda de uma artéria do fluxo normal desta em pacientes com janela inadequada pelo DTC (Marinoni et al. 1997; Bartels 2012). Contudo em trabalhos recentes, as taxas podem variar desde números mais baixos de 5% como demonstrado no estudo de Brunser et al (2012) até taxas elevadas de 44% como no estudo de Del Brutto (2016) (Brunser et al. 2012; Del Brutto et al. 2016). Essa grande variedade de descrição de taxa de falência de janela transtemporal deve ser analisada com cautela tendo em vista que a depender das

características epidemiológicas e demográficas da população estudada, teremos taxas diversas de falência de janela transtemporal (tabela 10). Idade e sexo são fatores que interferem de modo significativo na taxa de falência de janela transtemporal (Itoh et al. 1993; Bazan et al. 2015; Lin et al. 2015; Brunser et al. 2012) Hashimoto H et al 1992). Em nossa revisão da literatura, observamos que a maior taxa de falência de janela transtemporal foram encontrados em trabalhos cujas amostras foram de indivíduos com maiores medias de idade ou com amostra predominantemente oriental conforme mostrado abaixo na tabela 10.

Tabela 10- Médias de idades das amostras e porcentagem de falência das janelas transtemporais em diversos estudos: (*janela pobre). * DNI- dados não informados;

	MÉDIA DE IDADE AMOSTRA	MÉDIA IDADE COM JANELA	MÉDIA IDADE SEM JANELA	% FALÊNC IA DE JANELA	RAÇA PREDOMINANTE
WIJNHOUDE ET AL. 2007	61,2 ±14,2 anos	DNI	DNI	18,00%	Caucasianos
KOLLAR ET AL . 2004	73,1 ± 14,5 anos	DNI	DNI	48,6% *	Caucasianos
BRUNSER ET AL, 2012	58.0 ± 20,7 anos	DNI	DNI	5,00%	Ameríndios (Chilenos)
ITO ET AL. 1993	16-89 (sem media)	DNI	DNI	22,90%	Japoneses
KWON ET AL 2006	64	60,7	69,5	34,2%	Koreanos
MARINONI ET AL 1997	55,2 ± 16,1 anos	DNI	DNI	8,2%	Caucasianos (Italianos)
JARQUIN-VALDIVIA AA ET AL 2004	DNI	56,3	68,2	27%	Norte-Americanos
YI-PI LIN ET AL 2015	64,5 ± 13,2 anos	DNI	DNI	28,8%	Chineses
DEL BRUTTO ET AL 2016	74,7 ± 6,7 anos	73,5	75,8	44%	Amerindeos
MARTIN ET AL 1993	DNI	DNI	DNI	16%	Caucasianos
HASHIMOTO ET AL 1992	25-93 (sem média)	DNI	DNI	29%	Japoneses
CURRENT STUDY	62,54 ±13,82	60	70	21,95%	Brasileiros

Taxa de falência de janela no nosso estudo foi de 21,93%, o que corrobora com alguns trabalhos da literatura e, além disso, encontramos na nossa amostra médias de idade de $62,54 \pm 13,82$ anos, dados concordantes com dados de alguns autores que também reportaram taxas semelhantes de falência de janela, como pudemos observar na tabela 10 (Wijnhoud et al. 2008; Itoh et al. 1993; Jarquin-Valdivia et al. 2004). Em estudo realizado por Y.-P.Lin et al, (2015) do Departamento de Neurologia do Hospital Memorial de Chang Gung na China, que avaliou fatores associados a ausência ou insuficiência de janela transtemporal para insonação pelo UTCC foi encontrado uma frequência de ausência de Janela transtemporal de 20,3% e em cerca de 28,8% a janela foi classificada como insuficiente na amostra estudada - n=355 (Lin et al. 2015). Outros trabalhos encontraram ausência de janela seja pelo UTCC, como no trabalho de Kwon et al, (2016) que mostrou uma taxa de ausência de janela em 34% de sua amostra ou pelo DTC, trabalho de Itoh et al, (1993), que mostrou ausência de janela em 29% dos pacientes do mesmo modo que Wijnhoud et al (2008) que mostrou 18% de ausência de janela transtemporal (Lin et al. 2015; Itoh et al. 1993; Kwon et al. 2006; Wijnhoud et al. 2008). Já as médias de idades dos paciente com e sem janela foram semelhantes aos reportados nas amostras de Kwon et al 2006 e de Jarquin-Valdivia AA et al 2004 (Kwon et al. 2006; Jarquin-Valdivia et al. 2004)(tabela 10).

