

**DANIELLE CICARINI DE LANDA**

**“Avaliação de assimetrias cerebrais funcionais por SPECT cerebral e termometria  
timpânica”**

Dissertação apresentada como requisito  
parcial à obtenção do título de Mestre em  
Ciências da Saúde – Faculdade de  
Ciências da Saúde – Universidade de  
Brasília

**Orientador: Prof. Dr. Joaquim Brasil – Neto**

**Brasília –DF**

**2008**

## Sumário

1-Resumo.....	6
2-Abstract.....	7
3- Introdução .....	8
2- Objetivo.....	13
3-Materiais e Métodos.....	14
3.1- Introdução.....	14
3.2 - Sujeitos.....	15
3.3- SPECT cerebral.....	16
3.4- Medidas da Temperatura Timpânica.....	20
4- Resultados.....	22
4.1- Temperatura Timpânica.....	22
4.1.1- Dados obtidos com a normatização da TT.....	22
4.1.2- Medidas da TT nos pacientes.....	26
4.2- SPECT cerebral.....	28
4.2.1- Análise qualitativa.....	28
4.2.2 - Análise semiquantitativa .....	31
4.3- Comparação do resultado do SPECT cerebral e as diferenças da TT .....	36
5-Análise estatística.....	41
6- Discussão.....	44
7- Conclusão.....	46
8- Considerações finais.....	47
9-Anexo.....	48

9.1- Cópia do artigo publicado na revista Arquivos de Neuro-Psiquiatria.....	48
10- Referências bibliográficas.....	51

### **Lista das Figuras**

Figura 1. Imagens tomográficas do SPECT cerebral.....	18
Figura 2. Termômetro Timpânico Infravermelho.....	20
Figura 3.1 -Análise semiquantitativa (software Mirage -GE) .....	33
Figura 3.2 -Análise semiquantitativa (software Mirage -GE) .....	34

## Lista de tabelas

Tabela 1 - Principais indicações médicas para realização do SPECT cerebral.....	19
Tabela 2. Valores obtidos com a normatização de diferenças interauriculares de TT em 47 indivíduos normais.....	23 e 24
Tabela 3. Comparação das diferenças entre temperaturas do ouvido direito e esquerdo no grupo de voluntários normais .....	25
Tabela 4. Valores da TT em cada ouvido nos 32 pacientes.....	27
Tabela 5. Hipóteses diagnósticas e resultados (análise qualitativa) dos 18 pacientes com SPECT cerebral alterado.....	29
Tabela 6. Alterações encontradas pela análise qualitativa do SPECT cerebral e lateralização (dominância) hemisférica correspondente.....	30
Tabela 7. Análise semiquantitativa entre os hemisférios (software Mirage –GE).....	35
Tabela 8. Análise semiquantitativa entre os lobos temporais (software Mirage –GE).....	35
Tabela 9. Comparação do hemisfério mais ativo (lateralização) pela análise qualitativa do SPECT e pela diferença da TT nos 18 pacientes com SPECT alterado.....	36
Tabela 10. Comparação do hemisfério mais ativo (lateralização) pela análise qualitativa do SPECT e pela diferença da TT nos 32 pacientes.....	37
Tabela 11. Comparação da lateralização hemisférica pelas análise qualitativas e semiquantitativas do SPECT e pela medida da TT.....	38
Tabela 12 . Comparação da análise semiquantitativa entre os hemisférios e os lobos temporais.....	39
Tabela 13 . Lateralização por diferentes métodos.....	40
Tabela 14 . Teste de hipótese (dados extraídos da análise semiquantitativa).....	42

Tabela 15 . Tabela de correlações obtida a partir dos dados da análise semiquantitativa.....43

### **Lista de abreviaturas**

$^{99m}\text{Tc}$ : Tecnécio

ECD: etileno dicisteína

EEG: eletroencefalograma

mCi: milicuries

MBq: megabequerel (1mCi = 37 Mbq)

PET: tomografia por emissão de pósitron

ROI: região de interesse (region of interest)

SPECT : tomografia computadorizada por emissão de fóton único

TT: temperatura timpânica

## Resumo

Este estudo objetivou averiguar a possibilidade da Temperatura Timpânica (TT) ser usada como um indicador de atividade cerebral assimétrica em pacientes ambulatoriais. Para tanto procedeu-se à mensuração da TT em 32 pacientes (20 mulheres e 12 homens, com idade média de 47,34 anos e desvio-padrão de 22,96) com hipótese diagnóstica de distúrbios neuropsiquiátricos, encaminhados para realização de SPECT (tomografia computadorizada por emissão de fóton único) cerebral e comparou-se os achados obtidos neste exame com a variação da TT nestes pacientes.

Para obtenção de parâmetros de referência das diferenças da TT foi medida a temperatura da membrana timpânica de cada ouvido em 47 voluntários normais (20 homens e 27 mulheres com média de 39,38 anos e desvio-padrão 12,57), e calculada a sua diferença, objetivando obter uma normatização da TT e da diferença da medida da TT entre os dois ouvidos para posteriormente compará-los aos valores obtidos nos 32 pacientes.

Através dos resultados obtidos neste trabalho, a variação de temperatura timpânica verificada nos pacientes com suspeita de distúrbios neuropsiquiátricos não demonstrou correspondência com os achados do SPECT cerebral, não permitindo portanto afirmar que a medida da TT poderá ser utilizada como um indicador não-invasivo confiável da atividade cerebral assimétrica na clínica médica. Estudos com maior número de pacientes, bem como a utilização de outras técnicas, como a ressonância magnética funcional, serão necessários para avaliar em definitivo a potencial utilidade da mensuração rotineira da TT em pacientes com suspeita de distúrbios neuropsiquiátricos.

**Unitermos:** Atividade cerebral assimétrica, Temperatura timpânica, diagnóstico de distúrbios neuropsiquiátricos, SPECT cerebral.

## **Abstract**

The objective of this study was to verify the possibility of using tympanic temperature (TT) as an indicator of asymmetric cerebral activity in human patients. To achieve this objective the TT was measured in 32 patients (12 male, 20 female, aged  $47.34 \pm 22.96$ ) with a clinical diagnostic hypothesis of neuropsychiatric disorders who were referred to a Nuclear Medicine Service to undergo cerebral SPECT (single photon emission computed tomography). SPECT results were compared to the TT variability in each patient.

Reference parameters were achieved by measuring the temperature of the tympanic membrane of 47 normal volunteers (20 male, 27 female, aged  $39.38 \pm 12.57$ ) and calculating the TT differences between the right and left ear. Afterwards, these normalized difference values were compared to the difference in TT values and laterality observed in the patients cerebral SPECTs.

The results have shown that the difference in TT values in patients with clinical diagnostic hypothesis neuropsychiatric disorders seems not to correlate with the cerebral SPECT findings, which does not allow us to demonstrate the utility of Infrared tympanic thermometry as a reliable, readily available and non-invasive method to measure asymmetric cerebral activity in clinical practice. Further studies, with larger number of patients and the use of other techniques such as functional nuclear magnetic resonance imaging, will be needed to ascertain whether infrared tympanic thermometry may be routinely used to demonstrate functional cerebral asymmetry in neuropsychiatric patients.

**Uniterms:** asymmetric cerebral activity, tympanic temperature, neuropsychiatric disorders diagnosis, cerebral SPECT.

## 1- Introdução

Atualmente a medicina dispõe de algumas técnicas para o estudo da atividade cerebral, variando desde procedimentos simples até métodos mais caros e sofisticados. A atividade cerebral assimétrica ocorre quando há um desequilíbrio na atividade cerebral, ou seja, um aumento ou diminuição da atividade em um hemisfério em relação ao outro. Essa atividade assimétrica pode ser detectada através da medida da temperatura timpânica (TT), do eletroencefalograma (EEG), do estudo do fluxo sanguíneo pelo SPECT cerebral (tomografia computadorizada por emissão de fóton único) ou mesmo pela determinação do metabolismo celular pelo PET (tomografia por emissão de pósitrons), estas duas últimas técnicas realizadas pela Medicina Nuclear <sup>(1)</sup>, ou ainda pela ressonância magnética funcional.

A **cintilografia de perfusão cerebral** ou **SPECT cerebral** é o estudo do fluxo sanguíneo cerebral regional através da administração endovenosa de uma substância ou fármaco marcado com material radioativo ou radiofármaco capaz de ser extraído pelo neurônio. Estas substâncias são extraídas da circulação pelos neurônios, sendo captadas e retidas no tecido cerebral (substância cinzenta) em proporção ao fluxo sanguíneo cerebral regional, permitindo a avaliação funcional da perfusão cerebral. Este radiofármaco, para ser um verdadeiro marcador do fluxo cerebral tem que ter as seguintes características: ser lipofílico, para se difundir livremente pela barreira hemato-encefálica; ter pH neutro; se ligar minimamente às proteínas; ter um longo tempo de retenção no cérebro e distribuição regional fixa. No Brasil o traçador de perfusão cerebral mais utilizado é o ECD (etileno dicisteína) ligado ao tecnécio ( $^{99m}\text{Tc}$ ), por ser disponível e de menor custo, sendo comercializado pela Du Pont Pharma com o nome de Neurolite® <sup>(2)</sup>. Esta amina é captada pelo cérebro pelo seguinte mecanismo: o pH intracelular é menor que o sanguíneo, isto permite que a amina,



de pH neutro e lipofílica no sangue, sofre difusão pela barreira hemato-encefálica, onde se torna ionizada, e é captada para dentro do neurônio, de menor pH.

A técnica consiste na obtenção de cortes tomográficos - SPECT (single photon emission computed tomography) nos 03 eixos: coronal ou frontal, sagital e transversal de todo o cérebro <sup>(3)</sup>. O paciente, ao chegar no Serviço de Medicina Nuclear, fica em repouso numa sala silenciosa, por aproximadamente 30 minutos, já com acesso venoso, de olhos vendados e tampões nos ouvidos para evitar estímulos visuais e sonoros. O radiofármaco é então injetado sem que o paciente perceba e depois de 30 minutos são adquiridas as imagens tomográficas na gama-câmara com o paciente deitado confortavelmente na maca do aparelho durante cerca de 30 minutos; o paciente, portanto, fica cerca de 1 hora e meia na Clínica de Medicina Nuclear, desde o preparo até o término do exame. O SPECT cerebral é um exame de fácil realização e altamente reproduzível, tendo sensibilidade e especificidade variável de acordo com as diversas patologias. O avanço da Medicina Nuclear tem possibilitado o diagnóstico mais preciso das diversas doenças neuropsiquiátricas, como, por exemplo, doenças cérebro-vasculares, demências, enxaquecas, certos tipos de epilepsia, distúrbio bipolar e depressão, um vez que o SPECT possibilita a visualização de lesões funcionais, fornecendo uma correlação anátomo-funcional<sup>(1,5,6)</sup>. Assim, no distúrbio bipolar observa-se hipometabolismo frontal ou mesmo global, além de assimetrias no lobo temporal, e na depressão defeitos perfusionais no córtex frontal lateral, sendo geralmente o defeito à esquerda maior que à direita, mas também pode ocorrer hipofrontalidade simétrica que tem sido associada a sintomas negativos severos, hipometabolismo global e dos núcleos caudados. Estes achados, algumas vezes inconsistentes, provavelmente se devem à heterogeneidade destas doenças e podem estar relacionados ao déficit de atenção bem como a respostas cognitivas e emocionais. O SPECT cerebral com agentes de perfusão em

pacientes com distúrbio de depressão unipolar e bipolar sem uso de medicação mostrou hipoperfusão nos lobos temporais, área pré-frontal, giro do cíngulo e núcleo caudado à esquerda<sup>7</sup>.

