

**CENTRO ESTADUAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA PAULA SOUZA
FACULDADE DE TECNOLOGIA DE BOTUCATU
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM RADIOLOGIA**

MICHELE FAZZIAN TIAGO

**SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DA ESPECTROSCOPIA EM
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DOS TUMORES GLIAIS**

Botucatu-SP

Julho-2013

CENTRO ESTADUAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA PAULA SOUZA
FACULDADE DE TECNOLOGIA DE BOTUCATU
CURSO SUPERIOR DE TECNOLOGIA EM RADIOLOGIA

MICHELE FAZZIAN TIAGO

SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DA ESPECTROSCOPIA EM
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DOS TUMORES GLIAIS

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª Rejane de Lima e Silva

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
FATEC-Faculdade de Tecnologia de Botucatu,
para obtenção do título de Tecnólogo no Curso
Superior de Radiologia.

Botucatu-SP

Julho-2013

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora Prof^a Dr^a Rejane de Lima e Silva pela orientação, dedicação e incentivo.

A Biomédica Luciana Almeida Borges pela orientação, colaboração, ensinamentos e pelo incentivo.

Ao Tecnólogo Arthur Casagrande pela orientação e incentivo para realização desse trabalho.

A Biomédica supervisora em Ressonância Magnética Cássia Maria Lopes Modolo pelo incentivo e colaboração para realização desse trabalho.

A Biomédica Maria Rita de Cássia Matias pelo incentivo para a realização desse trabalho.

Ao Dr. Carlos Clayton pela orientação e indicação deste tema para minha conclusão de curso e incentivo sempre.

Aos meus colegas de sala que sempre me apoiaram quando mais precisei em especial as amigas de todas as horas pelo apoio e amizade, Maria do Carmo Leme e Samara Voltani Lorena.

A todos da minha família que me apoiaram e me ajudaram para a realização deste curso.

A todos vocês que me ajudaram de alguma forma me ajudaram e me ensinaram muito ao longo deste curso, que sem a ajuda de vocês, jamais poderia ter realizado este curso, a todos vocês minha sincera e eterna gratidão.

“A possibilidade de realizarmos um sonho é o
que torna a vida interessante.”

Paulo Coelho

RESUMO

A espectroscopia em ressonância magnética é uma técnica complementar à ressonância magnética e fornece informações quantitativas, ou seja, informações bioquímicas das alterações fisiopatológica das células presentes no encéfalo. Essa técnica pode ser utilizada para avaliar o grau de malignidade dos tumores gliais através da concentração de metabólitos presentes no encéfalo. Este trabalho teve como objetivo avaliar se a técnica de espectroscopia possui especificidade e sensibilidade na detecção e na graduação de malignidade dos tumores gliais através dos marcadores metabólicos (N-acetil aspartato, Colina e Creatina). Para a sua realização foi realizado uma revisão de literatura dos últimos 15 anos disponíveis no banco de dados do Scielo e Lilacs e livros pesquisados nos acervos das bibliotecas da FATEC e UNESP de Botucatu. O resultado e discussão desse trabalho indicou que todos os metabólitos se mostraram precisos na detecção dos tumores gliais; já em relação à graduação desses tumores a relação Co/Cr apresentou alta sensibilidade e baixa especificidade na graduação dos tumores gliais através da ERM segundo alguns autores, mas outros autores divergiram em relação à sensibilidade e especificidade da ERM na graduação dos tumores gliais. Conclui-se então que há necessidade de mais estudos que possam produzir um padrão confiável para a utilização da ERM na graduação dos tumores gliais.

PALAVRAS-CHAVE: Espectroscopia. Ressonância magnética. Tumores gliais.

LISTA DE FIGURAS

Figuras		Pag.
1	Astrocitoma difuso frontal esquerdo, área hipodensa com limites imprecisos na substancia branca do lobo frontal.....	15
2	Injeção de contraste não a realce e sem impregnação, com efeito de massa e desvio da linha média.....	15
3	Astrocitoma difuso frontal T1 com contraste com efeito de massa e desvio da linha media.....	16
4	Astrocitoma difuso frontal esquerdo, grande lesão hiperintensa em T2 afetando a substância branca com limites imprecisos.....	16
5	Uma grande massa mal demarcada e heterogeneamente hipertensa em T2 na região frontal profunda direita.....	18
6	A imagem pós- gadolínio demonstram intensificação irregular pelo contraste na região do putame anterior.....	18
7	Astrocitoma anaplásico frontotemporal esquerdo, imagem axial antes da administração de um meio de contraste iodado com áreas esparsas de hiperdensidade (setas).....	19
8	Astrocitoma anaplásico frontotemporal esquerdo, imagem pós-contraste, há uma intensificação difusa pelo contraste das regiões anteriormente hiperdensas (setas).....	19
9	Imagem RM ponderada em T2 axial do tumor Glioblastoma Multiforme	22
10	TC axial com contraste de um tumor Glioblastoma Multiforme em criança de 5 anos de idade.....	22
11	Um exame de ERM de um voxel único do tumor no lobo temporal direito), observe que há uma ligeira acentuação do lactato que indica um pequeno grau de necrose central nesse tumor o que sugere que o tumor está em uma transição a um GBM.....	23
12	Imagem TC com contraste do tumor oligodendroglioma.....	25
13	Imagem T1 ponderada axial sem contraste do tumor oligodendroglioma	26
14	Imagem T2 ponderada axial do oligodendroglioma.....	26
15	Oligodendrocitos formando e suportando a mielina que envolve o axônio.....	27
16	Aparelho de Ressonância Magnética.....	31

17	Bobina de Cabeça.....	32
18	Bobina de pescoço.....	33
19	Bobina de superfície.....	33
20	Bobina de Arranjo de Fase.....	34
21	Deslocamento químico.....	40
22	ERM de Volume Único.....	42
23	ERM de Volume Múltiplo.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

B₀- Campo magnético externo

Co- Colina

Cr- Creatina

ERM- Espectroscopia por Ressonância Magnética

Glu- Glutamato

Gln- Glutamina

RM- Ressonância Magnética

Lac- Lactato

Lip- Lipídios

mI- mio-Inositol

mmol/l- Mili mol por litro

ms- milissegundos

Naa- N-acetilaspártato

OMS- Organização Mundial da Saúde

Ppm- partes por milhão

PRESS- Point Resolved Spectroscopy

STEAM- Stimulated Echo Acquisition Mode

T- Tesla

T₁- Tempo de relaxamento longitudinal

T₂ - Tempo de relaxamento transversal

TE- Tempo de Eco

TR- Tempo de Repetição

VOI- Volume de interesse

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 Objetivo.....	11
1.2 Justificava.....	11
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1 O Tumor.....	12
2.2 As Causas do Tumor Cerebral.....	12
2.3 Tipos de Tumores Cerebrais.....	13
2.4 Astrocitoma Difuso de Baixo Grau.....	14
2.4.1 Diagnóstico por Imagem Astrocitoma Difuso.....	15
2.5 Astrocitoma Anaplasico.....	17
2.5.1 Diagnóstico por Imagem Astrocitoma Anaplasico.....	18
2.6 Glioblastoma Multiforme.....	20
2.6.1 Dignóstico por Imagem Glioblastoma Multiforme.....	21
2.7 Oligodendroglioma.....	24
2.7.1 Diagnóstico por Imagem Oligodendroglioma.....	25
2.8 Células Gliais na Organização do SNC.....	27
2.9 Aquisição de imagens diagnósticas nas neoplasias intracranianas.....	28
2.10 Ressonância Magnética.....	29
2.11 Aparelho de Ressonância Magnética.....	31
2.12 Espectroscopia por Ressonância Magnética.....	34
2.13 Ressonância Magnética versus Espectroscopia por Ressonância Magnética.....	37
2.14 Bases Físicas da Espectroscopia em Ressonância Magnética.....	37
2.14.1 Domínio da Frequência na ERM.....	38
2.15 Técnicas da Espectroscopia por RM	40
2.15.1 Espectroscopia por RM de Volume Único.....	40
2.15.2 Espectroscopia por RM de Volume Múltiplo.....	42
2.15.3 Supressão do Pico de Água durante a ERM.....	43
2.15.4 Homogeneidade do Campo na ERM.....	44
2.15.5 Escolha do Tempo de Eco na ERM.....	44
2.16 Bases Bioquímicas da Espectroscopia na Análise dos Tumores Gliais.....	45
2.16.1 N-Acetil Aspartato (NAA).....	45
2.16.2 Colina (Co).....	46
2.16.3 Creatina (Cr).....	46
2.16.4 Lactato (Lac).....	47
2.16.5 Mionositol (mI).....	47
2.16.6 Glutamato (Glu) e Glutamina (Gln).....	47
2.16.7 Alanina (Al).....	48
2.16.8 Lípidios (Lip) e Gorduras.....	48
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	49
4. RESULTADO E DISCUSSÃO.....	50
4.1 Espectroscopia na detecção e graduação dos Tumores Gliais.....	50
5. CONCLUSÃO.....	53
REFERÊNCIAS.....	54

1 INTRODUÇÃO

Os tumores do Sistema Nervoso Central (gliomas) correspondem a uma taxa de 8% a 15% das neoplasias pediátricas sendo o mais freqüente grupo de neoplasias sólidas malignas na faixa pediátrica, sendo também muito frequente em adultos. Em países desenvolvidos, esses tumores representam o segundo grupo de diagnóstico mais comum; nos países em desenvolvimento, é o terceiro tipo de neoplasia mais incidente (INCA, 2008).