Ainda em relação as discrepâncias na descrição das porcentagens de falência de janela transtemporal nos diversos estudos, chamamos também a atenção para a definição de presença ou ausência de janela transtemporal nos trabalhos. Não há na literatura até o momento uma classificação de janela adequada ou insuficiente que uniformize a sistematização dos dados. Cada autor define presença ou ausência de janela de modo distinto. Nos diversos estudos descritos na literatura, a classificação da presença ou ausência de janela variam de definições que vão desde a não visualização do mesencéfalo no modo B no UTCC (Lin et al. 2015), passando por definições que consideram a visualização das artérias cerebrais anteriores, médias e posteriores em conjunto (Marinoni et al. 1997; Brunser et al. 2012) ou até classificações mais plausíveis, porém rigorosas, como a detecção ou não de qualquer sinal de fluxo da ACM pelo DTC (Del Brutto et al. 2016).

No nosso estudo, definimos a Qualidade da Janela Transtemporal (QJT) pelo UTCC como a capacidade de visualização de estruturas intracranianas importantes

como referencial anatômico e dos principais ramos arteriais do polígono de Willis. Propomos a utilização de um escore, cujos valores variam de 0-9 que avalia a qualidade do sinal sonográfico da Artéria Cerebral Média (ACM), da Asa do Osso esfenoide Ipsilateral, Osso Temporal Contralateral e Mesencéfalo (apêndice 1, dados não publicados). Consideramos: Janela temporal insuficiente (1) tem escore de 0-1, janela temporal ruim (2) tem escore de 2-4, janela temporal boa (3) tem escore de 5-6 e Janela temporal (4) ótima escore de 7-9. Presença de Janela foi definida como presença de sinal da artéria cerebral média, com qualidade de sinal da ACM no modo color maior ou igual a 1, já que consideramos que esta artéria é a que apresenta menor porcentagem de variações anatômicas que poderiam falsear ausência de janela, visto que a ACA e a ACP apresentam taxas mais elevadas de variações anatômicas (de 1% a 4%) como hipoplasia ou aplasia, diminuindo assim significativamente o sucesso de sua insonação (Hoksbergen et al. 1999), o que poderia prejudicar a interpretação de presença ou ausência de janela pelo exame de DTC. Desta forma, tentamos organizar e quantificar objetivamente a definição de qualidade de janela transtemporal bem como presença e ausência da mesma, tornando possível a reprodutibilidade de nossa sistematização em outras amostras. Assim, quando comparamos a qualidade de janela transtemporal, categorizadas conforme o escore de 1 até 4, sendo 1 a pior janela e 4 a melhor janela, observamos que os pacientes com maior espessura do osso temporal e a maioria com ausência de janela transtemporal (sinal da ACM), encontrara-se distribuídos na classificação de qualidade de janela nas categorias 1 e 2 com significância estatística nesta análise.

Com relação a ausência de janela quando se considera o gênero, encontramos em nosso estudo que a maioria dos pacientes sem janela são mulheres 78.05%. A idade média destas pacientes foi de 70 anos. Todos os estudos publicados na literatura até o momento corroboram com o dado de que mulheres idosas tem maiores taxas de ausência de Janela, talvez justificada por fatores hormonais após a menopausa culminando com osteoporose e consequente hiperostose da escama temporal (Itoh et al. 1993; Bazan et al. 2015; Lin et al. 2015; Brunser et al. 2012).