O SPECT cerebral vem sendo usado desde 1980 e permite uma medida acurada e não invasiva do fluxo sanguíneo cerebral regional, essencial para o avanço do diagnóstico das patologias psiquiátricas evidenciando substratos funcionais e, conseqüentemente, permitindo uma melhor caracterização das mesmas, isto é, maior acurácia diagnóstica e possibilidades terapêuticas<sup>(1,2,8)</sup>.

A **temperatura timpânica** (TT) é um indicador indireto da atividade cerebral podendo identificar atividades assimétricas entre os hemisférios. O aumento da atividade cerebral resulta na diminuição da temperatura timpânica ipsilateral ao hemisfério mais ativo. Meiner e Dabbs observaram que o maior fluxo sanguíneo dirigido ao hemisfério mais ativo tem efeito de resfriá-lo, em conseqüência da dilatação da carótida interna, e que esse resfriamento pode ser captado pela membrana timpânica<sup>(9)</sup>. A relação de aumento entre a atividade neuronal e fluxo sanguíneo regional já foi estabelecida, sendo esta relação espacial e temporalmente precisa, mediadas principalmente pela pressão de CO<sub>2</sub> e pela liberação de CO que leva à vasodilatação<sup>(9)</sup>. Isso garante que o aumento do fluxo sanguíneo regional seja reflexo imediato da atividade neuronal, o mesmo aplicando-se à variação térmica. Por sua proximidade com o hipotálamo, a membrana timpânica vem sendo amplamente utilizada em serviços médicos de todo o mundo como um local de mensuração da temperatura corpórea<sup>(10)</sup>, especialmente em crianças. Aproximando-se um termômetro apropriado da membrana timpânica, ele será capaz de detectar a temperatura do fluxo sanguíneo cerebral, especificamente do hipotálamo, onde se encontra o centro regulador da temperatura corpórea.

Assim, estudos de neurofisiologia têm utilizado esta medida como meio de detecção indireta do fluxo sanguíneo cerebral <sup>(11-16)</sup>, como o trabalho de Meiners e Dabbs <sup>(9)</sup>, o qual teve como objetivo principal utilizar a medida de temperatura timpânica (TT) para detectar mudanças no fluxo sanguíneo cerebral, e alguns desses estudos têm indicado que ativações assimétricas dos hemisférios podem ser captadas por variações, também assimétricas, na temperatura timpânica <sup>(11,14,15)</sup>. O aumento da atividade cerebral, percebido pela diminuição da TT, é observado em situações de estresse, como por exemplo no teste de Stroop <sup>(16,17)</sup>.

Meiners e Dabbs encontraram decréscimo na temperatura do tímpano esquerdo durante tarefas verbais e, decréscimo no direito, durante tarefas espaciais, predizendo que um aumento assimétrico da atividade cerebral seria acompanhado por um aumento também assimétrico do fluxo sanguíneo regional e conseqüente resfriamento do hemisfério mais ativo.

Hopkins e Fowler <sup>(11)</sup> obtiveram resultados semelhantes em chimpanzés (*Pan troglodites*), com diminuição da temperatura direita e aumento da esquerda em tarefas de discriminação visual-espacial e *matching-to-sample*. Já, Parr e Hopkins <sup>(15)</sup>, em um trabalho conjunto, encontraram nos chimpanzés aumentos na temperatura timpânica direita, durante testes que envolviam emoções negativas.

Swift <sup>(12)</sup> realizou três experimentos com tarefas lateralizadas, e os resultados não indicaram relação confiável entre a ativação assimétrica cerebral e a TT, mas revelaram que o aumento da assimetria térmica entre os dois ouvidos estava relacionado com a melhora nas *performances* dos testes.

Altas variações da relação entre as temperaturas direita/esquerda também já foram correlacionadas à locomoção relacionada ao estresses em macacos Rhesus e a uma maior prevalência de problemas comportamentais em crianças <sup>(14)</sup>.

Baseado nos trabalhos citados acima, podemos supor que, em condições controladas, a TT poderá ser usada como um índice indireto, barato e não invasivo para detectar mudanças assimétricas do fluxo sanguíneo cerebral, que refletem atividade cortical lateralizada.

Os métodos empregados na prática para esta finalidade são o EEG, de menor custo e muito pobre resolução, a não ser que utilizando dezenas de canais (o que eleva consideravelmente os custos), e outros como o SPECT cerebral, o PET (tomografia por emissão de pósitrons) e a Ressonância Magnética funcional, os dois últimos, principalmente, de menor disponibilidade na prática clínica e custo extremamente elevado.

Por não existir metodologia disponível simples, portátil, rápida e barata que permita avaliar assimetrias da função cerebral, a medida da temperatura timpânica poderia ser uma alternativa de método para tal finalidade.

O presente estudo consiste na avaliação do fluxo cerebral através do SPECT cerebral e sua possível correlação com a medida da temperatura timpânica, com o objetivo de validar esta última, em existindo tal correlação, como uma técnica fácil, barata e não-invasiva de avaliação da lateralização da função cerebral em condições fisiológicas e pacientes com suspeita de doenças neurológicas e psiquiátricas.

## **2- Objetivo**

O objetivo principal deste estudo, como explicitado na própria introdução, foi investigar a possibilidade da Temperatura Timpânica (TT) ser usada como um indicador de atividade cerebral assimétrica em humanos na prática clínica, em ambiente ambulatorial.

Com este objetivo foram verificadas as diferenças da TT em pacientes encaminhados para realização do SPECT cerebral e para verificar a possibilidade da técnica da medida da TT ser utilizada na clínica médica como índice indireto confiável, não invasivo e barato de detecção de mudanças assimétricas de fluxo sanguíneo entre os hemisférios em humanos, provocadas por ativações assimétricas, permitindo selecionar pacientes com suspeita de disfunção cerebral lateralizada.

### **3- Materias e Métodos**

#### **3.1- Introdução**

Este projeto foi submetido ao comitê de ética da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília - UnB, tendo sido aprovado pelo mesmo, permitindo sua execução sem restrições, já que os pacientes estudados foram previamente encaminhados ao Serviço de Medicina Nuclear para investigação diagnóstica ou acompanhamento terapêutico através do SPECT cerebral, sem gasto adicional, viabilizando a execução do projeto, e após consentimento prévio, segundo resolução do Ministério da Saúde de 1996, N° 196/96- sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

Ao chegar na clínica de Medicina Nuclear para realização do SPECT cerebral, os pacientes eram informados sobre a possibilidade de medição da TT caso consentissem.

Os exames de SPECT foram realizados somente com indicação clínica e seriam realizados mesmo sem a participação no presente estudo.

O termômetro digital utilizado faz parte do patrimônio do Laboratório de Neurociências e Comportamento.

Nenhuma das duas técnicas apresenta efeitos colaterais. O SPECT cerebral, por utilizar pequena dose de material radioativo, ( $^{99m}\text{Tc}$ ), não deve ser realizado durante a gravidez, em recém-nascidos ou em mulheres no puerpério ou lactação.

### 3.2- Sujeitos

Foram estudados 32 pacientes, 20 mulheres e 12 homens, com idade média de 47,34  $\pm$  22,96 anos de idade (idade mínima de 7 e máxima de 80 anos), encaminhados para realização da perfusão sanguínea cerebral através do SPECT. Em todos os pacientes foram medidas as TT em ambos os ouvidos e calculada a sua diferença. Os critérios de exclusão utilizados foram febre e/ou otite.

Para a obtenção de parâmetros para comparação das medidas das diferenças da TT nos pacientes estudados, estas medidas também foram realizadas num grupo controle de voluntários normais. Para a normatização da diferença da TT houve a participação de quarenta e sete voluntários, 20 homens e 27 mulheres, com idade máxima de 67, mínima de 18 anos e média de 39,38 ( $\pm$  12,57) anos. Todos receberam informação sobre o procedimento e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Possíveis diferenças entre sexo e idade foram avaliadas, tais como média e desvio-padrão da diferença absoluta da TT e média de idade (tabela 3).

### 3.3- SPECT cerebral

O SPECT cerebral ou cintilografia de perfusão cerebral é um exame de imagem para medida e análise do fluxo sanguíneo regional cerebral, não invasivo, reproduzível e de fácil execução, realizado pela medicina nuclear com o intuito de diagnosticar doenças neuropsiquiátricas e que identifica quais áreas do cérebro se tornam mais ou menos ativas em diferentes patologias; para tanto, utiliza uma substância acoplada a uma pequena quantidade de material radioativo, que é administrada por meio de uma injeção endovenosa. O SPECT cerebral não possui efeitos colaterais, mas como dito anteriormente, por empregar material radioativo, ( $^{99m}\text{Tc}$ ), mesmo em pequenas doses, não deve ser realizado durante a gravidez, em recém-nascidos ou em mulheres no puerpério ou lactação.

O SPECT cerebral foi realizado em 32 pacientes encaminhados para a realização desse exame em duas clínicas de Medicina Nuclear: Núcleos- Unidade Hospital Santa Lúcia e Núcleos – Unidade Hospital Brasília, localizados respectivamente nos Hospitais Santa Lúcia e Hospital Brasília, ambos na cidade de Brasília, Distrito Federal. A indicação mais freqüente para a realização do SPECT cerebral foi depressão (8 pacientes). Outras indicações foram: déficit de atenção e hiperatividade, isquemia cerebral, ansiedade, Doença de Alzheimer, alteração de memória, de humor e de comportamento, fobia social, epilepsia, demência, distúrbio bipolar, cefaléia, atrofia cerebral, vertigem e abuso de drogas. Em quatro pacientes não havia indicação no pedido médico, mas todos relataram clinicamente sintomas neuropsiquiátricos (tabela 1).

O SPECT cerebral foi realizado em duas gama-câmaras, também chamadas câmaras de cintilação, ambas de 01 cabeça, marcas Elscint (modelo SP4) e GE (modelo Millenium)



utilizando técnica tomográfica (SPECT – tomography computed emission single photon).

Os pacientes receberam uma injeção intravenosa de 740 MBq (20 mCi) de ECD[<sup>99m</sup>Tc], após repouso em maca confortável, sem estímulos sonoros ou visuais. Após repouso de aproximadamente 30 minutos e após 30 minutos da injeção do radiofármaco as imagens foram adquiridas usando uma câmara de cintilação equipada com um colimador de baixa energia e alta resolução. As imagens foram reconstruídas nos planos coronal, sagital e transversal usando o algoritmo “filtered back projection” e filtro Hanning.

A avaliação do SPECT cerebral foi realizada por um médico nuclear habilitado e experiente (sem conhecimento do estudo) através de análise qualitativa (análise visual) divididos em exames alterados (identificação de áreas hipoperfundidas ou hiperperfundidas) e exames normais (áreas normoperfundidas).