As células da glia são células que fazem parte do sistema nervoso central (SNC), são células auxiliares desse sistema, tem como principal função dar suporte nutricional, sanguíneo, estrutural e de defesa aos neurônios. Acredita-se que cada neurônio tenha 10 células da glia, mas devido ao seu pequeno tamanho, elas ocupam metade do volume do tecido nervoso; essas células são divididas em dois grupos: macroglia e a micróglia. A micróglia consiste de células fagocíticas, que são envolvidas nas respostas inflamatórias; já a macroglia é constituída, pelos oligodendrócitos que formam a mielina e pelas células endimárias que revestem os ventrículos cerebrais e pelos astrócitos (JESSEN, 2004). Os astrócitos compreendem cerca de 50% de toda massa cerebral e são as células gliais mais abundantes no sistema nervoso central (SNC) (GEE; KELLER, 2005).

Os tumores gliais são tumores originados da célula glia presente no encéfalo. Os astrocitomas são os gliomas mais frequentemente observados em adultos e crianças (PORTES JUNIOR, 2010) e são divididos pela organização mundial da saúde (OMS) de acordo com o seu grau de malignidade, são eles astrocitoma difuso de baixo grau, astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme e o oligodendroglioma. Dependendo da malignidade do tumor, o paciente pode ter sobrevida de 1 a 5 anos (YANG et al. 2002).

A detecção dessas neoplasias de forma precoce e rápida possibilita ao paciente uma sobrevida maior, uma técnica muito utilizada na detecção dessas neoplasias é a ressonância

magnética nuclear (RM), que é uma técnica que fornece informações qualitativas, ou seja, dando apenas informações anatômicas e morfológicas da região que está sendo analisada, não permitindo assim ter informações da fisiologia e bioquímica do local; a espectroscopia em ressonância magnética (ERM) é uma técnica complementar a RM que fornece informações quantitativas, ou seja, tem-se informações da bioquímica daquele local que está sendo analisado através das alterações fisiopatológicas das células, possibilitando a identificação do tumor e avaliar o seu grau de malignidade, sendo assim a espectroscopia combinada com a RM permite a detecção dessa neoplasia e o seu grau de malignidade nos tumores gliais influenciando assim no planejamento terapêutico do paciente (SINHA et al. 2002).

1.1 Objetivo(s)

Avaliar, através da revisão de literatura, a especificidade e a sensibilidade da espectroscopia em ressonância magnética na detecção e no grau de malignidade dos tumores gliais utilizando os marcadores metabólicos (N-acetil aspartato, Colina e Creatina).

1.2 Justificativa(s)

Os gliomas cerebrais constituem a forma de tumor com maior grau de malignidade e de maior incidência em crianças e adultos e por isso necessitam de um diagnóstico preciso que têm como principal método de escolha a RM. Atualmente é associada à espectroscopia, cuja vantagem é uma avaliação quantitativa, proporcionando dados bioquímicos e funcionais acerca da massa tumoral. O estudo da espectroscopia é importante, pois é uma técnica nova que pode se tornar uma técnica de uso cotidiano nas rotinas do tecnólogo em radiologia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 O Tumor

As células normais são impostas a mecanismos reguladores e inibidores na sua multiplicação e certos fatores de crescimento e hormônios, de alguma forma estimulam a célula a se dividir, em algumas ocasiões ocorre a ruptura dos mecanismos reguladores da multiplicação celular e sem que seja necessário ao tecido, uma célula começa a crescer e dividir-se desordenadamente, resultando em um clone de células descendentes, herdeiras dessa propensão ao crescimento e divisão anômala, insensíveis aos mecanismos reguladores normais, o que resulta na formação de um tumor ou neoplasia, que pode ser benigna ou maligna (INCA, 2008).

2.2 Causas do Tumor Cerebral

As causas da ocorrência de um tumor cerebral ainda são desconhecidas, dada à complexidade das alterações celulares presentes. Ainda não se conseguiu separar o agente causador desses tumores. Acredita-se que causas genéticas, hormonais e até mesmo ambientais, estejam envolvidas (BOHNEN; KURLAND, 1995). Algumas condições patológicas do paciente também são consideradas como possíveis causas para o acometimento dos tumores cerebrais como, por exemplo, traumatismo craniano, epilepsia, viroses e outras

infecções, padrão de dieta, contato com animais, exposição domiciliar a pesticidas e a exposição à radiação eletromagnética (ionizante e não ionizante). Esses fatores têm sido associados ao aumento do risco de ocorrência de um tumor cerebral (INSKIP et al. 1995). A exposição aos derivados do petróleo e a produção da borracha e agroquímicos são também relacionados a um maior risco do desenvolvimento da doença (BREM et al. 1995).

2.3 Tipos de Tumores Cerebrais

Os tumores gliais são tumores originados da célula glia presente no encéfalo. Os astrocitomas são tumores originados da célula da glia e são divididos pela OMS de acordo com o seu grau de malignidade. Os tumores considerados de grau I, como o astrocitoma pilocítico, são de baixo potencial proliferativo, com possibilidade de cura após a ressecção cirúrgica sem a necessidade de realizar outros tratamentos; os tumores grau II, também considerados de baixo grau como o astrocitoma difuso são geralmente de natureza infiltrativa e apesar da sua baixa atividade proliferativa com frequência apresentam recidiva, a sobrevida do paciente é maior que 5 anos. Alguns tipos de tumores de grau II progridem para lesões de alto grau de malignidade como o astrocitoma difuso que pode vir a se tornar um astrocitoma anaplásico que é considerado de grau III com sobrevida do paciente de 2 a 5 anos ou até mesmo pode vir a se tornar um glioblastoma multiforme que é considerado de grau IV com sobrevida do paciente menor que um ano. Esse tumor é considerado o mais maligno de todos os tumores gliais descritos acima, esses tumores são histologicamente heterogêneos, possuem atividade mitótica o que possibilita a formação de um grau neoplásico maligno, possuem proliferação vascular e de necrose (YANG et al. 2002).

Os tumores considerados de grau III são considerados lesões com evidencia de malignidade e na maioria dos casos necessitam de terapia com radioterapia e/ou quimioterapia, a lesão de grau IV é caracterizada pela presença de malignidade citológica evidente com uma grande atividade mitótica com rápida evolução pré e pós-operatória. Algumas neoplasias presentes nesse grupo são caracterizadas pela infiltração de tecidos vizinhos e pela disseminação liquórica crânio espinhal. São considerados de baixo grau os tumores de grau I e II e os de alto grau os tumores de grau III e IV (LOUIS et al. 2007).

2.4 Astrocitoma Difuso de Baixo Grau (AD)

Os chamados gliomas de baixo grau correspondem cerca de 10 a 20 % dos tumores primários do SNC, neste grupo se encontra o astrocitoma difuso de baixo grau de malignidade, onde são chamados também de astrocitomas de grau II pela OMS, ou astrocitoma de grau I ou II pela classificação de St. Anne-Mayo (SMIRNIOTOPOULOS, 1999).

Dados epidemiológicos sugeriram que a incidência de astrocitoma têm aumentado nas últimas três décadas em vários países como América do Norte (LOUIS et al. 2007) e no Brasil (MONTEIRO e KOIFMAN, 2003). O pico de incidência ocorre entre os 30 e 40 anos; 10 % deles podem ocorrer antes dos 20 anos de idade; 60 % ocorrem entre 20 e 45 anos e cerca de 30% ocorrem após os 45 anos, sendo a idade media de ocorrência aos 34 anos, com leve predominância em homens (KLEIHUES et al. 2000).

Os astrocitomas difusos são tumores celulares, heterogêneos, pouco delimitados e infiltrativos, que apresentam pleomorfismo nuclear, sem sinais de anaplasia (mitoses, proliferação endotelial e necrose) e podem ocorrer em qualquer parte do SNC (CAVENEE et al. 1997).

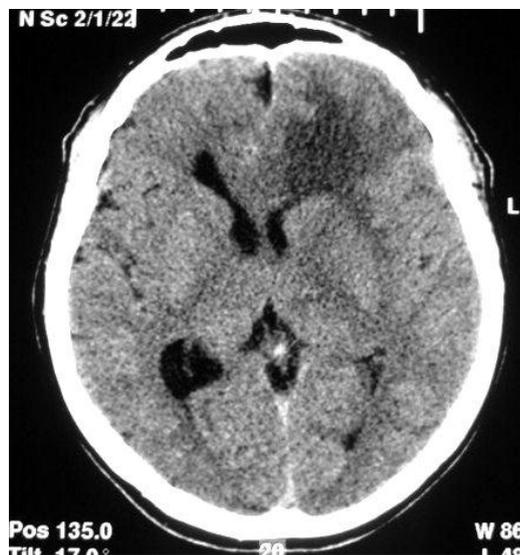
O aumento da celularidade pode ser discreto o que dificulta o diagnóstico da patologia. A presença de microcistos, citoplasma escasso e cromatina mais espessa são características úteis para um diagnóstico diferencial do astrocitoma difuso, onde também podem ser encontradas calcificações em 20% dos casos (RICCI, 1999).