Em nosso estudo, as médias de espessura do osso temporal na ROI foi de 3,33 mm para os pacientes com ausência de Janela e de 2,32mm para os pacientes com Janela, *p* valor de 0,001. Em estudos anteriores, Y.-P.Lin et al, Kollar et al, Kwon JH et al, Wijnhoud et al, Jarquin-Valdivia AA et al e Del Bruto et al, a espessura do osso temporal foi confirmada como uma das maiores determinantes para obtenção de adequado sinal sonográfico para insonação dos vasos do polígono de Willis. Kollar et al , (2004) em um estudo *post-mortem*, que avaliou a qualidade da imagem da janela transtemporal pelo Doppler transcraniano colorido e a correlação com medidas tomográficas do osso temporal (espessura, densidade e homogeneidade) em 33 cadáveres encontrou média de espessura do osso temporal nos pacientes sem Janela (definido como janela pobre) de $4\text{mm} \pm 1,2$ (0,24-0,60) e nos pacientes com janela excelente $1,4\text{mm} \pm 0,5$ (0,07-0,26) com diferença estatisticamente significativa *p* <0,001. A média de idades dos cadáveres da amostra foi de $73,1 \pm 14,5$ anos. No estudo de Kwon et al, (2006), a média de espessura de homens com janela foi de 2,29mm e de mulheres com janela de 2,40. Nos homens sem janela a espessura foi de 3,04mm e nas mulheres sem janela a espessura foi de 3,4mm. Jarquin-Valdivia AA et al, (2004) encontraram média de espessura do osso temporal nos pacientes com janela de 2,67mm e nos pacientes sem janela uma espessura de 5,04mm. Quanto maior a espessura da escama temporal, maior foi a razão de chances de se ter ausência de janela transtemporal. Estudo recente de Del Brutto et al, 2016, encontraram uma média de espessura do osso temporal de pacientes sem janela de 4,7mm versus 2,7mm nos pacientes com janela. Estes estudos são resumidos e comparados na tabela 11.

	Presença de janela (média de espessura em mm)	Ausência de janela (média de espessura em mm)	Cut off point
Wijnhoud et al. 2007	$3,0 \pm 0,8\text{mm}$	$3,8 \pm 1,1\text{ mm}$	DNI
Kollar et al . 2004	$1,4 \pm 0,5\text{ mm}$	$4,0 \pm 1,2\text{ mm}$	DNI
Kwon et al 2006	$2,4 \pm 0,50\text{mm}$	$3,4 \pm 0,66\text{ mm}$	2,7mm
Jarquin-Valdivia AA et al 2004	$2,67 \pm 0,69\text{mm}$	$5,04 \pm 1,055\text{mm}$	5,0mm
Del Brutto et al 2016	$2,7 \pm 0,9\text{mm}$	$4,7 \pm 1,2\text{mm}$	3,6mm
Current study	$2,31 \pm 0,69\text{mm}$	$3,3 \pm 0,93\text{mm}$	2,86mm

Tabela 11 – Médias de espessura do osso temporal para quem tem janela versus quem não tem janela.
***DNI: dados não informados**

Na literatura, a radiodensidade tem sido citada como um dos fatores que influenciam a qualidade da insonação transtemporal pelo DTC (Fry & Barger 1978; Kollár et al. 2004; Wijnhoud et al. 2008). Este poderia ser explicado pela difusão das ondas ultrassônicas na díploe no osso que teria menos densidade. Porém, não encontramos tal relação na análise estatística em nossa amostra. Em nosso estudo, as médias de densidade dos pacientes sem Janela foi de 1074 HU e dos pacientes com Janela foi de 1111 HU. P valor de 0,34, não havendo assim diferença estatisticamente significativa entre as densidades ósseas entre pacientes com e sem janela. No estudo de Kollar et al , 2004, a média de densidade em HU da escama temporal dos pacientes sem Janela foi de +1202 HU e dos com Janela ótima, não apenas com janela, de +1569 HU com $p = 0.001$ (considerando janela ótima *versus* sem janela), assim com diferença estatisticamente significância sugerindo que nos pacientes com janela a densidade óssea em HU é significativamente maior do que em pacientes sem janela. Para Wijnhoud et al 2008 a radiodensidade nos pacientes com janela foi de 943 ± 146 e nos pacientes sem janela 1014 ± 164 HU com $P = 0,022$, também significativo.