Foi realizada análise retrospectiva semi-quantitativa utilizando software adquirido no Serviço de Medicina Nuclear Núcleos – Unidade Santa Lúcia, posteriormente à coleta dos dados, em apenas 4 pacientes pois só foi possível a recuperação dos dados do SPECT destes pacientes. A análise semi-quantitativa forneceu as contagens por pixel em áreas de interesse nos dois hemisférios através de ROIs (region of interest) – áreas de interesse - semi-automáticos nos lobos frontais, temporais, parietais e occipitais. Foi calculado o total de contagem em cada hemisfério (somando-se a contagem em todos os lobos do hemisfério) e assim obtida a lateralização interhemisférica (maior número de contagem por hemisfério) que foi comparada com a lateralização da análise qualitativa (análise visual) baseada no laudo liberado pelo médico nuclear. Adicionalmente foi observado o total de contagem em cada lobo temporal e calculada a diferença interhemisférica nos pacientes para comparação da lateralização obtida em todo o hemisfério pela análise semiquantitativa, pela análise qualitativa (visual) e pela medida da TT.

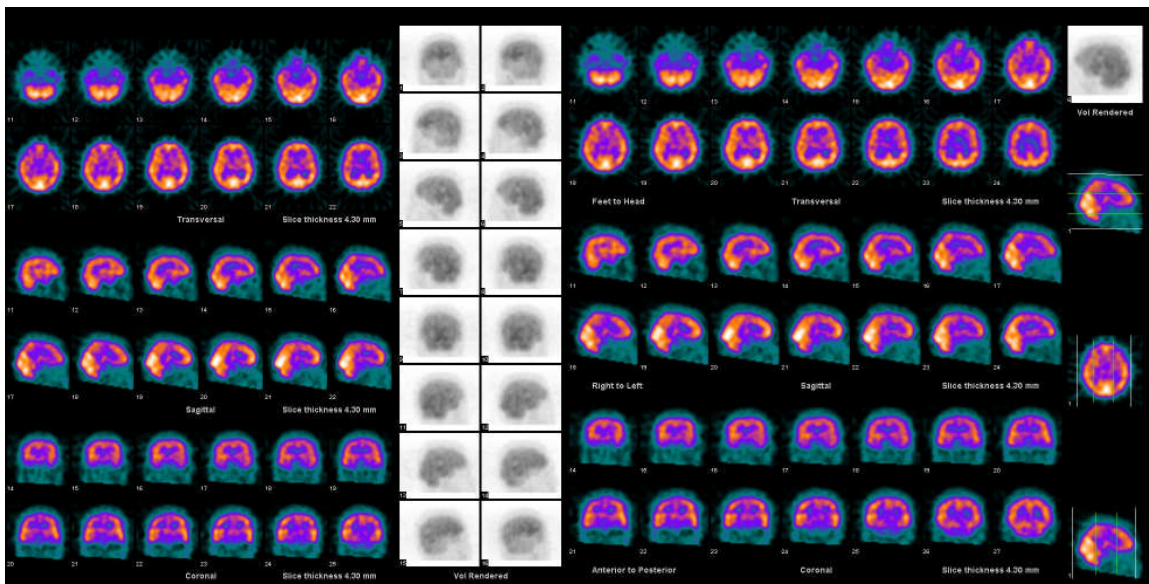


Figura 1 – Imagens tomográficas do SPECT cerebral

Tabela 1 – Tabela de indicações médicas para realização do SPECT cerebral, idade e sexo dos 32 pacientes.

<b>Pacientes</b>	<b>Indicação</b>	<b>idade</b>	<b>sexo</b>
EDOS	Depressão, demência	57	F
BMOG	Depressão	20	F
MECA	Depressão a esclarecer	45	F
DMBA	Depressão	19	F
MFS	Depressão	38	M
MEBT	Desorientação, tontura, depressão, cardiopatia grave	70	F
MFC	Depressão, abuso de benzodiazepínico	34	F
RMLR	Depressão, ansiedade	54	M
RMPB	Ansiedade	58	F
MRS	Alteração de memória	66	M
LMS	Diminuição da memória	78	F
PHSP	Distúrbio de concentração, alteração de comportamento, humor	7	M
ODM	Déficit de memória para fatos recentes	66	M
MSP	Fobia social, epilepsia	41	F
JGA	Cefaléia	22	F
BFF	Cefaléia	24	M
YSM	Vertigem	79	F
JBR	Demência	79	M
RCC	Alzheimer	76	M
CRS	Distúrbio bipolar	40	F
APF	Abuso de drogas	42	F
DFM	Atrofia cerebral senil	65	F
PSVM	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade	7	M
JVA	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade	13	F
LRM	Transtorno de Déficit de Atenção	40	M
HSC	Isquemia cerebral transitória	65	F
CM	Isquemia cerebral	80	M
DCML	Avaliação –tumor de hipófise	39	F
LSN	Sem indicação	35	M
AAR	Sem indicação	23	F
MTSV	Sem indicação	55	F
LGF	Sem indicação	78	F

### 3.4- Medidas da Temperatura timpânica (TT)

Para a medida da temperatura timpânica utilizamos um termômetro timpânico Infravermelho graduado em graus Celsius (ThermoScan Plus IRT 3520, Braun, Alemanha) pertencente ao Laboratório de Neurociências e Comportamento da Faculdade de Saúde da UNB.



Figura 2 –termômetro timpânico

A medida da temperatura do tímpano foi realizada com um termômetro encostado ao ouvido, de forma totalmente indolor, com os indivíduos em repouso, sentados em uma cadeira confortável. Procedeu-se à medida da TT em cada ouvido, alternadamente, no mínimo 3 vezes e no máximo 5 vezes. O lado inicial foi aleatoriamente escolhido entre os indivíduos e em todos o mesmo observador obteve os dados. Foi utilizada a média da medida em cada lado.

A medida da TT foi realizada em três momentos distintos:

1. Antes da injeção do SPECT cerebral (antes do repouso e da administração endovenosa do radiotraçador);
2. Após a injeção e antes da realização das imagens tomográficas (SPECT);
3. Após a realização do exame, ou seja, das imagens tomográficas.

Os voluntários normais tiveram as temperaturas timpânicas medidas da mesma forma, porém sem os eventos relativos ao exame (injeção de rádiofarmaco ou obtenção de imagens no equipamento).

Foram calculadas a média das medidas da TT de cada ouvido e a diferença interauricular entre as mesmas - a diferença foi obtida subtraindo-se o valor maior do menor. A partir destes dados foram obtidos a média e o desvio padrão das diferenças da TT em todos os 32 pacientes e comparados com a média da diferença obtida no grupo controle (composto por 47 voluntários normais) utilizando-se como intervalo de confiança de 95%, ou seja, 02 desvios-padrões (tabela 3).

Posteriormente comparamos a lateralização hemisférica (hemisfério mais ativo) obtida através dos resultados dos pacientes pelo SPECT cerebral e da lateralização através das diferenças das TT entre os ouvidos (hemisfério com menor TT) nos 32 pacientes, buscando correlacionar os achados entre os dois métodos e possíveis correspondências nas alterações (assimetrias) interhemisféricas.

## **4- Resultados**

### **4.1 - Temperatura da membrana Timpânica**

#### **4.1.1- Dados obtidos com a normatização da TT**

Para obtenção de parâmetros para comparação com os valores da diferença da TT dos 32 pacientes, foram avaliados 47 voluntários normais, 27 mulheres e 20 homens, a idade máxima foi 67 anos, a mínima de 18 e a média de 39,38 ( $\pm$  12,571) anos. Apenas 4 voluntários eram sinistros e 43 destros. A média da TT encontrada no ouvido direito foi 36,85°C, com desvio padrão (DP) 0,50, variando entre 34,90 a 37,52°C. No ouvido esquerdo a média obtida foi 36,74°C, com desvio padrão (DP) de 0,57, variando entre 35,05 e 37,52°C. A média das diferenças entre a temperatura timpânica direita e esquerda foi 0,2530, com desvio-padrão de 0,21, sendo o menor valor encontrado 0 e o maior valor foi 0,97. Vinte e nove (29) voluntários apresentaram menor temperatura à esquerda (hemisfério mais ativo), 15 à direita e 3 não apresentaram diferença entre a TT direita e esquerda (tabelas 2 e 3).

A partir da média da diferença da TT obtida nos voluntários normais (0,25) e utilizando-se um intervalo de confiança de 95%, ou seja,  $\pm$  02 desvios-padrões ( $2 \times 0,21$ ), obtivemos o valor de 0,67, assim consideramos como variação anormal valores de diferença da TT que variassem acima deste valor (tabela 3).

Os dados normativos obtidos foram publicados em revista indexada (vide item 9.1), uma vez que não existia, na literatura, normatização de diferenças interauriculares de TT em indivíduos normais, com valores médios e limites superior e inferior de normalidade.

Tabela 2 - Valores obtidos com a normalização de diferenças interauriculares de TT em 47 indivíduos normais.

controle	OD	OE	diferença	Hemisfério mais		idade	Dominância manual
				ativo (menor TT)	sexo		(destro ou ambidestro)
1	37,27	37,17	0,1	E	F	18	D
2	37,2	37,2	0	D=E	F	34	D
3	36,65	36,6	0,05	E	F	39	D
4	37,3	37,4	0,1	D	F	41	D
5	37,175	37,525	0,35	D	F	44	D
6	37,12	37	0,12	E	F	33	D
7	36,46	36,74	0,28	D	F	36	E
8	36,86	36,86	0	D=E	F	25	D
9	37,3	37,5	0,2	D	M	67	D
10	36,86	36,72	0,14	E	M	45	D
11	36,87	36,27	0,6	E	F	23	E
12	36,48	36,12	0,36	E	F	52	E
13	36,78	36,78	0	D=E	M	53	D
14	37,5	37,42	0,08	E	F	47	D
15	37,45	37,32	0,13	E	F	34	D
16	37,37	37,02	0,35	E	F	45	D
17	37,12	36,92	0,2	E	F	33	D
18	36,9	36,87	0,03	E	F	24	D
19	36,48	36,2	0,28	E	F	24	D
20	36,82	36,75	0,07	E	M	35	D
21	37,25	37,05	0,2	E	M	30	D
22	37,42	37,68	0,26	D	F	60	D
23	36,275	36,46	0,19	D	F	51	D

24	37,28	37,02	0,26	E	F	26	D
25	36,42	36,52	0,1	D	M	61	D
26	36,2	36,325	0,125	D	F	20	D
27	36,38	36,14	0,24	E	F	44	D
28	36,8	36,68	0,12	E	F	52	D
29	37,32	36,76	0,56	E	F	35	D
30	37,16	36,92	0,24	E	F	62	D
31	36,44	35,78	0,66	E	M	35	D
32	37,225	36,65	0,57	E	M	28	D
33	36,95	36,35	0,6	E	M	32	D
34	36,675	36,625	0,05	E	F	32	D
35	37,175	37,725	0,45	D	M	28	E
36	37,35	36,9	0,45	E	F	34	D
37	36,875	36,925	0,05	D	M	48	D
38	37,2	37,125	0,075	E	M	24	D
39	36,6	36,65	0,05	D	M	46	D
40	36,6	36,525	0,975	E	M	64	D
41	34,9	35,05	0,15	D	M	56	D
42	36,95	36,47	0,475	E	M	31	D
43	36,575	36,775	0,2	D	M	48	D
44	36,25	35,825	0,425	E	M	41	D
45	37,25	37,45	0,2	D	M	48	D
46	36,95	37,275	0,325	D	M	37	D
47	35,625	35,175	0,45	E	F	26	D
<b>Média</b>	36,85	36,749	0,2530			39,38	
<b>Desvio</b>							
<b>Padrão</b>	0,500062	0,571747	0,2104			12,571	



Tabela 3- Comparação das diferenças entre temperaturas do ouvido direito e esquerdo no grupo de voluntários normais

		<i>Amostra (n=47)</i>	<i>Homens (n=20)</i>	<i>Mulheres (n=27)</i>
<b>Diferença absoluta TT (°C)</b>	<i>Média</i>	0,2530	0,2958	0,2213
	<i>Desv. pad.</i>	0,2104	0,2579	0,165
	<i>+2 Desv. pad.</i>	0,6738	0,8116	0,5513
	<i>+3 Desv. pad.</i>	0,8842	1,0695	0,7163
<b>Idade (anos)</b>	<i>Média</i>	39,38	42,85	36,81
	<i>Desv. pad.</i>	12.571	12.795	11.994

#### **4.1.2- Medida da TT nos pacientes**

Foram medidas as TT em 32 pacientes, 22 antes da injeção ou seja antes do início do exame, 4 após a injeção do radiofármaco porém antes da realização das imagens e 6 após a realização do exame. O momento da medida da TT não mostrou alterações estatisticamente significativas em relação à medida da TT.