Apesar de o astrocitoma difuso ser considerado de grau II, eles podem comportar-se de forma agressiva podendo evoluir para tumores anaplásicos e ou glioblastoma multiforme (CASTILLO, 2007). As características histológicas do astrocitoma difuso sugere crescimento lento e com sobrevida de 5 a 8 anos, mas esse tipo de tumor não deve ser considerado “benigno” devido a sua localização, sua natureza infiltrativa, morbidade e o risco de evoluir para graus mais malignos (RICCI, 1999).

2.4.1 Diagnóstico por Imagem Astrocitoma Difuso

A maioria dos astrocitomas difusos se apresentam com lesão única hipoatenuante na tomografia computadorizada (TC) (Figura 1). Sua localização é lobar (frontal e temporal), geralmente pouco delimitada e sem realce após injeção de contraste (Figura 2) (SHAW; SCHEITHAUER, 1997).

Figura 1: Astrocitoma difuso frontal esquerdo, área hipodensa com limites imprecisos na substância branca do lobo frontal



Fonte: UNICAMP, 2013.

Figura 2: Após injeção de contraste não há realce da lesão como se pode ver na imagem abaixo.



Fonte: UNICAMP, 2013.

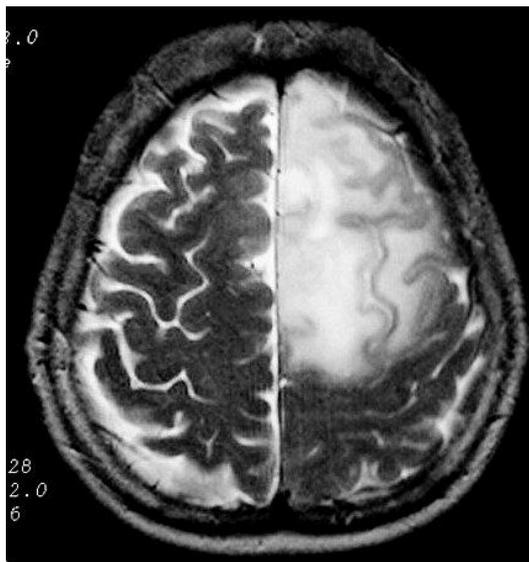
A RM fornece maiores detalhes das estruturas anatômicas, melhor definição da extensão do tumor em T1 hiposinal (Figura 3), e hipersinal em T2 e Densidade de Protóns (DP) (Figura 4), muitas vezes com aspecto infiltrativo e geralmente sem realce (SHAW; SCHEITHAUER, 1997).

Figura 3: Astrocitoma difuso frontal, T1 com contraste, com efeito de massa e desvio da linha média.



Fonte: UNICAMP, 2013.

Figura 4: Astrocitoma difuso frontal esquerdo, grande lesão hiperintensa em T2 afetando a substância branca com limites imprecisos.



Fonte: UNICAMP, 2013.

Apesar do realce após a injeção do contraste indicar que seja o astrocitoma difuso, cerca de 20% dos tumores de baixo grau também podem apresenta realce, é importante salientar que os astrocitomas anaplásicos apresentam aspecto semelhante ao astrocitoma difuso em exames de imagem, mas que não realçam após ingestão de contraste (SMIRNIOTOPOULOS, 1999).

2.5 Astrocitoma Anaplásico (AA)

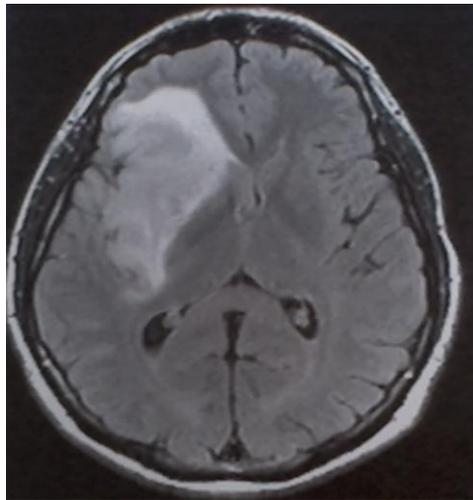
São tumores malignos, difusamente infiltrativos, com anaplasia focal ou dispersa e possui potencial proliferativo, pode originar-se de um astrocitoma difuso (AD) ou ocorrer sem lesão prévia identificável (LANTOS et al. 2002). Estão localizados nos hemisférios cerebrais, ocorrem com maior frequência no lobo frontal, temporal e lobo parietal; tumores nessas áreas causam sintomas como cefaléia, vômitos, convulsões, dificuldade na fala, mudança de personalidade (DIRKS et al. 1996). Esses tumores apresentam aumento da celularidade com significativa proliferação, a hipercelularidade regional é um importante fator no diagnóstico dessa neoplasia, possuem graus maiores de anaplasia, núcleo volumoso, variações na forma, cromatina grosseira e dispersa (LOUIS et al. 2007).

Este tipo de tumor ocorre numa faixa etária média um pouco maior que os AD, são mais comuns em adultos entre 45 e 65 anos de idade (DIRKS et al. 1996) e incide comumente no sexo masculino (KLEIHUES et al. 2000). Um estudo populacional realizado nos Estados Unidos mostrou idade média em torno dos 51 anos tanto para homens como para mulheres (CBTRUS, 2009). Com tratamento, apenas 40% dos pacientes com AA permanecem vivos por dois anos ou mais depois do diagnóstico. O tratamento dele inclui cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Quando a cirurgia pode ser realizada é retirado o tanto quanto possível do tumor, e isso melhora um pouco a qualidade de vida do paciente, mas ela não é curativa e necessita de outros métodos de tratamento como a radioterapia e quimioterapia (DIRKS et al. 1996).

2.5.1 Diagnóstico por imagem AA

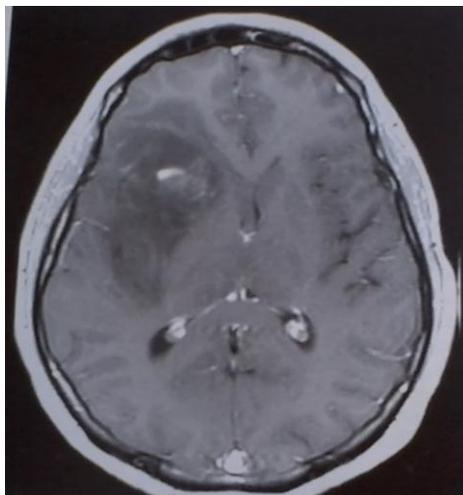
Os achados de aquisição de imagens dos AA são menos homogêneos do que os tumores de gradação mais baixo. Na RM T2 ponderada (Figura 5) vê-se que os astrocitomas são mais heterogeneamente hiperintensos, envolvem o córtex subjacente e associam-se a um grau maior de edema vasogênico e efeito em massa tumoral, em imagens T1 ponderadas pós-gadolínio com imagem hipointensa e pouco homogênea (Figura 6) (CHA, 2007).

Figura 5: Uma grande massa mal delimitada e heterogeneamente hipertensa em T2 na região frontal profunda direita.



Fonte: HAAGA et al. 2010.

Figura 6: A imagem pós-gadolínio demonstram intensificação irregular pelo contraste na região do putame anterior.



Fonte: HAAGA et al. 2010.

Os AA em TC são apresentados em hiperdensidade e quando utilizado contraste o tumor se contrasta e essa intensificação pelo contraste é comum tanto na RM como na TC, esse padrão de intensificação é com frequência não anular, e sim mais esparso (Figura 7). Apesar da região de intensificação pelo contraste possa parecer discreta a sua infiltração de células tumorais é além da margem de intensificação e para dentro da substância branca edemaciada e circundante está quase sempre presente (Figura 8) (LUPO, 2005).

Figura 7: Astrocitoma anaplásico frontotemporal esquerdo, imagem axial antes da administração de um meio de contraste iodado com áreas esparsas de hiperdensidade (setas).



Fonte: HAAGA et al. 2010.

Figura 8: Astrocitoma anaplásico frontotemporal esquerdo, imagem pós-contraste, há uma intensificação difusa pelo contraste das regiões anteriormente hiperdensas (setas).



Fonte: HAAGA et al. 2010.

2.6 Glioblastoma Multiforme (GBM)

O GBM é a neoplasia cerebral com maior incidência primária em adultos, representa cerca de 40% dos tumores primitivos do sistema nervoso central (GROSSMAN; BATARA, 2004). Apesar dessa neoplasia representar cerca de 2% de todos os processos oncológicos, elas causam grande deterioração das capacidades e funções cerebrais; ela é originária das células gliais e constitui a maior parte dos gliomas intracranianos de 12/15 % e pode vir a se desenvolver a partir do astrocitoma anaplásico o qual é chamado de GBM secundário, ou vir a aparecer sem história clínica de lesão precursora onde vai ser chamado de GBM primário (LOUIS et al. 2007). Essa neoplasia corresponde de 60-73% dos tumores astrocíticos (OHGAKI et al. 2005).