Em nosso estudo encontramos uma acurácia para detecção da presença ou ausência de janela transtemporal, com uma curva ROC, a partir da espessura do osso temporal com área sob a curva de 0,8232 (0,7504 - 0,896). Para o ponto de corte de espessura maior ou igual a 2,23mm encontramos uma sensibilidade de 0,878 e especificidade de 0,537 para a obtenção de falência de janela transtemporal. Para o ponto de corte de espessura de 2,33mm encontramos uma sensibilidade de 0,829 e especificidade de 0,585. Encontramos também, a partir da densidade do osso temporal em HU, com uma curva ROC, área sob a curva foi de 0,54 (0,44; 0,64). Para o ponto de corte de densidade de 984,34 HU encontramos uma sensibilidade de 70,1 e especificidade de 31,7. Em estudo anterior, Jarquin-Valdivia et al, (2004) em seu estudo que avaliou a implicação da espessura do osso temporal na insonação pelo DTC, com 152 pacientes encontrou área sob a curva ROC foi de 0,93 para um ponto de corte de 5mm para a melhor discriminação de um paciente sem janela dos com janela. Já para Wijnhoud et al (2007), em seu estudo que analisou a espessura e a densidade do osso temporal para predizer a falência de

janela transtemporal pelo DTC em pacientes com AIT ou AVCs menores, com uma amostra de 182 pacientes a área sob a curva ROC incluindo idade, sexo e espessura do osso temporal foi de 0,88. Para Del Brutto et al (2016) em seu estudo que avaliou a textura e a espessura do osso temporal como os maiores determinantes que influenciam na qualidade da insonação transtemporal pelo DTC em uma amostra de “ameríndios” de 65 indivíduos, a área sob a curva ROC para uma espessura de 3,6mm, que revelou melhor predição de falência de janela foi de 0,86 (95% IC: 0,73-0,85).

Realizando uma regressão logística univariada, obtivemos em nosso trabalho que para cada 1mm que aumentamos na espessura do osso temporal, obtivemos OR de 4,16 para ausência de janela transtemporal pelo UTCC. E para cada 1 HU que aumento em densidade a OR foi de 0,99. Em uma regressão logística multivariada, para cada mm que aumento de espessura da escama temporal, obtivemos uma OR de 3,04, para cada ano que aumento em idade, temos uma OR de 1,07 e ser do sexo feminino uma OR de 5,99 em não se ter sucesso em obter janela transtemporal. Osso pneumatizado revelou OR de 7,90 para não se obter janela transtemporal. Kwon et al, (2006), em sua análise multivariada, encontrou que para cada mm de aumento da espessura aumenta-se em 17,29 a razão de chances de não se obter janela transtemporal. Osso não homogêneo aumenta para 6,29 a OR, sexo feminino aumenta para 1,87 a OR e hipercolesterolemia 5,47. Para cada ano a razão de chances de não ter janela foi de 1,05. Para um ponto de corte de 2,7 mm para mulheres obteve-se 90% de probabilidade de não se obter janela enquanto que essa probabilidade foi de 69,8% para os homens. Wijnhoud et al (2007) encontrou por sua vez, em sua regressão múltipla encontrou que para cada dez anos acima de 50, o OR para homem foi de 1,71 e para mulher de 4,08. Par cada mm que aumento em espessura o OR foi de 3,58 para homem e 2,42 para mulher. Para cada 100 HU de aumento para homem o OR foi de 0.65 e para mulher 1.20. No geral, para cada 10 anos cima de 50 o OR para ausência de janela foi de 2,58, ser do sexo feminino o OR foi de 5,94 e para cada mm de aumento na espessura o OR foi de 2,33. Del Brutto et al (2016), encontrou em sua análise univariada que para cada 1mm que aumenta-se em espessura a OR foi de 2,9 para insonação pobre e ter escama temporal heterogênea a OR foi de 3,2. Os resultados encontrados em nosso estudo e em estudos anteriores são resumidos na tabela 12.

Tabela 12- Odds Ratios de falência de janela baseado em regressão múltipla para idade, espessura o osso temporal e radiodensidade:

*Para cada 10 anos acima de 50 anos;

	Wijnhoud et al. 2007	Kwon et all 2006	Del Brutto et all 2016	Current study
Idade em anos	2,58*	1,05	-	1,07
Sexo feminino	5,94	1,87	6	5,99
Cada mm EOT	2,33	17,29	2,9	3,04

A presença de pneumatização da escama temporal foi detectada na ROI de 20 pacientes, ou seja 10,6% da amostra de nosso estudo. Destes, 13 (65%) apresentaram ausência de janela transtemporal com $p < 0,001$. A presença de osso pneumatizado, foi descrita recentemente como uma das causas de falência de obtenção de janela transtemporal para insonação por Del Brutto et al (2016). Estes autores encontraram uma taxa de falência na insonação devido a pneumatização da escama do osso temporal de 56%. A presença de pneumatização foi associada a fenômenos infecciosos locais com infecções da orelha media e a desvios de septo nasal (Del Brutto et al. 2016). Em nosso estudo, encontramos através de uma regressão logística multivariada que a presença de osso pneumatizado aumenta para 7 a OR de não se obter janela transtemporal.