Nenhum dos 32 pacientes avaliados apresentou lateralização anormal baseado nos valores obtidos pela normatização da TT ou seja diferença de TT maior que 0,6738, utilizando um intervalo de confiança de 95%. O menor valor da diferenciação da TT nos pacientes foi 0,02 e o maior foi 0,6.

Tabela 4 – Valores da TT em cada ouvido nos 32 pacientes

<b>Pacientes</b>	<b>OD</b>	<b>OE</b>	<b>Diferença da TT</b>	<b>Hemisfério mais ativo (menor TT)</b>
EDOS	36,725	37,275	0,55	D
BMOG	36,32	36,25	0,07	E
MEBT	36,975	36,85	0,125	E
HSC	37,82	37,72	0,1	E
MECA	36,65	36,57	0,08	E
MFS	36,97	36,95	0,02	E
MTSV	36,975	37,075	0,1	D
DCML	36,9	36,8	0,1	E
LMS	36,3	36,35	0,05	D
LGF	37,86	37,34	0,52	E
RMPB	36,97	36,7	0,3	E
DMBA	36,9	37,1	0,2	D
JVA	36,25	36,27	0,02	D
AAR	36,025	36,3	0,27	D
APF	37,075	37,27	0,2	D
LSN	37,075	37,175	0,1	D
CRS	37,35	37,3	0,05	E
JGA	37,25	37,3	0,05	D
BFF	36,52	36,8	0,28	D
YSM	36,92	36,97	0,05	D
MRS	36,9	36,875	0,025	E
MFC	36,425	36,3	0,125	E
RCC	36,56	36,7	0,14	D
LRN	36,57	36,6	0,03	D
PSVM	36,9	37,1	0,2	D
CM	37,1	36,7	0,4	E
PHSP	36,5	36,7	0,2	D
MSP	36,3	36,15	0,15	E
ODM	35,5	36,1	0,6	D
RMLR	35,6	35,92	0,32	D
JBR	36,4	36,5	0,1	D
DFM	36,3	36,2	0,1	E

## **4.2- SPECT cerebral**

### **4.2.1- Análise qualitativa:**

O estudo foi realizado em 32 pacientes encaminhados para a realização de SPECT cerebral, 18 na Unidade Hospital Santa Lúcia e 14 na Unidade Hospital Brasília. A análise qualitativa (visual) foi realizada por um médico nuclear habilitado e experiente, sem conhecimento do estudo, através de análise qualitativa (análise visual).

Do total de 32 pacientes, 14 tinham exames normais e 18 apresentaram alteração no SPECT cerebral, sendo que 8 pacientes apresentaram alterações difusas no SPECT cerebral (isto é, apresentaram alterações simétricas bilaterais) e 10 apresentaram assimetria na atividade cerebral (um hemisfério mais ativo em relação ao contralateral). Destes 10 pacientes que tiveram cintilografias alteradas com assimetria hemisférica na análise visual, 9 apresentaram lateralização à direita (ou seja, maior atividade no hemisfério direito quando comparado ao esquerdo) e somente 1 à esquerda (tabelas 5 e 6).

Dos oito pacientes com suspeita de depressão 5 apresentaram alteração no SPECT, sendo 1 com lateralização à esquerda (RMLR - menor atividade à direita), 1 à direita (MFS - maior atividade à direita) e 3 com alterações simétricas ou seja envolvendo ambos os hemisférios (MFC, EDOS e MECA) – dados extraídos das tabelas 5 e 6.

Tabela 5 – Hipóteses diagnósticas e resultados (análise qualitativa) dos 18 pacientes com SPECT cerebral alterado

<b>Pacientes</b>	<b>Hipótese diagnóstica</b>	<b>Alterações do SPECT Cerebral</b>
EDOS	Depressão, demência	Hipoperfusão órbito-frontal e temporal bilateral - Depressão Maior
HSC	Isquemia cerebral transitória	Hipoperfusão difusa. Possível depressão
MECA	Depressão a esclarecer	Hipoperfusão difusa
MFS	Depressão	Assimetria de núcleos da base e hiperperfusão occipital direita
MTSV	sem indicação	Hipoperfusão órbito-frontal esquerda e temporal bilateral
DCML	avaliação	Discreta hipoperfusão temporal esquerda
LMS	Diminuição da memória	Moderada hipoperfusão temporal bilateral - Alzheimer
LGF	Sem indicação	Moderada hipoperfusão órbito-frontal e temporal esquerda - Síndrome Vertiginosa
RMPB	Ansiedade	Hipoperfusão difusa, hiperperfusão do cíngulo
BFF	Cefaléia	Hipoperfusão cerebelar
YSM	Vertigem	Hipoperfusão temporal esquerda. Síndrome Vertiginosa
MFC	Depressão	Hipoperfusão discreta em ambos os hemisférios difusamente e terço médio do cíngulo
MRS	Alteração de memória	Hipoperfusão discreta dos núcleos da base à esquerda
RCC	Alzheimer	Hipoperfusão temporal esquerda
CM	Isquemia cerebral	Hipoperfusão generalizada, hipoperfusão no cíngulo e parietal esquerda
RMLR	Depressão, ansiedade	Hipoperfusão frontal direita
JBR	Demência	Hipoperfusão temporal bilateral
DFM	Atrofia cerebral	Hipoperfusão cerebral esquerda

Tabela 6 – Alterações encontradas pela análise qualitativa do SPECT cerebral e lateralização (dominância) hemisférica correspondente

<b>Pacientes</b>	<b>Alterações do SPECT Cerebral</b>	<b>Hemisfério mais ativo pela análise visual do SPECT (Lateralização hemisférica)</b>
EDOS	Hipoperfusão órbita-frontal e temporal bilateral - Depressão Maior	D=E
HSC	Hipoperfusão difusa. Possível depressão	D=E
MECA	Hipoperfusão difusa	D=E
MFS	Assimetria de núcleos da base e hiperperfusão occipital <b>direita</b>	D
MTSV	Hipoperfusão órbita-frontal <b>esquerda</b> e temporal bilateral	D
DCML	Discreta hipoperfusão temporal <b>esquerda</b>	D
LMS	Moderada hipoperfusão temporal bilateral - Alzheimer	D=E
LGF	Moderada hipoperfusão órbita-frontal e temporal <b>esquerda</b> - Síndrome Vertiginosa	D
RMPB	Hipoperfusão difusa, hiperperfusão do cíngulo	D=E
BFF	Hipoperfusão cerebelar	D=E
YSM	Hipoperfusão temporal <b>esquerda</b> . Síndrome Vertiginosa	D
MFC	Hipoperfusão discreta em ambos os hemisférios difusamente e terço médio do cíngulo	D=E
MRS	Hipoperfusão discreta dos núcleos da base à esquerda	D
RCC	Hipoperfusão temporal <b>esquerda</b>	D
CM	Hipoperfusão generalizada, hipoperfusão no cíngulo e parietal <b>esquerda</b>	D
RMLR	Hipoperfusão frontal <b>direita</b>	E
JBR	Hipoperfusão temporal bilateral	D=E
DFM	Hipoperfusão cerebral <b>esquerda</b>	D

#### 4.2.2 – Análise semiquantitativa

Só foi possível realizar a análise semiquantitativa em quatro pacientes que realizaram SPECT cerebral no Hospital Santa Lúcia pois o software que permitiu esta análise foi adquirido pelo serviço (software Mirage –GE) posteriormente à coleta dos dados, sendo possível recuperar apenas os dados de 4 pacientes que realizaram SPECT neste Hospital.

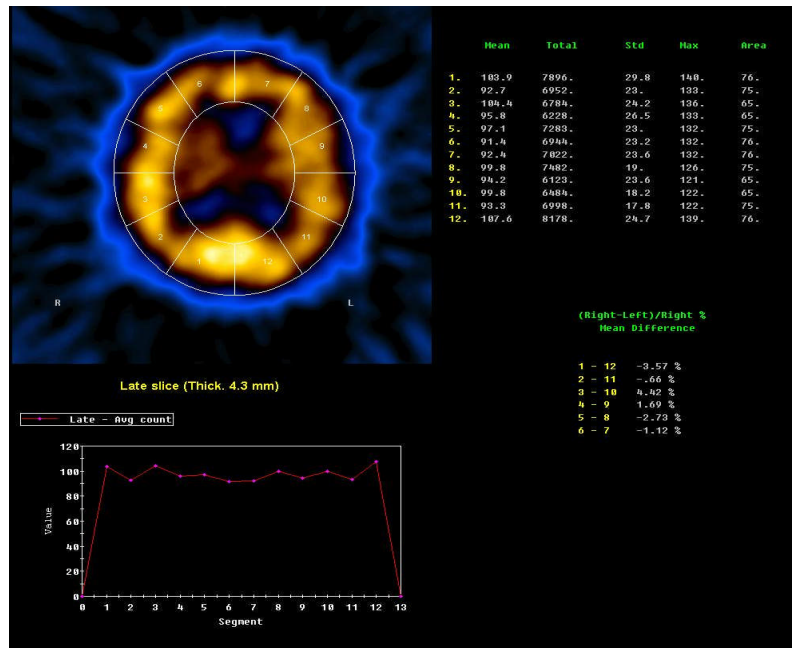
As figuras abaixo (figuras 3.1 e 3.2) mostram os dados fornecidos pelo software de semiquantificação nestes pacientes. O software divide automaticamente cada hemisfério em 6 áreas, não sendo possível ao usuário deste programa manipular os limites destas áreas, exceto os contornos interno e externo do cérebro e a escolha do nível do corte, havendo portanto limitações na utilização dos dados obtidos. O nível de corte (“slice”) escolhido nestes 4 pacientes foi o que melhor evidenciava os lobos temporais. Para comparar os dois hemisférios foi calculado o total de contagens por hemisfério, no direito (soma das contagens dos ROIs – “region of interest” ou áreas de interesse - de 1 a 6) e no esquerdo (soma das contagens dos ROIs de 7 a 12) e calculada sua diferença e lateralização (dominância hemisférica) conforme tabela 7. O fabricante do software recomenda como valor de assimetria significativa valores acima de 5% de diferença entre um hemisfério e outro. Baseado neste valor somente um paciente (LMS) apresentou lateralização hemisférica significativa para à direita, como mostrado na tabela 7, porém a análise qualitativa apresentou alteração bilateral neste paciente (moderada hipoperfusão temporal bilateral, sugestivo de Doença de Alzheimer).