Ele é biologicamente o mais agressivo de todos os gliomas com uma evolução rápida dos sinais e sintomas clínicos com tempo de sobrevida de 12 meses, os dados refletem a resistência dessa neoplasia não somente aos meios cirúrgicos, mas também a quimioterapia e radioterapia (KORSHUNOV et al. 2005).

Essa neoplasia possui proliferação de células vasculares ou endoteliais, quando essa proliferação se torna extrema, forma uma estrutura semelhante a uma bola, o crescimento de células endoteliais vasculares produzidas por astrócitos de alto grau de malignidade contribui para essa forma distinta de alteração vascular (CONTRAN et al. 2000).

O GBM geralmente possui uma localização central na matriz cerebral, como lesão única, que atinge mais frequentemente o lobo frontal e o lobo parietal, que acaba sendo a sua segunda localização mais frequente (LAWRENCE et al. 1997). Em crianças a localização preferencial do GBM é a região infratentorial e corresponde a quarta neoplasia mais comum em crianças abaixo dos 2 anos de idade (ATLAS, 2002).

O pico de idade de incidência do glioblastoma multiforme é entre 45-75 anos de idade, mas não é raro em adultos mais jovens ou mesmo em crianças, de todos os glioblastomas apenas 3% aparecem em crianças, ocorrendo principalmente no tronco cerebral e no cerebelo, os estudos indicam que está havendo um aumento significativo dos gliomas malignos em adultos de idade mais avançada (DAUMAS-DUPORT et al. 2000).

Os sintomas dessa neoplasia dependem muito da localização da mesma, essa sintomatologia pode ser dividida em específica e não específica, a específica é provocada pela localização intracraniana do tumor e se manifesta por sinais neurológicos como a paresia, afasia e défices visuais, as convulsões são um dos sintomas comuns que ocorre em cerca de

25% dos portadores de gliomas de alto grau, a hemorragia está também associada aos tumores de alto grau, ocorrendo em cerca de 5 a 8% dos GBM. A sintomatologia não específica são representadas pelas cefaleias, náuseas e vômitos que são provocadas pelo aumento da pressão intracraniana (DEANGELIS et al. 2004).

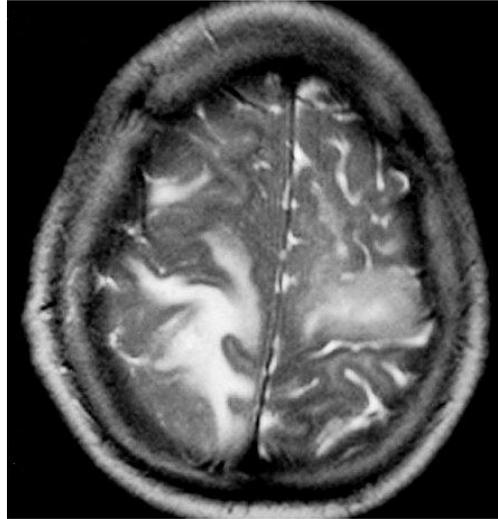
É comum nos glioblastomas ocorrer hemorragia intratumoral devido à proliferação endotelial vascular (ZIMMERMAN, 1996). Apesar de técnicas como a TC e RM permitirem o diagnóstico precoce deste tipo de tumor, ainda o diagnóstico definitivo é apenas estabelecido pela histologia (LAWRENCE et al. 1997).

2.6.1 Diagnóstico Por Imagem GBM

O exame de RM é um dos métodos escolhido para diagnosticar a neoplasia GBM através dos sinais e sintomas que sugere uma massa intracraniana, essa técnica deve ser utilizada com ou sem contraste, já a TC contrastada (Figura 10) pode ser usada quando a RM não estiver disponível ou se houver contraindicação ao exame de RM, como por exemplo: portador de marca-passo cardíaco (DEANGELIS et al. 2004).

O glioblastoma multiforme possui uma característica de imagem em RM bem descrita na literatura, como uma massa delimitada, com sinal heterogêneo em todas as sequências (Figura 9), área císticas/necrose, com paredes irregulares e impregnação heterogênea pelo contraste (ATLAS, 2002).

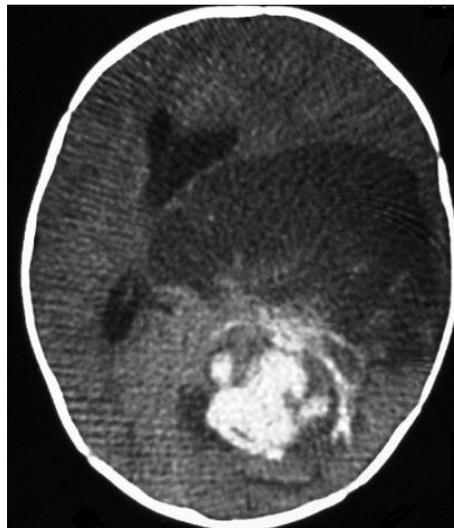
Figura 9: Imagem RM ponderada em T2 axial do tumor Glioblastoma Multiforme.



Fonte: UNICAMP, 2013.

Na TC com contraste, essa neoplasia se apresenta como uma massa heterogênea, com bordas irregulares, de densidade normal ou ligeiramente aumentada (Figura 10) (LANTOS et.al. 2002).

Figura 10: TC axial com contraste de um tumor Glioblastoma Multiforme em criança de 5 anos de idade.



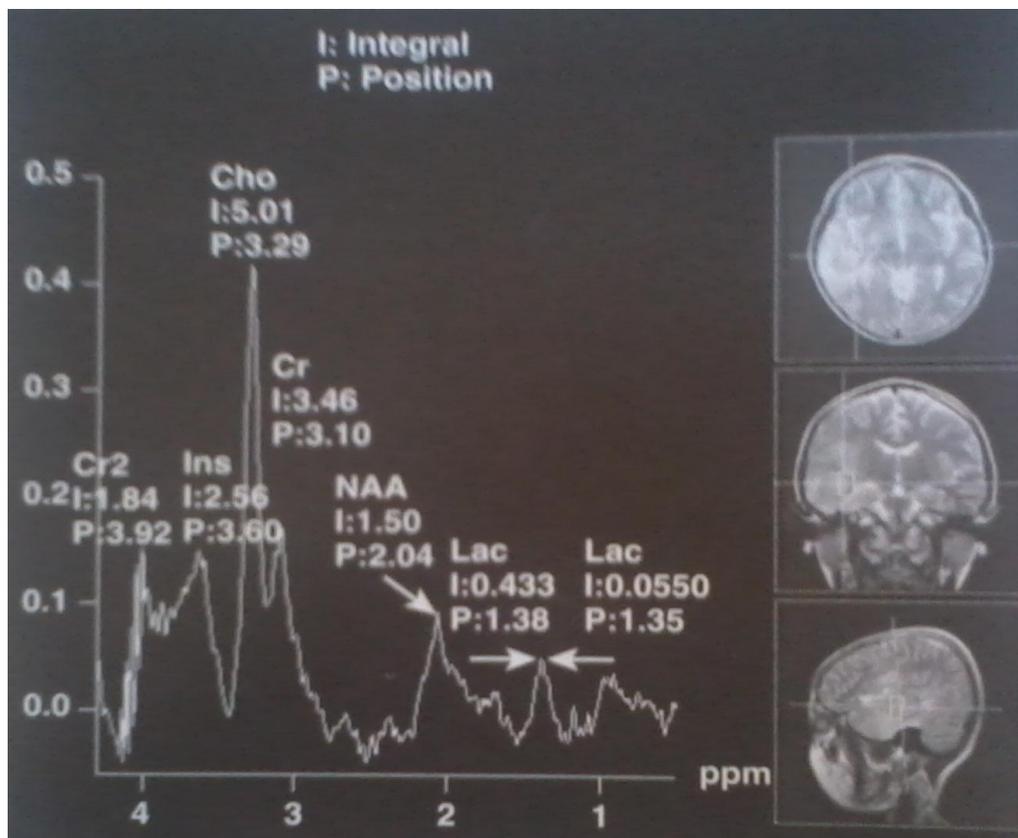
Fonte: UNICAMP, 2013.

Os achados da RM são paralelos aos da TC. Como a RM possui uma sensibilidade intrínseca maior que a TC na detecção de hemorragias subagudas e crônicas e na

demonstração da hipervascularização do tumor, a aparência do mesmo na imagem de RM é muito mais heterogênea do que na TC (ATLAS et al. 2002).

A (ERM) (Figura 11) é um método diagnóstico utilizado para avaliar o grau de malignidade do tumor e tem ajudado no diagnóstico dessa neoplasia, porém a biópsia com agulha orientada pela aquisição de imagens ainda é o método definitivo no diagnóstico e início do tratamento definitivo (HANSMAN WHITEMAN et al. 2002).

Figura 11: Um exame de ERM de um voxel único do tumor no lobo temporal direito observe que há uma ligeira acentuação do lactato que indica um pequeno grau de necrose central nesse tumor o que sugere que o tumor está em uma transição a um GBM.