O aumento da espessura óssea, a diminuição da densidade óssea e a presença de pneumatização aberrante da escama temporal foram fatores físicos já relatados tanto em trabalhos antigos como o de White et al. (1978) quanto mais recentes por Pinton G et al (2011). Assim como os autores anteriormente citados, entendemos que o aumento da espessura, da densidade e da pneumatização aberrante da escama temporal promovam aberrância na condução das ondas sonoras seja por reflexão excessiva das ondas que não penetram na calota craniana

e refletem excessivamente, seja por refração gerando distorção da verdadeira imagem formada pelas ondas refratadas ou mesmo pela dispersão e absorção das ondas sonoras através da calota craniana tornando a qualidade da imagem e consequentemente a qualidade da janela transtemporal inadequadas para avaliações complementares à clínica.

Figura 9 – a. Presença de pneumatização de osso temporal e; b. osso temporal normal;(imagem de um dos pacientes do presente estudo – Laboratório de Neurossonologia HCFMRP – USP)

As comorbidades relatadas no nosso estudo, HAS e DM, não tiveram correlação com a presença ou ausência de janela, o que corrobora amplamente com os trabalhos publicados na literatura (Wijnhoud et al. 2008; Kwon et al. 2006; Lin et al. 2015).

Considerando apenas pacientes com idades acima de 60 anos, taxa de detecção de M1 em nosso estudo foi de 71,7% no geral, sendo a detecção em homens de 89% e em mulheres na mesma faixa etária de 46% ($p < 0,001$). Esses resultados corroboram com os achados de Martin et al, (1994) e se aproxima, ao menos quando se considera a taxa de detecção de M1 para o sexo masculino do estudo de Hoksbergen et al (1999). Baumgarther et al, 1995 descreveram baixas taxas de detecção de M1 para homens, quase próximos as taxas de detecção de M1 para o sexo feminino.

Tabela 13: Detecção de M1 em paciente acima de 60 anos

	Martin et al 1994	Hoksbergen et al 1999	Baumgartner et al 1995	Current study % (n)
Homem	-	97%	67%	89% (59)
Mulher	-	73%	66%	46% (22)
Geral	83%	-	-	71,7% (81)

Dentre as diversas limitações de nosso estudo, citamos o fato de ser um estudo observacional e retrospectivo, não estando isento dos vieses inerentes a este tipo de estudo.

Nossa amostra foi restrita a pacientes com AVCi ou AIT e com faixa etária predominantemente idosa. Deste modo, nossos resultados não poderiam ser seguramente extrapolados para a população em geral, já que nossa amostra, por ser muito selecionada, não é representativa o suficiente para que os dados aqui apresentados sejam extrapolados para outros grupos populacionais.

Não encontramos associação estatísticas entre a presença e ausência de Janela entre negros e não negros, encontrada no estudo de Bazan et al (2015). Esse fato talvez esteja relacionado ao fato de o número de pacientes negros na amostra ter sido pequeno.

Marinoni M et al (1997), descreve que o sucesso da insonação com o DTC está ligado ao correto uso da técnica e da indicação clínica do exame bem como às limitações relacionadas a interpretação dos resultados aferidos pelo examinador. Em nosso estudo, tanto o examinador do DTC quanto o examinador das características de densidade e espessura do osso temporal na ROI foram examinadores em treinamento, e, portanto, com pouca experiência no uso da técnica, o que pode interferir na análise e conclusão real dos resultados obtidos. Contudo, entendemos que a supervisão por examinadores experientes durante a coletados dados, essa interferência dependente da experiência do examinador torna-se pouco significativa.