A análise semiquantitativa, como explicado anteriormente, fornece a contagem por pixel em áreas de interesse (ROIS) automaticamente colocadas nos hemisférios de acordo com o software, somente sendo permitido ao operador manipular os contornos externos e

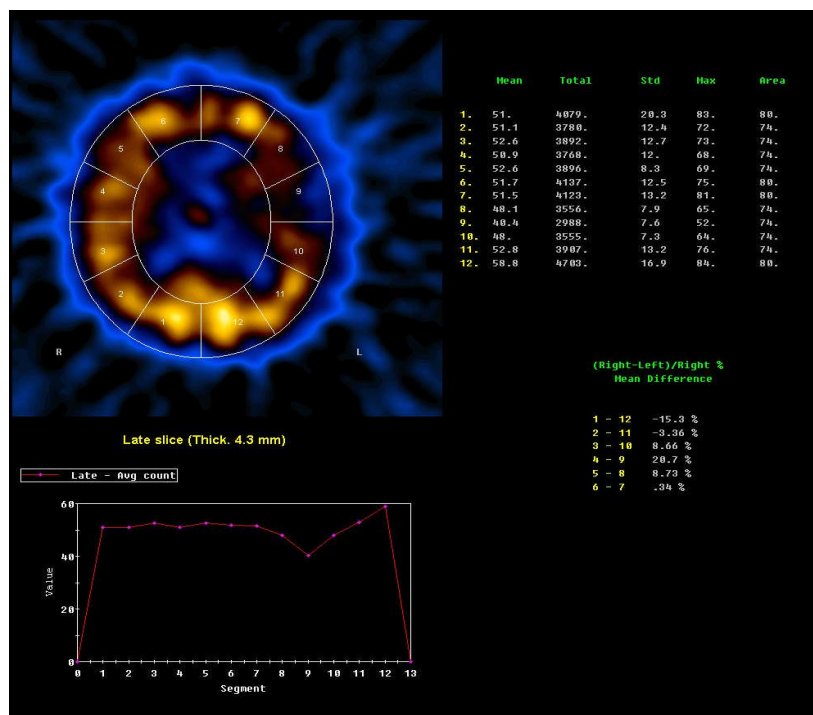
internos após a escolha do nível de corte, explicando em parte as alterações localizadas em determinados lobos descritas nos laudos (análise qualitativa ou visual), sem correspondência na análise hemisférica semiquantitativa, sem dúvida, como já mencionado, uma limitação quando comparamos os dados das análises quantitativa e semiquantitativa.

Devido à localização do tímpano e, conseqüentemente, da membrana timpânica no lobo temporal, também analisamos as contagens do material radioativo nos lobos temporais bilaterais destes quatro pacientes e obtivemos a diferença interhemisférica entre eles (tabela 8). Verificamos que, quando se considerou apenas as contagens nos lobos temporais, houve incremento na diferença interhemisférica nos 4 pacientes e discordância entre a dominância hemisférica no paciente EDOS (comparação dos dados das tabelas 7 e 8).



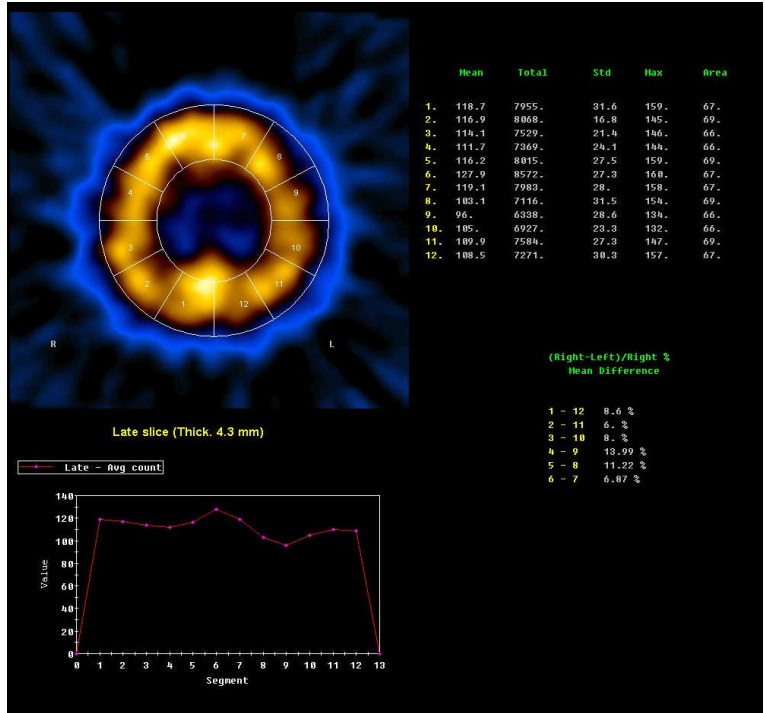


Paciente 1 - EDOS

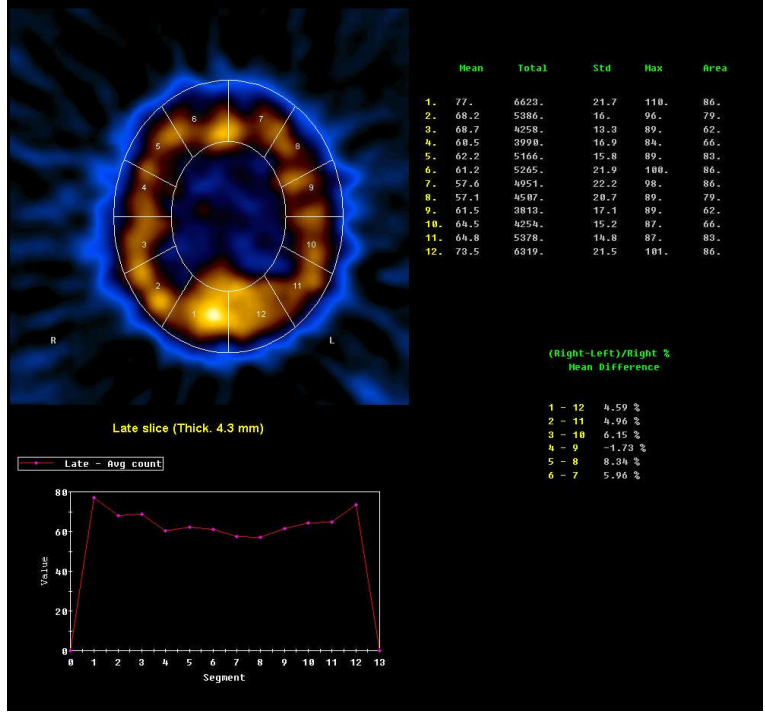


Paciente 2 - LGF

Figura 3.1 - Análise semiquantitativa (software Mirage -GE)



Paciente 3 – LMS



Paciente 4 – MTSV

Figura 3.2 – Análise semiquantitativa (software Mirage -GE)

Tabela 7. Análise semiquantitativa entre os hemisférios (software Mirage –GE). \* = soma da médias do total de contagens/pixeis em todos os lobos em cada hemisfério.

Pacientes	Hemisfério direito*	Hemisfério esquerdo*	Diferença inter-hemisférica*	Hemisfério mais ativo
1-EDOS	42087	42287	200 (0,47%)	Esquerdo
2-LGF	23552	22832	720 (3%)	Direito
3-LMS	47508	43219	4289 (9%)	Direito
4-MTSV	30688	29222	1466 (2,4%)	Direito

Tabela 8. Análise semiquantitativa entre os lobos temporais (software Mirage –GE). \* = média do total de contagens/pixeis em cada lobo temporal.

Pacientes	Temporal direito*	Temporal esquerdo*	Diferença entre os lobos Temporais*	Temporal mais ativo
1-EDOS	6228	6123	105 (1,6%)	Direito
2-LGF	3768	2988	780 (20%)	Direito
3-LMS	7369	6338	1031 (13,9%)	Direito
4-MTSV	3990	3813	177 (4,4%)	Direito

#### 4.3- Comparação da lateralização hemisférica encontrada no SPECT cerebral (análises qualitativa e semiquantitativa) e nas diferenças da TT.

Do total de 32 pacientes, 14 tinham exames normais e 18 apresentaram alteração no SPECT cerebral, sendo que 8 pacientes apresentaram alterações difusas no SPECT cerebral, 1 com lateralização (hemisfério dominante) à esquerda e 9 à direita. Destes pacientes que tiveram cintilografias alteradas na análise visual apenas 3 pacientes apresentaram concordância quanto à lateralização hemisférica obtida pela análise visual da cintilografia cerebral e pela TT (tabela 9). Nos 14 pacientes normais, 4 apresentaram lateralização pela TT (menor valor) à direita e 10 à esquerda (tabela 10).

Tabela 9 . Comparação do hemisfério mais ativo (lateralização) pela análise qualitativa do SPECT e pela diferença da TT nos 18 pacientes com SPECT alterado.

Pacientes	Hemisfério mais ativo pela análise visual do SPECT	Hemisfério mais ativo (menor TT)
EDOS	D=E	D
HSC	D=E	E
MECA	D=E	E
MFS	D	E
MTSV	D	D
DCML	D	E
LMS	D=E	D
LGF	D	E
RMPB	D=E	E
BFF	D=E	D
YSM	D	D
MFC	D=E	E
MRS	D	E
RCC	D	D
CM	D	E
RMLR	E	D
JBR	D=E	D
DFM	D	E

Tabela 10. Comparação do hemisfério mais ativo (lateralização) pela análise qualitativa do SPECT e pela diferença da TT nos 32 pacientes:

<b>Paciente</b>	<b>Hemisfério mais ativo no SPECT (qualitativa)</b>	<b>Hemisfério mais ativo pela TT (menor TT)</b>
EDOS	D=E	D
BMOG	D=E (Normal)	E
MEBT	D=E (Normal)	E
HSC	D=E	E
MECA	D=E	E
MFS	D	E
MTSV	D	D
DCML	D	E
LMS	D=E	D
LGF	D	E
RMPB	D=E	E
DMBA	D=E (Normal)	D
JVA	D=E (Normal)	D
AAR	D=E (Normal)	D
APF	D=E (Normal)	D
LSN	D=E (Normal)	D
CRS	D=E (Normal)	E
JGA	D=E (Normal)	D
BFF	D=E	D
YSM	D	D
MFC	D=E	E
MRS	D	E
RCC	D	D
LRN	D=E (Normal)	D
PSVM	D=E (Normal)	D
CM	D	E
PHSP	D=E (Normal)	D
MSP	D=E (Normal)	E
ODM	D=E (Normal)	D
RMLR	E	D
JBR	D=E	D
DFM	D	E

Os SPECTs dos 4 pacientes que realizaram análise semiquantitativa apresentaram cintilografias de perfusão cerebral alteradas, 2 pacientes apresentaram alterações bilateral e/ou difusas no SPECT (análise visual) e 2 lateralização pelo SPECT (dominância hemisférica) à direita. Todos tiveram assimetria na medida da TT considerada normal (utilizando-se intervalo de confiança de 95%), 3 com TT menor a direita (“hemisfério mais ativo”) e 1 menor à esquerda. Em dois pacientes (MTSV e LGF) dos 4 que tiveram a análise semiquantitativa realizada houve concordância entre as análise visual e semiquantitativa (dominância hemisférica). Apenas um paciente (MTSV) apresentou concordância quanto à lateralização pela análise qualitativa do SPECT (visual) e medida da TT (ver tabela abaixo).