Fonte: HAAGA et al. 2010.

2.7 Oligodendroglioma

Os oligodendrogliomas são neoplasias primárias do sistema nervoso central que se originam das células gliais a partir dos oligodendrócitos e que possuem crescimento lento; são raros e correspondem de 4 a 5% de todos os tumores cerebrais primários e de 15 a 20% dos gliomas intracranianos (COONS et al. 1997).

O oligodendroglioma está sendo melhor diagnosticado recentemente em relação a épocas anteriores, no decorrer desse tempo houve uma reavaliação dos critérios histológicos e imunoquímicos que definem a distinção entre oligodendroglioma e astrocitoma (COONS; ASHBY, 1999).

A idade de incidência dessa neoplasia costuma ser mais frequente em indivíduos com idade entre 40 e 50 anos e apesar dessa neoplasia poder ocorrer em qualquer idade, é raro ocorrer em crianças e adolescentes (RAZACK et al. 1998).

Os sintomas são geralmente, convulsões, distúrbios epilépticos e cefaleia com período longo de evolução, isso reflete a preferência pelo envolvimento cortical dessa neoplasia (REIFENBERGER et al. 2000).

Apesar de essa neoplasia apresentar crescimento mais lento em relação aos astrocitomas de gradação semelhante que é a gradação II da OMS, o prognóstico é melhor, mas há uma categoria mais agressiva desse tumor que é reconhecida atualmente como oligodendroglioma anaplásico que é considerado pela OMS de gradação III. O oligodendroglioma é tipicamente celular e sólido, contém múltiplas massas irregulares de calcificação e cresce muito lentamente, sua formação é preferencialmente na substância branca supratentorial, sendo únicos na sua grande maioria, podendo também se apresentar em qualquer região do sistema nervoso incluindo os ventrículos, podem atingir um tamanho considerável antes de produzir os primeiros sintomas (REIFENBERGER et al. 2000).

Podem conter uma densa rede de capilares ramificados que são infiltrativos, com limites quase sempre imprecisos, tendem a infiltrar ao longo da substância branca de maneira não destrutiva, eles afetam a substância branca cortical e a substância cinzenta adjacente, pacientes com essa neoplasia apresentam uma sobrevida mediana de 10 anos. O tratamento dessa neoplasia é basicamente por ressecção cirúrgica, com quimioterapia e radioterapia, mas é comum a recorrência local (COONS; ASHBY, 1999).

2.7.1 Diagnóstico Por Imagem Oligodendroglioma

Os achados em exames de diagnóstico por imagem do oligodendroglioma possuem características lobulares heterogêneas e bem delimitadas (KOELLER, 2000). Na TC o oligodendroglioma se apresenta como uma massa de densidade heterogênea com predomínio hipodenso no lobo frontal, com margens irregulares e mal definidas e têm como característica na grande maioria dos casos, a presença de grandes calcificações nodulares ou em aglomerados dentro do tumor (Figura 12) (KOLLER, 2000). A intensificação pelo contraste na TC desse tumor é notada em aproximadamente 50% dos casos, mas o grau de intensificação parece se correlacionar a gradação do tumor alta com a sobrevida menor do paciente (SMIRNIOTOPOULOS, 1999).

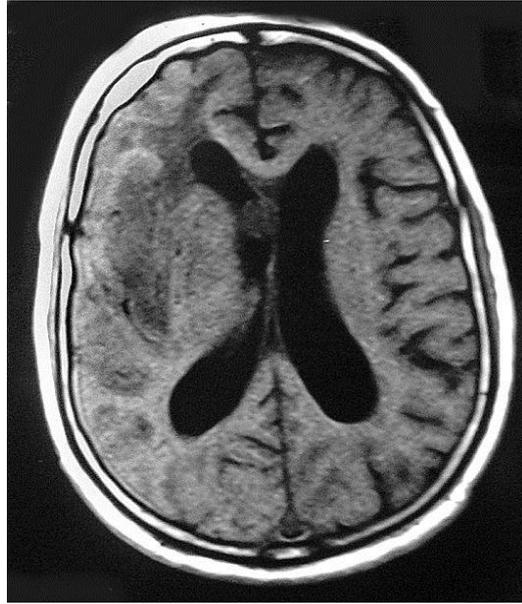
Figura 12: Imagem TC com contraste do tumor oligodendroglioma



Fonte: UNICAMP, 2013.

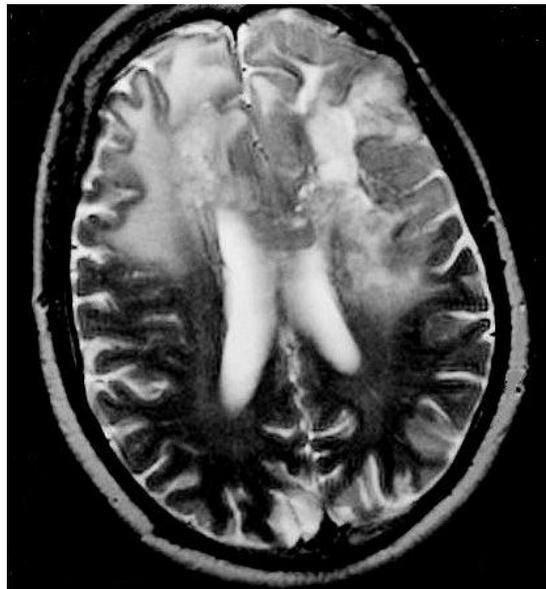
Na RM o oligodendroglioma se apresenta heterogêneo nas imagens spin eco T1 e T2 ponderadas, isso se deve a presença de calcificação e cistos dentro do tumor. Nas imagens T1 eles aparecem hipointensos em relação a substância cinzenta (Figura 13), nas imagens T2 eles aparecem hiperintensos com pequenos cistos intratumorais, calcificações e hemorragias focais o que contribui para a heterogeneidade geral (Figura 14) (KOELLER, 2000). Apesar de a TC e a RM serem usadas para o diagnóstico desse tipo de tumor não é possível através delas diferenciar os oligodendrogliomas anaplásicos daqueles de gradação mais baixa (SALZMAN, 2004).

Figura 13: Imagem T1 ponderada axial sem contraste do tumor oligodendrogloma



Fonte: UNICAMP, 2013.

Figura 14: Imagem T2 ponderada axial do oligodendrogloma



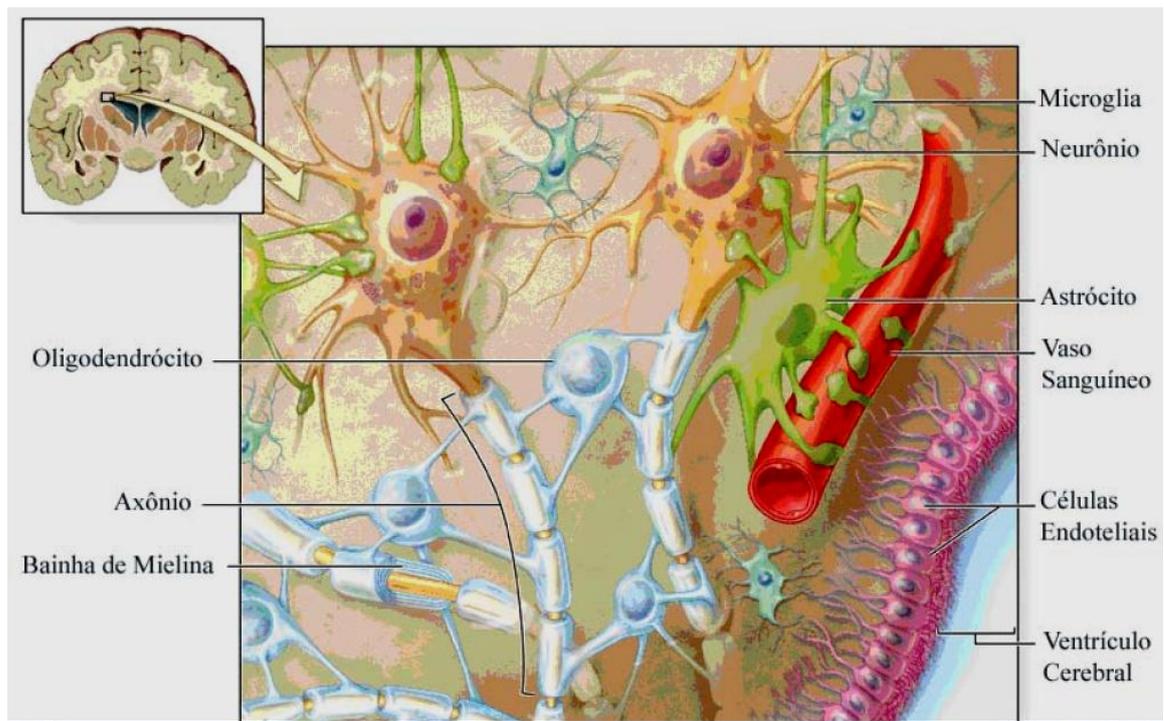
Fonte: UNICAMP, 2013.