O uso do DTC para detecção de oclusão ou estenose intracranianas ainda tem limitações e é objeto de estudo, porém tem boa acurácia para este fim (Yi-Chun Chen et al 2005, Ogata et al 2004). Nesse sentido, a avaliação da qualidade da

janela transtemporal nos ajudaria a entender se há oclusão de um ou mais vasos intracranianos ou ausência de janela pelo estudo da espessura do osso temporal pela tomografia computadorizada de crânio. Tang, S C et al 2005 (Tang et al. 2005) em seu estudo com UTCC para detecção de estenose de ACM, comparou a capacidade do UTCC em concordar com o diagnóstico de estenose intracraniana de ACM e encontrou para velocidade média de fluxo de ACM menor que 50cm/s e maior que 140cm/s uma sensibilidade de 81,8% e especificidade de 92,1% com acurácia de 60,6% para detecção de estenose maior que 50% em uma amostra de 193 pacientes com média de idade de $58,3 \pm 13,6$ anos. Falência de janela neste estudo foi definida como incapacidade de detectar o contorno do mesencéfalo pelo modo B. E possível oclusão da ACM foi definida como a incapacidade de se obter sinal de fluxo da ACM pelo UTCC no modo color apesar de se conseguir obter sinal de fluxo de pelo menos dois vasos ipsilaterais (ACA, ACP ou ICA). A taxa de falência de janela foi de 36,3% e assim, estes pacientes foram excluídos do estudo, o que torna o estudo pouco factível em uma população em que a taxa de falência de janela transtemporal é alta, deixando dúvidas se em alguns casos o paciente não tem janela ou não tem sinal da ACM ou outro vaso por estenose ou oclusão. Já Chen et al 2005(Chen et al. 2005), avaliou se a ausência de sinal da artéria cerebral média seria ou não um bom indicador de oclusão arterial. Concluiu que o UTCC é útil apenas para identificar ACMS não ocluídas, contudo seu uso é limitado para detecção de sinal ou não da ACM, visto que a ausência de sinal da artéria cerebral média é influenciada por diversos fatores, como oclusão/estenose grave da ACM ou da ACI ipsilateral, hiperostose do osso temporal, idade aumentada (principalmente acima de 60 anos) e tortuosidades ou variações anatômicas dos vasos cerebrais. Neste estudo, a taxa de falência de janela transtemporal foi de 26,4%, porém foram incluídos pacientes com estenose e oclusão carotídea, diferente do nosso trabalho que excluiu pacientes com estenose ou mesmo oclusão da ACI ou ACM por exame prévio (arteriografia por fluoroscopia ou angiotomografia).

O presente trabalho correlaciona, de modo distinto da literatura, o DTCC com a espessura e densidade do osso temporal, visto que em nossa pesquisa na base de dados do MEDLINE, até então somente divulgou pesquisas associando o DTC com dados de espessura e densidades do osso temporal pela TC de crânio;

Estudos futuros, prospectivos, utilizando uma base populacional multiétnica, com outras patologias e comorbidades, não restrita a pacientes com AVC ou AIT são encorajados para uma melhor avaliação e confirmação dos dados aqui revelados. Prever a ocorrência de falência de janela transtemporal com o UTCC ou o DTC ajudaria a selecionar indivíduos com necessidade de uso de contrastes ecogênicos ou mesmo selecionar indivíduos candidatos para a sonotrombólise, cujo principal fator de sucesso estaria relacionado a presença de janela transtemporal adequada.

9- CONCLUSÕES:

- 1- Através de dados simples como o da espessura do osso temporal pela tomografia de crânio, podemos prever a qualidade da janela transtemporal avaliada pelo ultrassom transcraniano colorido (UTCC) em pacientes com AVCi ou AIT.
- 2- Os dados de espessura do osso temporal pela tomografia de crânio têm boa acurácia para predizer quais indivíduos se apresentarão com ausência de janela transtemporal para o UTCC.
- 3- A partir da ciência, por parte do examinador, de dados complementares como presença de pneumatização aberrante na escama do osso temporal, idade do paciente e gênero, podemos predizer ausência e a qualidade da janela transtemporal para o UTCC.