Tabela 11. Comparação da lateralização hemisférica pelas análise qualitativas e semiquantitativas do SPECT e pela medida da TT.

Paciente	SPECT qualitativa	SPECT semi-quantitativa	TT
EDOS	D=E	E	D
MTSV	D	D	D
LMS	D=E	D	D
LGF	D	D	E

Levando-se em consideração valores acima de 5% como assimetria significativa (segundo orientação do fabricante) somente um paciente (LMS) apresentou lateralização hemisférica significativa para à direita, porém a análise qualitativa apresentou alteração bilateral neste paciente (tabela 7).

Lembramos que existe limitação quando comparamos os dados das análises quantitativa e semiquantitativa pois, como já relatamos, a análise semiquantitativa fornece a contagem por pixel em áreas de interesse (ROIS) automaticamente colocadas nos

hemisférios de acordo com o software, somente sendo permitido ao operador manipular os contornos externos e Internos depois da escolha do corte (“slice”), explicando em parte as alterações localizadas em determinados lobos, descritos nos laudos (análise qualitativa), sem correspondência na análise hemisférica semiquantitativa.

Outro dado relevante é a possibilidade de haver melhor correlação entre os lobos temporais devido à localização da membrana timpânica neste lobo e, portanto, talvez o SPECT cerebral devesse ser avaliado quanto à possível lateralização (dominância funcional) nesta região para nova correlação com a lateralização obtida pelo cálculo da diferença da TT. Através da análise das contagens de material radioativo nos lobos temporais bilaterais e do cálculo da diferença interhemisférica nestes 4 pacientes utilizando-se o mesmo software para análise semiquantitativa verificamos que, quando se considerou apenas as contagens nos lobos temporais, houve incremento na diferença interhemisférica nos pacientes (observada quando comparamos as tabelas 7 e 8), além de discordância entre a dominância hemisférica no paciente EDOS levando-se em consideração apenas as lateralização das análises semiquantitativas (todo hemisfério x lobo temporal), como podemos confirmar pela tabela 12.

Tabela 12 . Comparação da análise semiquantitativa entre os hemisférios e os lobos temporais.

Pacientes	Hemisfério mais ativo	Temporal mais ativo
1-EDOS	esquerdo	direito
2-LGF	direito	direito
3-LMS	direito	direito
4-MTSV	direito	direito

Embora somente tenha sido possível avaliar semiquantitativamente os lobos temporais dos quatro pacientes foi encontrada correlação entre a lateralização encontrada por tal análise (análise semiquantitativa dos lobos temporais) e a encontrada pela diferença da TT em 3 pacientes: EDOS, MTSV e LMS (ver tabela abaixo).

Tabela 13 . Lateralização por diferentes métodos

<b>Pacientes</b>	<b>Lateralização pela análise qualitativa do SPECT</b>	<b>Lateralização pela análise semiquantitativa do SPECT</b>	<b>Temporal mais ativo (análise semiquantitativa)</b>	<b>Hemisfério mais ativo (menor TT)</b>
EDOS	D=E	E	D	D
MTSV	D	D	D	D
LMS	D=E	D	D	D
LGF	D	D	D	E

Novamente deve-se levar em consideração o fato de que as áreas colocadas sobre os hemisférios são automáticas não sendo, portanto, possível ao usuário escolher ou manipular tais áreas. Outra limitação à comparação entre as análises qualitativa e semiquantitativa se deve ao fato de serem visualizadas na análise visual alterações localizadas em apenas um lobo ou em áreas de um determinado lobo enquanto o software da análise semiquantitativa utilizado além de não permitir ajustar as áreas dos lobos e não permite analisar áreas isoladas dentro de cada lobo.



## 5- Análise estatística

Para realização do presente trabalho foram coletados todos os dados propostos (realização do SPECT cerebral e medida da TT), para posterior análise dos mesmos (laudos análise semiquantitativa e diferença interauricular da TT), tabulação dos dados em planilhas digitais e posterior análise estatística.

A normatização da diferença interhemisférica da TT é um estudo estatístico descritivo, assim sendo, o tamanho da amostra de 47 voluntários normais foi considerada adequada para a determinação de médias e desvio-padrão em uma distribuição amostral normal e representativa da população da qual a amostra foi extraída. Para obtenção de uma distribuição normal dos dados aumentamos o número de sujeitos inicial, de 30, para 47, confirmada pelo teste de Kolmogorov-Smirnoff (utilizado na verificação da normalidade da amostra).

Normalizamos os valores da temperatura timpânica à direita e à esquerda, e as respectivas diferenças interaurais (médias e respectivos desvios-padrões).

Este foi um estudo piloto, que mostrou não haver dificuldades em se normatizar as temperaturas timpânicas em repouso para possível uso na clínica ou experimentação neurológica.

Nossos dados certamente se aplicam à nossa população local, porém por se tratar de procedimento de simples realização, recomendamos que a aplicação da técnica por outros pesquisadores deva, idealmente, valer-se de resultados de uma normatização local em pelo menos 30 voluntários normais, para estabelecer seus próprios valores normais locais.

Os achados de imagem de 04 pacientes foram armazenados em formato digital e

analisados com o auxílio de um software de análise semiquantitativa (software Mirage<sup>®</sup>-GE) e análise estatística no software SPSS<sup>®</sup> versão 13 para Windows<sup>®</sup>.

O teste t-pareado foi utilizado para avaliar a diferença na atividade das áreas selecionadas em cada sujeito: hemisférios direito e esquerdo, as áreas 3 e 10, áreas 4 e 9, e áreas 5 e 8 (áreas de localização mais central obtidas pelo software da análise semiquantitativa).

Foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa na atividade das áreas 3 e 10 ( $p=0,002$ ). Já para as outras áreas não foram encontradas diferenças significativas (Tabela 14).

O teste de Spearman demonstrou uma forte correlação negativa entre os valores de temperatura timpânica do ouvido direito, da atividade cerebral dos dois hemisférios e de todas as áreas avaliadas ( $\rho=-1$ ,  $p<0,001$ ), com exceção da área 8. Porém, para o ouvido esquerdo não foram encontradas essas correlações ( $\rho=-0,8$ ,  $p>0,2$ ) (Tabela 15). Não houve correlação entre as temperaturas timpânicas dos dois ouvidos ( $\rho=0,8$ ,  $p=0,2$ ).

Tabela 14. Média da diferença e p-valor do teste t-pareado entre as áreas correspondentes do hemisfério direito e esquerdo.

<b>Área</b>	<i>Média da diferença</i>	<i>p-valor</i>
<b>HD - HE</b>	1524,5	0,21
<b>A3 - A10</b>	361,5	0,02
<b>A4 - A9</b>	520,5	0,11
<b>A5 - A8</b>	276	0,32

Tabela 15 . Tabela de correlações entre dados da temperatura timpânica de cada ouvido e atividade cerebral das áreas analisadas.

		<i>HD</i>	<i>HE</i>	<i>A3</i>	<i>A4</i>	<i>A5</i>	<i>A10</i>	<i>A9</i>	<i>A8</i>	<i>Ouvido D</i>	<i>Ouvido E</i>
<b>Ouvido D</b>	<i>rho</i>	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-0,8		0,8
	<i>p-valor</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,20		0,20
<b>Ouvido E</b>	<i>rho</i>	-0,8	-0,8	-0,8	-0,8	-0,8	-0,8	-0,8	-0,4	0,8	
	<i>p-valor</i>	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,6	0,2	

## 6- Discussão

Este é um estudo descritivo que se baseou no fato de que a temperatura timpânica se reduz ipsilateralmente ao hemisfério cerebral mais ativo durante uma determinada tarefa, como documentado em trabalhos anteriores com humanos e outros primatas, essa seria uma redução fisiológica na medida da TT. Em nosso trabalho, hipotetizamos que patologias cerebrais poderiam produzir uma assimetria interhemisférica anormal, passível de detecção pela medida da diferença de temperatura timpânica entre os ouvidos; essa medida, entretanto, sem valores conhecidos de normalidade, não teria significado, daí a necessidade da normatização desses parâmetros.

Este estudo piloto mostrou que não há dificuldades em se normatizar as temperaturas timpânicas em repouso para possível uso na clínica ou experimentação neurológica. Por ser uma investigação inicial procuramos investigar no grupo de voluntários normais possíveis diferenças entre sexo e idade, mas não foi encontrada diferença significativa da TT entre os homens e mulheres ou mesmo quanto à idade.

A lateralização observada pela diferença interhemisférica da TT nos pacientes com suspeita diagnóstica de distúrbios neuropsiquiátricos não foi considerada significativa, quando empregado o valor obtido pela normatização da diferença da TT (variações menores que 0,6738 °C para nível de confiança de 95%). Talvez estes valores pouco expressivos tenham sido encontrados devido ao fato de que a própria temperatura do sangue estabelece um limite para esse resfriamento, estando apenas uma fração de grau abaixo da temperatura cerebral e, por este motivo, o presente estudo não conseguiu demonstrar, como se pretendia inicialmente, que a medida da TT pode ser usada como um indicador não invasivo indireto e confiável, embora de baixo custo, para medidas de mudanças no fluxo sanguíneo induzido pela ativação assimétrica dos hemisférios cerebrais.

A análise semiquantitativa, como explicado anteriormente, fornece a contagem por pixel em áreas de interesse (ROIS) automaticamente colocadas nos hemisférios de acordo com o software, somente sendo permitido ao operador manipular os contornos externos e internos depois da escolha do corte que melhor visualizava os lobos temporais, explicando em parte as alterações localizadas em determinados lobos descritas nos laudos (análise qualitativa), sem correspondência na análise hemisférica semiquantitativa, sem dúvida, uma limitação à comparação dos dados das análises quantitativa e semiquantitativa.

Outra possibilidade aventada é a possibilidade de haver melhor correlação entre os lobos temporais devido a localização da membrana timpânica neste lobo e, portanto, talvez o SPECT cerebral devesse ser avaliado quanto a possível lateralização (dominância funcional) nesta região para nova correlação com a lateralização obtida pelo cálculo da diferença da TT. Embora somente tenha sido possível avaliar semiquantitativamente os lobos temporais dos quatro pacientes, encontramos correlação entre a lateralização obtida por tal análise (análise semiquantitativa dos lobos temporais) e a encontrada pela diferença da TT (tabela 13) em três pacientes, porém esta pequena amostra não nos permite extrair dados estatisticamente significativos e confiáveis.