2.8 Células gliais na Organização SNC

O SNC é constituído por dois grupos de células, os neurônios e as células gliais (JESSEN, 2004), os neurônios são considerados elementos celulares responsáveis pela transmissão dos impulsos elétricos, já as células gliais foram consideradas apenas um suporte ao neurônio (VOLTERRA; MELDOLESI, 2005).

As células da glia são divididas em macroglia e a microglia, onde a macroglia é constituída de células fagocíticas que estão envolvidas nas respostas inflamatórias; a microglia é constituída de oligodendrócitos que formam e suportam a mielina que envolve o axônio e pelas células ependimárias que revestem os ventrículos cerebrais e pelos astrócitos (Figura 15) (PEREA; ARAQUE, 2005).

Figura 15: Oligodendrócitos formando e suportando a mielina que envolve o axônio



Fonte: NARDIN, 2006.

O grande interesse pelas células gliais fez surgir inúmeras pesquisas onde se mostrou que os astrócitos são células multifuncionais, algumas de suas funções são na organização do SNC no início de sua formação, onde essa célula tem a função de suporte e auxílio, na migração e no direcionamento dos neurônios até a seu sítio de origem definitivo (JESSEN,

2004); outra função do astrócito é o suporte trófico onde ele atua na morfologia, proliferação, diferenciação e na sobrevivência dos neurônios e de outras células da glia, assim como a sua própria sobrevivência (GEE; KELLER, 2005). Os astrócitos têm a função também de tampar o ambiente extracelular a fim de manter a homeostasia iônica e de água e também remover o excesso de neurotransmissores da fenda sináptica, e por formar e manter a barreira hematoencefálica, assim ele mantém a homeostasia essencial para o funcionamento normal do SNC (SIMARD; NEDERGAARD, 2004). A célula glial astrócística tem também como função dar suporte energético, onde o astrócito armazena o glicogênio (PELLERIN; MAGISTRETTI, 2004).

Nas sinapses, os astrócitos têm a função de direcionar a formação das sinapses durante o seu desenvolvimento (NEDERGAARD et.al. 2003), outra função do astrócito e da microglia é a resposta imunológica no cérebro, os astrócitos são capazes de produzir citocinas pró e anti-inflamatório, onde também inclui uma variedade de interleucina, que é um fator de necrose e interferons, cada citocina produzida pelo astrócito na resposta imunológica terá um efeito dependendo da célula alvo (GEE; KELLER, 2005).

2.9 Aquisições de imagens diagnósticas nas neoplasias intracranianas

O objetivo das aquisições de imagens diagnósticas é detectar a presença de uma neoplasia, a sua localização e a sua extensão e também avaliar a presença e a gravidade das alterações secundárias como, por exemplo, edema, herniação, hemorragia, avaliando também a caracterização da natureza do processo. A aquisição de imagens em ressonância magnética é largamente realizada no planejamento de uma cirurgia ou radioterapia, para a definição das margens macroscópicas do tumor e permitir a escolha de uma abordagem mais segura para a lesão (RICCI et al. 1998).

Uma aplicação recente e que está em contínua evolução é a cirurgia orientada por imagens, em que toda a ressecção cirúrgica é guiada pela ressonância magnética direta em tempo real no ambiente da sala de operação (TRUWIT; HALL, 2006). A avaliação das neoplasias intracranianas utiliza de maneira extensa a TC e a RM e as técnicas relacionadas com a mesma, incluindo a ERM e a aquisição de imagens por perfusão, para monitorar as complicações pós-tratamento de tumor residual recorrente, além do grau de malignidade desse

tumor através da ERM. As lesões intracranianas focais podem ser identificadas na RM de 3% a 30% mais que na TC (NELSON, 1999).

2.10 Ressonância Magnética (RM)

A RM é uma modalidade diagnóstica clinicamente viável e teve início na década de 1980, onde conquistou reconhecimento como a técnica de avaliação ótima para a detecção da maioria das neoplasias intracranianas (ATLAS et al. 2002). A RM toma por base a física do átomo e a física quântica, onde a formação da imagem se dá através da troca de energia entre os átomos de hidrogênio e as ondas eletromagnéticas de radiofrequência (RF) (NOBREGA, 2010).

Traduzindo-se as iniciais de RM, têm-se que a letra “R” significa ressonância, que é um fenômeno comum e que acontece em toda a natureza“ (LUKFIN, 1999); é dado o nome de ressonância quando um objeto exposto a uma perturbação oscilante passa a ganhar energia, e a letra “M” significa magnética; o próton de hidrogênio possui um momento angular e isto leva formação de um campo magnético com dois pólos “ (LUKFIN, 1999). O magnetismo é uma propriedade fundamental de algumas formas da matéria (BUSHONG, 2010).

A técnica de RM é dividida em três etapas: alinhamento, excitação e detecção de RF. O alinhamento se dá através da propriedade magnética dos núcleos de hidrogênio que tendem a se orientar paralelamente ao campo magnético e também anti-paralelamente (como uma bússola em relação ao campo magnético da terra), por razões físicas e pela sua abundância no corpo humano o núcleo de hidrogênio (próton) é escolhido e utilizado para produzir imagens em RM, para que esses átomos sejam orientados em uma certa direção é necessário um campo magnético intenso que pode variar de 1,5 a 3 Teslas; esse campo magnético é 30 mil vezes mais intenso do que o campo magnético da terra (JUNIOR; YAMASHITA, 2001).

A excitação ocorre quando um átomo de hidrogênio que possui um movimento de precessão, que é quando o átomo gira em torno de seu próprio eixo em movimento circular, quando é submetido a um campo magnético externo, passa a oscilar. A frequência de precessão desse átomo é a mesma do campo magnético externo aplicado sobre ele. A partir daí, o átomo entra em ressonância com o aparelho, alinhando os núcleos de hidrogênio em uma determinada direção, a esse alinhamento é chamado de vetor de magnetização efetiva (VME), que possui dois planos o longitudinal e o transversal (NOBREGA, 2010).

A aquisição de imagem pela RM é a terceira etapa, que é quando os núcleos de hidrogênio recebem a energia emitada pelo aparelho através das ondas de radiofrequência, esses átomos tendem a ir para o plano transversal, quando a emissão de radiofrequência é encerrada os átomos de hidrogênio retornam ao seu estado habitual que é o plano longitudinal; durante esse retorno, esses átomos liberam ondas eletromagnéticas na mesma frequência do aparelho que detecta essas ondas e determina a posição no espaço e a intensidade de energia emitida, essa intensidade é apresentada como brilho da imagem, sendo utilizada na nomenclatura como “intensidade de sinal” (JUNIOR; YAMASHITA, 2001).

Os parâmetros utilizados na formação da imagem em RM são, o tempo de repetição (TR), tempo de eco (TE), tamanho da matriz, campo de visão (FOV), espessura do corte e o número de excitações (NEX), quando o VME se recupera para o plano longitudinal é chamado de relaxação; a relaxação T1 ocorre com a emissão de energia dos núcleos excitados para o ambiente, essa relaxação T1 corresponde ao tempo necessário para recuperação de 63% da magnetização longitudinal que ocorre no tecido biológico (DOYON; CABANIS, 2000).

A redução da magnetização transversal do VME é conhecido como declínio, e o consequente declínio do sinal promovido pela bobina receptora do sinal é conhecido como declínio da indução livre, a esse processo é denominado declínio T2; esse declínio gera perda da magnetização transversal, ou seja, a relaxação T2 corresponde ao decaimento da magnetização transversal em até 37% do seu valor total. O TR é o intervalo entre um pulso de radiofrequência e outro aplicado em sequência, o intervalo de tempo entre uma aplicação de radiofrequência e o valor máximo de sinal induzido nas bobinas é chamado TE, os valores associados ao TR e TE, determinam diferentes contrastes ou ponderações que possibilitam realçar as imagens por RM (NOBREGA, 2010).

A mistura de T1 e T2 é chamado de densidade de prótons, imagens ponderadas em T2 são mais sensíveis para detecção de patologias cerebral devido ao alto conteúdo de água na maioria das lesões presentes no cérebro. Os exames de rotina de RM do cérebro são realizados nos planos axiais em T1 e T2, e sagital em T1 ou coronal em T2, são usados cortes em 5 a 10 mm de espessura, mas são necessários cortes mais finos na região selar e fossa posterior de 2 a 4 mm (LUFKIN, 1999).

A RM com administração de contraste paramagnético é sem dúvida muito útil na detecção de neoplasias intracranianas, mas apesar disso ela é pouco sensível na detecção dos graus de malignidade dos tumores (RICCI; DUNGAN, 2001). Como a RM não consegue detectar o grau de malignidade desses tumores surgiram técnicas avançadas que estão

acopladas a RM convencional, dentre essas técnicas podemos citar a espectroscopia por ressonância magnética, a perfusão e a difusão, essas técnicas possibilitam delinear de forma mais precisa essas regiões e aumentar a probabilidade de obter uma determinação adequada do grau de malignidade do tumor, assim essas técnicas são uma ajuda preciosa na otimização da terapêutica dos pacientes portadores dessa neoplasia (SINHA et al. 2002).