10- APENDICES:

**APÊNDICE 1 – ESCORE DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA JANELA
TRANSTEMPORAL PELO DUPLEX TRANSCRANIANO**

MODO B

Esfenóide	INTERPRETAÇÃO	ACHADOS
0	Inadequada	Nenhum sinal sonográfico detectável
1	Pobre	<50% contorno
2	Satisfatório	> 50% contorno
3	Boa	100% contorno

MODO B

Mesencéfalo	INTERPRETAÇÃO	ACHADOS
0	Inadequada	Nenhum sinal sonográfico detectável
1	Pobre	<50% contorno
2	Satisfatório	> 50% contorno
3	Boa	100% contorno

MODO B

Temporal	INTERPRETAÇÃO	ACHADOS
0	Inadequada	Nenhum sinal sonográfico detectável
1	Pobre	<50% contorno
2	Satisfatório	> 50% contorno
3	Boa	100% contorno

MODO COLOR

ACM	INTERPRETAÇÃO	ACHADOS
0	Inadequada	Nenhum sinal sonográfico detectável
1	Pobre	Sinais pontilhados coloridos
2	Satisfatório	Sinal linear mas descontinuado
3	Boa	Sinal linear contínuo

APÊNDICE 2 – APROVAÇÃO DO COMITE DE ETICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação da frequência e gravidade da Doença Aterosclerótica Intracraniana nos pacientes com AVCi ou AIT através da ultrassonografia transcraniana colorida e angiotomografia de crânio

Pesquisador: Octavio Marques Pontes Neto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 32115414.0.0000.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 737.008

Data da Relatoria: 25/07/2014

11- BIBLIOGRAFIA

1. Aaslid, R., Markwalder, T.M. & Nornes, H., 1982. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *Journal of neurosurgery*, 57(6), pp.769–774.
2. AUGUSTO, A.Q. & PACHALY, J.R., 2000. PRINCÍPIOS FÍSICOS DA ULTRA-SONOGRAFIA-REVISÃO AUGUSTO, A.Q. & PACHALY, J.R., 2000. PRINCÍPIOS FÍSICOS DA ULTRA-SONOGRAFIA-REVISÃO BILBIOGRÁFICA. *Arq. Ciênc. vet. zool. UNIPAR*, 3(1), pp.61–65.BILBIOGRÁFICA. *Arq. Ciênc. vet. zool. UNIPAR*, 3(1), pp.61–65.
3. Bartels, E., 2012. Transcranial color-coded duplex ultrasonography in routine cerebrovascular diagnostics. *Perspectives in Medicine*, 1(1–12), pp.325–330. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211968X12001076>.
4. Bazan, R. et al., 2015. Evaluation of the Temporal Acoustic Window for Transcranial Doppler in a Multi-Ethnic Population in Brazil. *Ultrasound in medicine & biology*, 41(8), pp.2131–4. Available at: <http://www.umbjournal.org/article/S0301562915003075/fulltext> [Accessed November 21, 2016].
5. Bruno, A., Biller, J. & Silvidi, J.A., 1998. A reason for failure to obtain transcranial Doppler flow signals. Hyperostosis of the skull (letter). *Stroke*, 19, p.274.

6. Brunser, A.M. et al., 2012. Transcranial Doppler in a Hispanic-Mestizo population with neurological diseases: a study of sonographic window and its determinants. *Brain and Behavior*, 2(3), pp.231–236. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/brb3.46>.

7. Del Brutto, O.H. et al., 2016. Temporal bone thickness and texture are major determinants of the high rate of insonation failures of transcranial doppler in amerindians (the Atahualpa Project). *Journal of Clinical Ultrasound*, 44(1), pp.55–60.

8. Chen, Y.C. et al., 2005. Absent middle cerebral artery signal in transcranial color-coded sonography: A reliable indicator of occlusion? *Cerebrovascular Diseases*, 20(4), pp.251–257.

9. Clement, G.T. & Hynynen, K., 2002. Correlation of ultrasound phase with physical skull properties. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 28(5), pp.617–624.

10. Fry, F.J. & Barger, J.E., 1978. Acoustical properties of the human skull. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 63(5), pp.1576–1590.

11. Halsey, J.H., 1990. Effect of emitted power on waveform intensity in transcranial Doppler. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 21(11), pp.1573–1578.

12. Hoksbergen, a W. et al., 1999. Success rate of transcranial color-coded duplex ultrasonography in visualizing the basal cerebral arteries in vascular patients over 60 years of age. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 30(7), pp.1450–1455.

13. Holmes, E.J., Forest-Hay, A.C. & Misra, R.R., 2008. *Interpretation of Emergency Head CT: A practical Handbook* 1st ed., Cambridge University Press. Available at: www.cambridge.org/9780521682428.