Estudos com maior número de pacientes, bem como a utilização de outras técnicas, como a ressonância magnética funcional, serão necessários para avaliar por definitivo a possibilidade da medida da TT ser aplicada na prática médica como indicador não invasivo e confiável de assimetrias cerebrais funcionais.

## **7 – Conclusão**

Este trabalho não nos permite afirmar que a medida da TT poderá ser utilizada como um indicador não-invasivo confiável da atividade cerebral assimétrica na clínica médica, uma vez, que a variação da TT verificada nos 32 pacientes não demonstrou correspondência com os achados do SPECT cerebral.

## **8- Considerações finais**

Estudos com maior número de pacientes, bem como a utilização de outras técnicas, como a ressonância magnética funcional, serão necessários para avaliar em definitivo a potencial utilidade da mensuração rotineira da TT em pacientes com hipótese diagnóstica de distúrbios neuropsiquiátricos, uma vez que os valores da normatização da TT já foram disponibilizados.

## **9-Anexo**

**9.1- Cópia do artigo aceito para publicação na revista Arquivos de Neuro-Psiquiatria  
(Pag. 48, 49 e 50 )**

# NORMATIVE STUDY OF TYMPANIC INFRARED THERMOMETRY

## A non-invasive index of asymmetric cerebral activity

Danielle Cicarini de Landa<sup>1,2</sup>, Joaquim P. Brasil-Neto<sup>1</sup>, Raphael Boechat-Barros<sup>1</sup>, Carlos Uribe<sup>1</sup>

**Abstract** – Human and primate studies have demonstrated that performance of tasks that induce asymmetrical physiological activation of the cerebral hemispheres leads to a reduction of tympanic temperature (TT) ipsilateral to the most active hemisphere. It is possible that diseases that interfere in an asymmetrical fashion with the degree of cerebral activity cause similar TT changes. There are not, however, normative studies of the acceptable interaural difference in TT in normal subjects at rest. This study was done to establish normative values for interaural TT values measured by means of infrared tympanic thermometry in resting normal subjects not engaged in any specific task. TT values were measured in 47 normal volunteers (20 men and 27 women, aged 39.38±12.57 years old) at rest; mean interaural differences of TT were calculated. Mean right ear TT was 36.85±0.50°C and mean left ear TT was 36.74±0.57°C; these values are in agreement with those already reported in the literature. Mean interaural TT difference was 0.25°C (SD 0.21°C). These findings indicate that maximal normal values for interaural TT differences, with confidence levels of 99% and 95%, are, respectively, 0.88 and 0.67°C. The value of interaural differences of TT as a marker of asymmetrical hemispheric activity in neurological patients will have to be established by additional studies.

**Key Words:** tympanic temperature, cerebral hemispheric asymmetry, neuropsychiatric disorders, infrared tympanic thermometry.

### Normatização da termometria timpânica por infravermelho: um indicador não-invasivo de atividade cerebral assimétrica

**Resumo** – Estudos em humanos e outros primatas demonstraram que a realização de tarefas que causam ativação assimétrica fisiológica dos hemisférios cerebrais resulta em redução da temperatura timpânica (TT) ipsilateral ao hemisfério cerebral mais ativo. É possível que patologias que interfiram de modo assimétrico com o grau de atividade cerebral causem alterações similares da TT. Não existem, entretanto, estudos normativos da diferença normal aceitável de TT entre os tímpanos de um mesmo indivíduo em repouso. Este estudo teve como objetivo estabelecer uma normatização dos valores bilaterais da TT, e principalmente das diferenças interauriculares desse parâmetro, obtidas por termometria timpânica por infravermelho, em indivíduos normais, na ausência de execução de tarefas específicas. Foram obtidas medidas da TT em 47 voluntários normais (20 homens e 27 mulheres, com média de idade de 39,38±12,57 anos) em repouso e calculadas as diferenças interauriculares, sua média e desvio-padrão. A TT média foi de 36,85±0,50°C à direita e de 36,74± 0,57°C à esquerda, o que está de acordo com dados da literatura. A média das diferenças de TT encontrada foi de 0,25°C e o desvio padrão (DP) 0,21°C. Com base nesses achados, os valores máximos considerados normais para a diferença interauricular da TT, com níveis de confiança de 99% e de 95%, são de 0,88°C e 0,67°C, respectivamente. A utilidade da medida da diferença interauricular da TT como marcador de assimetria da atividade cerebral em pacientes com patologias neurológicas deverá ser avaliada em estudos adicionais.  
**PALAVRAS-CHAVE:** temperatura timpânica, assimetria hemisférica cerebral, doenças neuropsiquiátricas, termometria timpânica por infravermelho.

<sup>1</sup>Laboratório de Neurociências e Comportamento, Universidade de Brasília, Brasília DF, Brasil; <sup>2</sup>Hospital de Base do Governo do Distrito Federal, Brasília DF, Brasil.

Received 27 July 2007, received in final form 30 October 2007. Accepted 6 December 2007.

Dr. Joaquim P. Brasil-Neto – Laboratório de Neurociências e Comportamento / Departamento de Ciências Fisiológicas / Instituto de Biologia/ Universidade de Brasília - 70910-900 Brasília DF - Brasil. E-mail: jbrasil@unb.br



Tympanic temperature (TT) is an indirect marker of cerebral activity, and has been used to detect asymmetrical activity of the brain<sup>1-4</sup>. The rise in cerebral activity is indicated by a drop in TT ipsilateral to the most active hemisphere<sup>4</sup>. Meiner and Dabbs pointed out that the increased blood flow to the more active hemisphere has the effect of cooling it, and that this also causes a lower tympanic membrane temperature on the same side<sup>4</sup>. Swift et al.<sup>5</sup> studied changes in TT in normal volunteers who engaged in tasks that are known to cause asymmetrical cerebral activity, activating more strongly one cerebral hemisphere than the other. These authors found that subjects who presented with a greater asymmetry in TT values during the task, suggesting strong lateralization, also showed better performance in the tasks.

It is conceivable that certain neurological diseases may result in significant abnormal functional asymmetry of the cerebral hemispheres, even at rest, and that this abnormality could be detected by precise TT measurements. In order to use infrared tympanic thermometry as a clinical tool, however, it is imperative to establish the normal limits of physiological interaural variability of TT in resting normal subjects.

In this study we have measured TT bilaterally in normal subjects at rest, without engaging them in any potentially lateralizing cerebral activity, in order to establish the normal range of variability in interaural differences of TT.

## METHOD

After approval of the experimental protocol by the University of Brasília Ethics Committee, we measured TT in 47 normal volunteers (20 men and 27 women, mean age 39.38±12.57 years). Forty-three subjects were right-handed; 4 were left-handed. TT was measured with an infrared thermometer (ThermoScan Plus® IRT 3520, Braun®, Germany). TT was measured bilaterally; 3 to 5 temperature readings were obtained on each side, alternating between left and right ears; the volunteers remained seated in a comfortable armchair, with eyes open, in a quiet room. The mean of all the measurements done on the same ear was recorded as the temperature value for that side. No volunteer presented any present evidence or past history of neurological or psychiatric diseases. There was no history of carotid atherosclerosis or otitis. No subject had any signs or symptoms of fever at the time of examination.

TT values were recorded and analysed with the aid of computerized spreadsheets (Microsoft Excel®) for further statistical processing by the SPSS® version 13 software for Windows®.

Means and standard deviations were calculated for absolute values as well as for interaural TT differences.

## RESULTS

Statistical analysis of the data showed a normal distribution (Kolmogorov-Smirnoff test). Mean TT was 36.85°C ±0.50°C on the right ear and 36.74±0.57°C on the left. Mean interaural difference was 0.25°C (SD, 0.21). The smallest interaural difference found was 0 (zero) and the greatest, 0.66°C. There were no significant differences between men and women regarding TT values and age (Student's t test, p=1.206 and p=0.234, respectively).

With the aid of these normative data, we can establish that 99% of the population should have an interaural difference of TT below 0.88°C (mean +3 SD) and 95 % should have a difference below 0.67°C (mean +2 SD). The interaural TT differences data are summarized in Table 1.

## DISCUSSION

Nowadays the neurologist can use several tests to study cerebral activity, from quite simple ones to sophisticated and expensive methods. Asymmetric cerebral activity can be detected by infrared tympanic thermometry<sup>1-4</sup>, by functional magnetic resonance imaging, by electroencephalography or magnetopencephalography, by SPECT- single photon emission tomography<sup>6-13</sup> or by PET- positron emission tomography.

Of all these methods, the only one for which there are no normative data available in the literature is the determination of interaural difference of TT, since all studies done so far in humans<sup>1,2,4</sup> and in animals<sup>3</sup> only show how TT changes in response to various experimental tasks that induce functional hemispheric asymmetry. In such experimental settings, the interaural TT difference during the task is compared to that obtained before the task, and the subject serves as his own control. Other normative studies of TT in humans, although including large numbers of

Table. Interaural TT difference values of all subjects.

Absolute difference		Sample (n=47)	Men (n=20)	Women (n=27)
TT (°C)	Mean	0.2530	0.2958	0.2213
	SD	0.2104	0.2579	0.165
	+2 SD	0.6738		
	+3 SD	0.8842		
Age (years)	Mean	39.38	42.85	36.81
	SD	12.571	12.795	11.994

normal subjects over a wide age range, typically recorded TT from just one ear, since the aim of such studies was to validate the technique for the detection of fever<sup>14</sup>.

In the experimental setting, Parr and Kopkins<sup>3</sup>, studying non-human primates (chimpanzees), demonstrated that animals exposed to stimuli with strong emotional content (videos depicting episodes of aggression) showed a significant relative rise in the temperature of the right tympanic membrane; this temperature did not change when the animals looked at videos with neutral emotional content (landscapes, animals at play).

Infrared tympanic thermometry was also successfully employed by Tomaz et al.<sup>15</sup> to show hemispheric specialization in New World primates (*Callithrix penicillata*).

Recently, Cherbuin and Brinkman<sup>1</sup> have validated the technique of tympanic thermometry in humans during the execution of verbal tasks that preferentially activated the left cerebral hemisphere, or visuo-spatial tasks that preferentially activated the right cerebral hemisphere. These authors were able to demonstrate predictable changes in TT, with a drop in the temperature of the left tympanic membrane during the verbal tasks and of the right tympanic membrane during the visuo-spatial tasks. These same authors<sup>16</sup> again demonstrated the utility of this technique using more complex experimental paradigms, pointing out its potential advantages over other more complex and expensive means of detection of asymmetrical cerebral activity, such as functional magnetic resonance imaging, electroencephalography and magnetoencephalography.

Although infrared tympanic thermometry has been widely used as a means of assessing physiological asymmetry in cerebral activity, in both humans and other primates, its potential for use in the detection of pathological lateralization of cerebral activity remains to be established. Studies with other methods, such as electroencephalography, have demonstrated correlations between inter-hemispheric asymmetry of cerebral activity and diseases such as depression, anxiety and other emotional disturbances, but the greater complexity of these techniques has caused methodological problems that make it difficult to compare the results of different researchers<sup>17</sup>. An advantage of infrared tympanic thermometry is its extreme simplicity, making it suitable for standardization that would allow easy comparison of results obtained by different laboratories.