2.11 Aparelho de Ressonância Magnética

O aparelho de ressonância magnética nada mais é do que um “túnel” com cerca de 1,5 a 2,5 metros de comprimento e produz ruído durante a emissão das ondas de radiofrequência e procedimento de localização do sinal (Figura 16), esse ambiente é limitante para claustrofóbicos, contraindicado para pacientes com marca-passo cardíaco e “clips” de aneurismas, entre outras contraindicações (BRAMMER et al. 1997).

Figura 16: Aparelho de Ressonância Magnética



Fonte: <http://globpt.com/2008/07/17/a-tecnologia-ao-dispor-da-saude>

Esse aparelho é composto de um magneto principal, gerador de radiofrequência, sistema de processamento de dados e imagens, sistema de computação e roteador de dados e um sistema de arquivamento e impressão de imagens, o mapeamento do sinal é obtido através de bobinas de gradiente que codificam o sinal emitido pelo paciente em uma das direções da imagem pela fase, e na outra direção pela frequência. São utilizados nos exames de RM as bobinas de cabeça (Figura 17), que transmitem e recebem os pulsos de radiofrequência; a bobina de pescoço (Figura 18) também transmite e recebe o sinal e é utilizada em exames do pescoço; a bobina corporal tem a mesma função de transmitir e receber o sinal, ela fica localizada no corpo do magneto principal e é utilizada principalmente em exames do tórax e abdômen; a bobina de superfície (Figura 19), recebe o sinal e é posicionada em contato com a região de interesse; as bobinas de arranjo de fase (Figura 20), são transmissoras e receptoras de sinal que constituem múltiplos receptores de sinal que aumentam a qualidade da imagem. (NOBREGA, 2010).

Figura 17: Bobina de Cabeça



Fonte: http://www.fineimagetech.com/website/centauri_bobinas.php

Figura 18: Bobina de pescoço



Fonte: http://www.fineimagetech.com/website/centauri_bobinas.php

Figura 19: Bobina de Superfície



Fonte: <http://www.scielo.br/img/revistas/rb/v38n4/25760f1.jpg>

Figura 20: Bobina de Arranjo de Fase



Fonte: <http://dc372.4shared.com/doc/ILQ-CRS2/preview.html>

2.12 Espectroscopia em Ressonância Magnética (ERM)

A espectroscopia é estudada desde a década de 60 pelas áreas acadêmicas e industriais mas a aplicação dessa técnica na avaliação bioquímica do cérebro em vivo é recente. A base física da ERM é a mesma da RM, diferindo na forma como os dados são processados e apresentados; enquanto na RM se obtém uma imagem anatômica, na ERM é um sinal que forma um espectro de frequências onde são demonstrados os picos das diferentes frequências de precessão de cada metabólito presente no tecido analisado. A espectroscopia pode ser obtida através de diversos átomos como o hidrogênio, fósforo, carbono, sódio e o flúor; no geral a espectroscopia mais utilizada é a de hidrogênio devido à sua abundância, essa técnica possibilita a distinção entre tecido normal e anormal (SALIBI, 1998).

No tecido cerebral normal os componentes presentes na imagem de ERM refletem conteúdo hídrico presente no cérebro, como o metabolismo dos neurônios e das células gliais normais. A espectroscopia analisa amostras tridimensionais (“voxel”), onde quando o sinal de água é suprimido o espectro de frequências que é expresso em partes por milhão (ppm), vai refletir o metabolismo celular do cérebro no voxel de seção do tecido em que está sendo analisado (KWOCK, 1998).

As diferentes frequências de precessão dos metabólitos presentes no tecido analisado são conhecidos como desvios químicos e usualmente expressos em unidades de ppm distantes de uma frequência de referência (SALIBI, 1998). Cada metabólito presente no espectro da

ERM possui um valor de ppm característico independente do tipo de aparelho e do campo magnético aplicado, o espectro se resume em um gráfico que fornece a medida da intensidade de sinal em função do desvio químico. No eixo x do espectro, temos as frequências de precessão em ppm de cada metabólito presente na leitura e no eixo y, temos a amplitude do pico que é relacionada com a concentração na amostra (LEITE et al. 2008).

A maioria dos sinais dos metabólitos de interesse ficam entre as frequências de ressonância da água e da gordura, a frequência de ressonância da água (4,7 ppm). Localiza-se no limite final dos valores de maior frequência situada à esquerda do gráfico, já as frequências de gordura (0,9 - 1,3 ppm) ocorre no limite dos valores de menor frequência, ou seja, na direita do gráfico de ERM. Os desvios químicos dentro dos limites detectáveis encontram-se entre 0 e 4 ppm e nem sempre o valor de ppm é específico para um metabólito único, pode ocorrer sobreposição dos metabólitos no espectro, por isso é importante que as sequências de pulsos utilizados na ERM possibilitem dentro de um volume específico da amostra, boa supressão do sinal da água para assim permitir a quantificação do restante dos metabólitos presentes no cérebro que possuem concentração muito menores (SALIBI, 1998).

No espectro da ERM um fator determinante para sua obtenção é o tempo de eco (TE), com o TE curto é possível detectar um número maior de metabólitos, mas sua quantificação pode ser mais difícil em razão da sobreposição dos sinais e da presença de uma linha base irregular composta por macromoléculas que possuem um tempo de relaxação T2 muito curto, o que resulta em picos muito alargados que sobrepõe o resto dos metabólitos, com o TE longo e T2 curto o sinal dos metabólitos perde-se e a linha de base fica mais regular, possibilitando a quantificação dos metabólitos restantes (LEITE et al. 2008). Para se obter uma curva de boa qualidade na ERM é necessário evitar sangue, ar, líquido (LCR), gorduras, áreas de necrose, metal, calcificação e osso, nessas áreas a susceptibilidade magnética resulta em um campo magnético não homogêneo o que dificulta na obtenção de um espectro de boa qualidade diagnóstica, portanto para obtenção de um espectro de boa qualidade são necessários: homogeneidade do campo magnético adequada, supressão do pico de água e supressão da gordura periférica para evitar contaminação do espectro por lipídios (BRANDÃO et al. 2002).

Os picos de metabólitos utilizados na prática clínica para avaliação encefálica são: N-acetil aspartato (NAA), que ocorre a uma frequência em tecido cerebral normal de 2,0 ppm, o NAA é um marcador específico da densidade e da viabilidade neuronal, outro metabólito utilizado é a Creatina (Cr), com valor de ppm igual à 3,03 ppm em tecido cerebral normal, a creatina está envolvida na produção de ATP, considerado marcador de reserva energética, a Colina (Col), outro metabólito presente na avaliação clínica do tecido cerebral possui ppm

igual a 3,2 ppm no tecido normal, a colina é considerada um marcador de quebra de barreira e de proliferação celular. Em um cérebro adulto normal, a razão da altura do pico de colina para o de creatina (Col/Cr) é inferior a 1,0 ppm. O mionositol (ml) é pouco utilizado na avaliação cerebral, mas se apresenta em algumas avaliações, o valor de ppm é igual a 3,5 ppm, é considerado marcador de glicose e osmolaridade celular (CHA, 2007).

Outros picos de metabólitos importantes ocorrem na faixa de 0,9 a 1,3 ppm, quando os lipídios são detectados no espectro é quando ocorre destruição da membrana celular com liberação de triglicerídios e ácidos graxos, sendo assim ele é considerado um marcador de necrose (CASTILLO; KWOCK, 1998), eles são encontrados em tumores malignos, raramente ou nunca estão presentes em gliomas de gradação baixa (LI et al. 2005).

O lactato (LAC) não é um componente normal do metabolismo cerebral sua presença indica que o metabolismo oxidativo celular normal foi alterado e que a glicólise está ocorrendo por vias anaeróbicas, ele possui um espectro duplo e é considerado um marcador de anaeróbiose (CHA, 2007), o lactato está presente tanto em gliomas de gradação baixa como naqueles de gradação alta (LI et al. 2005).

A ERM pode ser dividida em voxel único e voxel múltiplo, onde o voxel único é adquirido a partir de um pequeno volume tecidual definido pela intersecção de três planos ortogonais normalmente com tamanho de 1 a 8 cm³, ou pode ser utilizado o método do voxel múltiplo (multivoxel), cujo dados coletados originam-se de volumes adjacentes, cobrindo uma região maior em uma única medida, a principal vantagem desse método é que ele possibilita a comparação de vóxeis contendo diferentes tipos de tecido, por exemplo, lesões como tumores podem ser comparadas com um tecido normal ao mesmo tempo. Essa técnica possui uma vantagem única de permitir o ajuste do posicionamento do voxel, após o término da aquisição por meio do deslocamento de grade obtida para um local de maior interesse (voxel shifting). A ERM constitui no melhor método de avaliação de compostos orgânicos, no sentido de que é um método capaz de fornecer sozinho o maior número de informações da estrutura molecular além de permitir recuperação total da amostra (SALIBI, 1998).