14. Itoh, T. et al., 1993. Rate of successful recording of blood flow signals in the middle cerebral artery using transcranial Doppler sonography. *Stroke*, 24(8), pp.1192–1195. Available at: <http://stroke.ahajournals.org/content/24/8/1192.abstract>.

15. Jarquin-Valdivia, A.A. et al., 2004. The Thickness of the Temporal Squama and Its Implication for Transcranial Sonography. *Journal of Neuroimaging*, 14(2), pp.139–142. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1552-6569.2004.tb00230.x> [Accessed November 21, 2016].

16. Khati, N. et al., 2003. *Ultrasound of the Thyroid and Parathyroid Glands*, Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L38167189> <http://dx.doi.org/10.1097/00013644-200312000-00002>.

17. Kollár, J. et al., 2004. Image quality of the temporal bone window examined by transcranial doppler sonography and correlation with postmortem computed tomography measurements. *Cerebrovascular Diseases*, 17(1), pp.61–65.

18. Krejza, J. et al., 2007. Suitability of temporal bone acoustic window: Conventional TCD versus transcranial color-coded duplex sonography. *Journal of Neuroimaging*, 17(4), pp.311–314.

19. Kwon, J.H. et al., 2006. The thickness and texture of temporal bone in brain CT predict acoustic window failure of transcranial doppler. *Journal of Neuroimaging*,

16(4), pp.347–352.

20. Lin, Y.-P., Fu, M.-H. & Tan, T.-Y., 2015. Factors Associated with No or Insufficient Temporal Bone Window Using Transcranial Color-coded Sonography. *Journal of Medical Ultrasound*, 23(3), pp.129–132. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092964411500065X> [Accessed November 21, 2016].
21. Marinoni, M. et al., 1997. Technical Limits in Transcranial Doppler Recording: Inadequate Acoustic Windows. *Ultrasound in Med. & Biol.*, 23(8), pp.1275–1277.
22. Martin, P.J., Evans, D.H. & Naylor, A.R., 1994. Transcranial color-coded sonography of the basal cerebral circulation. Reference data from 115 volunteers. *Stroke*, 25(2), pp.390–396. Available at: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/01.STR.25.2.390>.
23. Maulik, D. & Doppler, C.A., 1898. Doppler Sonography : A Brief History. , pp.1–7.
24. Naqvi, J. et al., 2013. Transcranial Doppler ultrasound: A review of the physical principles and major applications in critical care. *International Journal of Vascular Medicine*, 2013(March).
25. Newman, P.G. & Rozycki, G.S., 1998. THE HISTORY OF ULTRASOUND. *Surgical Clinics of North America*, 78(2), pp.179–195.
26. Nornes, H; Grip, A; Wikeby, P., 1979. Intraoperative evaluation of cerebral

hemodynamics using directional Doppler technique. *J. Neurosurg*, 50, pp.145–151.

27. Satomura, S., 1957. Ultrasonic Doppler Method for the Inspection of Cardiac Functions. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 29(Number II), pp.1181–1185.
28. Schreiber, J.J., Anderson, P.A. & Hsu, W.K., 2014. Use of computed tomography for assessing bone mineral density. *Neurosurg Focus*, 37(July), pp.1–8.
29. Shriki, J., 2014. Ultrasound physics. *Critical Care Clinics*, 30(1), pp.1–24. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2013.08.004>.
30. Tang, S.-C. et al., 2005. Transcranial color-coded sonography for the detection of middle cerebral artery stenosis. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 24(4), pp.451-457-460.
31. White, D.N., Clark, J.M. & White, M.N., 1967. STUDIES IN ULTRASONIC ECOHOENCEPHALOGRAPHY - - VIII: THE EFFECTS ON RESOLUTION OF IRREGULARITIES IN ATTENUATION OF AN ULTRASONIC BEAM TRAVERSING CADAVER SKULL *. , 5, pp.15–23.
32. White, D.N., Curry, G.R. & Stevenson, R.J., 1978. The acoustic characteristics of the skull. *Ultrasound in medicine & biology*, 4(3), pp.225–252.
33. Wijnhoud, A.D. et al., 2008. Inadequate Acoustical Temporal Bone Window in Patients with a Transient Ischemic Attack or Minor Stroke: Role of Skull Thickness

and Bone Density. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 34(6), pp.923–929.