As far as we know, this is the first normative study of infrared tympanic thermometry with measurement of bilateral TTs and assessment of the normal range of interaural TT variability. Based on our findings, we propose that the upper limit of normal interaural TT difference is 0.88°C for a

confidence level of 99% or 0.67°C for a confidence level of 95%. These values certainly apply to our local population, from which we have derived a sample with a normal distribution; however, given the ease with which the measurements can be made, we advise other researchers to use their own local normative data based on a study of at least 30 subjects.

Infrared tympanic thermometry is an easy technique that may be useful as a clinical or experimental procedure for the detection of asymmetric cerebral function in neurological and psychiatric conditions. This pilot study shows that it is reproducible and that the upper limits of normal variability in interaural differences of TT in resting normal subjects can be easily determined.

## REFERENCES

1. Cherbuin N, Brinkman C. Cognition is cool: can hemispheric activation be assessed by tympanic membrane thermometry? *Brain Cogn* 2004;54:228-231.
2. Boyce WT, Essex MJ, Allkon A, Smider NA, Pickell T, Kagan J. Temperament, tympanum, and temperature: four provisional studies of the biobehavioral correlates of tympanic membrane temperature asymmetries. *Child Dev* 2002;73:718-733.
3. Parr LA, Hopkins WD. Brain temperature asymmetries and emotional perception in chimpanzees *pan thoglodytes*. *Physiol Behav* 2000;1:363-371.
4. Machado LV, Tomaz Cab, Belol M. Temperatura timpânica como um indicador de atividade cerebral assimétrica: um estudo com a utilização do teste de Stroop e suas correlações com parâmetros cardiovasculares. *Neurobiologia* 2003;66:7-12.
5. Swift AB. Tympanic thermometry: an index of hemispheric activity. *Percep Motor Skills* 1991;73:275-293.
6. Camargo EE. Brain SPECT in neurology and psychiatry. *J Nucl Med* 2001;42:611-623.
7. Risberg J, Halsey JH, Wills EL, Wilson EM. Hemispheric specialization in normal man studied by bilateral measurements of the regional cerebral blood flow. A study with the 133-Xe inhalation technique. *Brain* 1975;98:511-524.
8. Catafau A. Brain SPECT in clinical practice. Part I. Perfusion. *J Nucl Med* 2001;42:259-271.
9. Rivera-Luna H, Camargo EE, Sostre S, et al. 99m-Tc-HMPAO SPECT imaging identifies cerebral activation changes during the Stroop test. *J Nucl Med* 1991;32(Suppl):S991.
10. Hwang TL, Saenz A, Farrell JJ, Brannon WL. Brain SPECT with dipyr-idamole stress to evaluate cerebral flow reserve in carotid artery disease. *J Nucl Med* 1996;37:1595-1599.
11. Baird AE, Austin MC, McKay WJ, Donnan GA. Sensitivity and specificity of 99mTc-HMPAO SPECT cerebral perfusion measurements during the first 48 hours for the localization of cerebral infarction. *Stroke* 1997;28:976-980.
12. Myazawa N, Koizumi K, Mitsuka S, Nukui H. Discrepancies in brain perfusion SPECT findings between Tc-99m HMPAO and Tc-99m ECD: evaluation using dynamic SPECT in patients with hyperemia. *Clin Nucl Med* 1998;23:686-690.
13. Devous MD. Comparison of SPECT applications in neurology and psychiatry. *J Clin Psychiatry* 1992;53(Suppl):S13-S19.
14. Chamberlain JM, Terndrup TE, Alexander DT, et al. Determination of normal ear temperature with an infrared emission detection thermometer. *Ann Emerg Med* 1995;25:15-20.
15. Tomaz C, Verburg MS, Boere V, Pianta TF, Belo M. Evidence of hemispheric specialization in marmosets (*Callithrix penicillata*) using tympanic membrane thermometry. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:913-918.
16. Cherbuin N, Brinkman C. Sensitivity of functional tympanic membrane thermometry (fTMT) as an index of hemispheric activation in cognition. *Laterality* 2007;12:239-261.
17. Thibodeau R, Jorgensen RS, Kim S. Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: a meta-analytic review. *J Abnormal Psychol* 2006;115:715-729.

## 10- Referências Bibliográficas

1. Camargo EE. Brain SPECT in Neurology and Psychiatry . Journal of Nuclear Medicine 2001; 42(4): 611-623.
2. Catafau A Brain. SPECT in clinical Practice. Part I. Perfusion Journal of Nuclear Medicine 2001; 42: 259-271.
3. Reston, VA. Procedure Guidelines Manual: Society of Nuclear Medicine; 1999:105–110.
4. Galynker II, Cai J, Ongseng F, Finestone H, Dutta E, Serseni D. Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. Journal of Nuclear Medicine 1998;39:608–612
5. Risberg J, Halsey JH, Wills EI, Wilson EM. Hemispheric specialization in normal man studied by bilateral measurements of the regional cerebral blood flow. A study with the <sup>133</sup>Xe inhalation technique. Brain 1975; 98:511-524.
6. Devous MD. Comparison of SPECT applications in Neurology and Psychiatry. Journal of Clinical Psychiatry 1992;53 (supplement):13-19.
7. Ito H, Kawashima R, Awata S, et al. Hypoperfusion in the limbic system and prefrontal cortex in depression: SPECT with anatomic standardization technique. Journal of Nuclear Medicine 1996;37:410–414.

8. Myazawa N, Koizumi K, Mitsuka S, Nukui H. Discrepancies in Brain perfusion SPECT findings between Tc-99m HMPAO and Tc-99m ECD: evaluation using dynamic SPECT in patients with hyperemia. *Clinical Nuclear Medicine* 1998;23:686–690.
9. Meiners ML, Dabbs JM. Ear temperature and brain blood flow: laterality effects. *Bull Psych Soc* 1977; 10; 194-196.
10. Chamberlain JM, Terndrup TE, Alexander DT, Silverstone FA, Wolf-Klein G, O'Donnell R and Grandner J. Determination of normal ear temperature with an infrared emission detection thermometer. *Ann Emerg Med* January 1995;25:15-20.
11. Hopkins WD, Fowler LA. Lateralized changes in tympanic membrane temperature in relation to cognitive tasks in chimpanzees (*Pan troglodytes*). *Behavioral Neuroscience*. 1998 Feb; Vol 112 (1): 83-88.
12. Swift AB. Tympanic thermometry: an index of hemispheric activity. *Perception and Motor Skills* 1991; 73(1):275-293.
13. Cherbuin N, Brinkman C. Cognition is cool: Can hemispheric activation be assessed by tympanic membrane thermometry? *Brain and Cognition* 2004;54:228-231.
14. Boyce WT, Essex MJ, Allkon A, Smider NA, Pickell T, Kagan J. Temperament, Tympanum, and Temperature: Four provisional studies of the biobehavioral correlates of Tympanic membrane temperature asymmetries. *Child development* 2002;73:718-733.

15. Parr LA, Hopkins WD. Brain temperature asymmetries and emotional perception in chimpanzees *Pan thoglodytes*. *Physiology & Behavior* 2000;1:363-371.
16. Machado LV, Tomaz Cab, Belol M. Temperatura timpânica como um indicador de atividade cerebral assimétrica: um estudo com a utilização do teste de Stroop e suas correlações com parâmetros cardiovasculares. *Neurobiologia* 2003; 66(1-4): 7-12.
17. Rivera-Luna H, Camargo EE, Sostre S, et al. 99m-Tc-HMPAO SPECT imaging identifies cerebral activation changes during the Stroop test. *Journal of Nuclear Medicine* 1991;32(supplement):991.
18. Magistretti PJ. Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR (eds). *Fundamental Neuroscience*. In: *Brain Energy Metabolism* 1999; San Diego: Academic Press; 389-413.
19. Hwang TL, Saenz A, Farrell JJ, Brannon WL. Brain SPECT with dipyrindamole Stress evaluate cerebral flow reserve in carotid artery disease. *Journal of Nuclear Medicine* 1996;37:1595–1599.
20. Baird AE, Austin MC, McKay WJ, Donnan GA. Sensitivity and specificity of 99mTc-HMPAO SPECT cerebral perfusion measurements during the first 48 hours for the localization of cerebral infarction. *Stroke* 1997;28:976–980.

21. Tomaz C, Verburg MS, Boere V, Pianta TF, Belo M. Evidence of hemispheric specialization in marmosets (*Callithrix penicillata*) using tympanic membrane thermometry. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2003; 36(7):913-8.
22. Cherbuin N, Brinkman C. Sensitivity of functional tympanic membrane thermometry (fTMT) as an index of hemispheric activation in cognition. *Laterality*, 2007; 12(3):239-61.
23. Thibodeau R, Jorgensen RS, Kim S. Depression, anxiety, and resting frontal EEG asymmetry: a meta-analytic review. *Journal of Abnormal Psychology* 2006 Nov;115(4):715-29.
24. Pardo JV, Fox PT, Raichle ME. Localization of a human system for sustained attention by Positron emission tomography. *Nature* 1991; 349; 61-64.
25. Richard A, French CC, Dowd R. Hemisphere asymmetry and the processing of emotional words in anxiety. *Neuropsychologia* 1995; 33 (nº 7); 835-841.
26. Boyce WT, Higley JD, Jemerin JJ, Champoux M, Suomi SJ. Tympanic temperature asymmetry and stress behavior in rhesus macaques and children. *Archives Pediatrics & Adolescent Medicine* 1996; 150; 518-523.
27. Conduction of Thermal Stimuli in the human bone. *Arch Otorhinolaryngol.* 1988; 245 (6). PMID: 3248069.

28. Pardo J V, Fox PT, Raichle ME. Localization of a human system for sustained attention by Positron emission tomography. *Nature* 1991;349:61-64.
29. Mayberg HS, Jeffery PJ, Wagner HN, Simpson SG. Regional Cerebral Blood flow in patients with refractory unipolar depression measured with Tc-99m HMPAO SPECT. *Journal of Nuclear Medicine* 1991;32.(SUPPLEMENT):951.
30. Paradiso S, Chemerinski E, Yazici KM, Tartaro A, Robinson RG. Frontal lobe syndrome reassessed: comparison of patients with lateral or medial frontal brain damage. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1999;67(5):664 - 667.
31. Miller BL, Cummings JL, Villanueva-Meyer J, et al. Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. *Neurology* 1991;41:1374–1382.
32. Talbot PR, Lloyd JJ, Snowden JS, Neary D, Testa HJ. A clinical role for 99mTc-HMPAO SPECT in the investigation of dementia? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1998;64: 306-313.
33. Van Heertum RL, O'Connell RA. Functional brain imaging in the evaluation of psychiatric illness. *Seminars of Nuclear Medicine* 1991;21:24–39.
34. Sakas DE, Bullock MR, Patterson J, Hadley D, Wyper DJ, Teasdale GM. Focal cerebral hyperemia after focal head injury in humans: a benign phenomenon? *Journal of Neurosurgery*. 1995;83:277–284.