2.13 Ressonância Magnética (RM) versus Espectroscopia por Ressonância Magnética (ERM)

A RM e a ERM utilizam basicamente a mesma técnica, elas são geradas pelos mesmos princípios físicos do magnetismo, e diferem apenas na maneira pela qual os dados obtidos são processados e apresentados. Na ressonância magnética os dados coletados são analisados através do domínio do tempo (sinal de decaimento da indução livre, intensidade de sinal versus o tempo), para através disso obter a informação do tempo de relaxamento, ou seja, T1 e T2 dos núcleos de hidrogênio, esses dados são então armazenados em um voxel, gerando através desses dados uma imagem anatômica. Na ERM a informação de domínio do tempo é convertida em informação de frequência (que é a intensidade de sinal versus a frequência), através da transformada de Fourier do sinal domínio do tempo, é formada ao invés de uma imagem anatômica um espectro com a distribuição de intensidades dos grupos químicos versus suas frequências de ressonância de Larmor (HAAGA et al. 2010).

2.14 Bases Físicas da Espectroscopia em Ressonância Magnética

A base física da ERM é a mesma da RM, utilizando o mesmo princípio físico da magnetização, o fenômeno da ERM se baseia na propriedade magnética que apresentam certos núcleos de alguns átomos, esses núcleos quando expostos à um campo magnético externo se alinham e quando são submetidos a energia do pulso de radiofrequência (RF), esses núcleos irão absorver essa energia quando ocorre isso, eles ficam com excesso de energia e precisam liberá-la, esse processo é chamado de relaxamento nuclear. A frequência na qual esse processo ocorre é chamado de frequência de precessão (F_p), essa frequência vai ser diretamente proporcional ao campo magnético efetivo (B_0), que é recebido pelo núcleo do átomo, tal como é definido pela lei de Larmor:

$$\omega = h/2\pi \cdot \gamma \cdot B$$

Na fórmula da lei de Larmor o γ é a constante giromagnética do movimento de precessão, essa constante é característica de cada núcleo do átomo, o campo magnético efetivo (B_0) é determinada por um campo magnético externo (B_{ext}), por sua vez é formado também pelo campo magnético produzido pelo imã e pelo campo magnético interno (B_{int}), o

Bint vai ser proporcional ao campo magnético externo através de uma constante chamada constante de blindagem (MAJOS, 1999).

A Fp dependerá em última análise da constante de blindagem, essa constante é uma característica da estrutura molecular do ambiente metabólico. Assim a Fp percebida será a característica de cada composto e a ERM proporciona a possibilidade de detectar compostos que estão em uma amostra específica para a avaliação do espectro (MAJOS, 2005).

No gráfico da ERM é apresentado o domínio da frequência de precessão, a posição do pico indentificará os compostos e a área sob o gráfico irá apresentar a concentração desses compostos . A frequência apresentada nesse gráfico é ppm ao invés de ser em Hertz, esse valor é obtido através do cálculo do deslocamento químico; esse deslocamento permite a identificação de diferentes compostos químicos na amostra analisada e é obtida através da fórmula:

$$\delta = (F_{pa} - F_{pr}) / F_{pr}$$

Onde o Fpa é a Fp do metabólito a ser estudado e o Fpr é a Fp do metabólito de referência. No caso da ERM de hidrogênio este metabólito de referência é o 3-trimetilsilil (2.233-2H) propionato de sódio (TSP) (MAJOS, 2005).

Resumindo cada átomo retorna a energia que foi recebida com certa frequência (frequência de precessão) que não depende apenas do átomo estudado, mas também do composto no qual ele está localizado. Na base desse fenômeno a ERM identifica diferentes compostos químicos de acordo com a frequência de precessão de cada um deles (MAJOS, 1999).

2.14.1 Domínio da Frequência na ERM

A RM e a ERM são baseadas no princípio de alguns núcleos de átomos que possuem propriedades magnéticas de spin associados que permite que eles se comportem como pequenos ímãs. Na presença de um campo magnético aplicado externamente, os núcleos dos átomos tendem a interagir com o campo magnético aplicado e se distribuem em diferentes níveis de energia (SALIBI, 1998).

No caso dos prótons eles possuem um número de spin magnético igual a $\frac{1}{2}$, esses núcleos dos prótons podem se distribuir em dois estados de energia, esses estados de energia correspondem ao spin do núcleo do próton, esse spin pode estar alinhado ao campo magnético

externo criando um estado de spin de baixa energia ou ele pode estar em oposição à esse campo magnético criando um estado de spin de alta energia, se a energia do sistema que é aplicada em forma de pulsos de radiofrequência (RF) estiver exatamente com a mesma energia do spin ocorre a ressonância isso significa que os núcleos do spin que estiverem em estado de baixa energia irá absorver essa energia sendo promovidos para um estado de alta energia, esse fenomeno é descrito pela equação de Larmor:

$$\Delta E = h\omega = h/2\pi \cdot \gamma \cdot B$$

Onde:

ω é a frequência precessional de Larmor (ciclos/s ou Hz)

h é a constante de Planck

γ é a constante giromagnética para um determinado núcleo (MHz)

B é o campo magnético aplicado (Tesla)

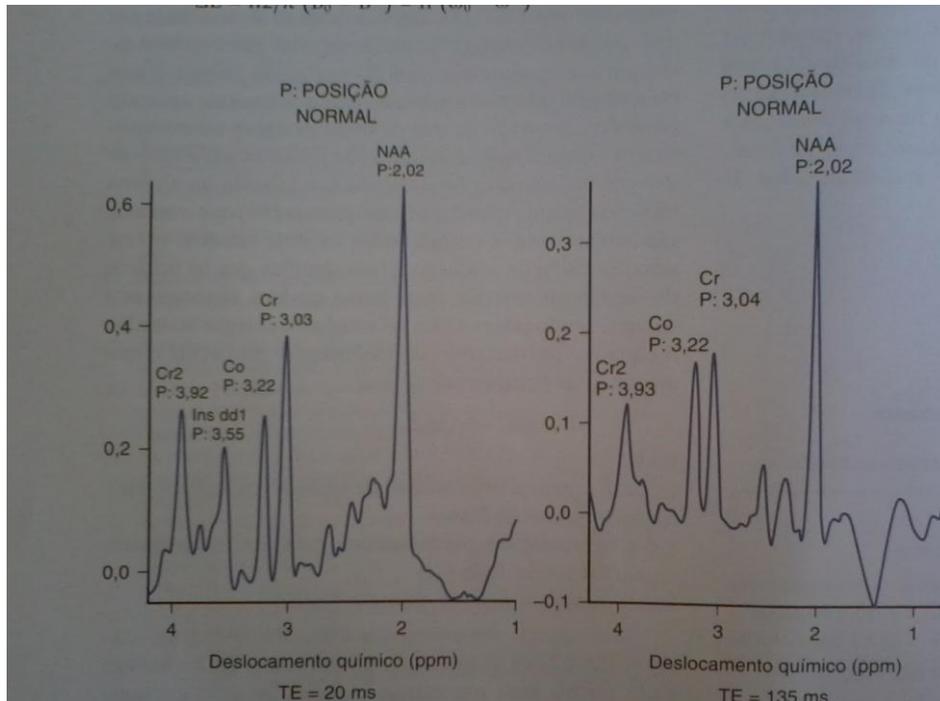
Essa equação de Larmor determina que a frequência de ressonância de um núcleo magnético (a RF necessária para levar um dado núcleo ao estado de alta energia do spin) é diretamente proporcional ao campo magnético aplicado sobre o spin (HAAGA et al. 2010).

Os elementos químicos possuem diferentes números atômicos e por causa disso ressonam a diferentes frequências devido as diferenças no estado de energia do próton isolado no núcleo desses átomos, por exemplo, em um campo magnético aplicado de 1,5 T, a frequência precessional de larmor para o hidrogênio (^1H) é de 63,86 MHz e para o fósforo (^{31}P) é de 25,85 MHz, essa diferença na frequência tem sido utilizada para identificar os núcleos magnéticos com diferentes números atômicos (SALIBI, 1998).

Os elétrons são partículas subatômicas como os prótons e nêutrons do núcleo do átomo, carregadas negativamente, possuem propriedade magnética de spin, quando expostos a um campo magnético externo, esses elétrons precessionam e produzem o seu próprio campo magnético (B^*) ao redor do núcleo do átomo. Esses campos magnéticos gerados pelos elétrons estão na faixa de partes por milhão de B_0 (campo magnético externo) e, dependendo da direção que o elétron está precessionado, se na direção do campo magnético externo, ou na direção oposta, eles se somam ou se subtraem do campo magnético externo, assim o núcleo do átomo experimenta um campo magnético diferente da do campo magnético externo aplicado sobre ele, esse campo é denominado campo efetivo (B_{efetivo}) e é igual a $B - B^*$. Por causa dessa pequena variação no campo magnético produzido pelo elétron, o núcleo do átomo ressoa a uma frequência precessional de larmor deslocada. Esse fenômeno de deslocamento é

chamado de deslocamento químico e é a base da espectroscopia por ressonância magnética (Figura 21) (DROST et al. 2002).

Figura 21: Deslocamento químico



Fonte: HAAGA et al. 2010

2.15 Técnicas de Espectroscopia por Ressonância Magnética (ERM)

Para a realização da ERM podem ser utilizadas diversas técnicas, das quais serão citadas nos tópicos a seguir.

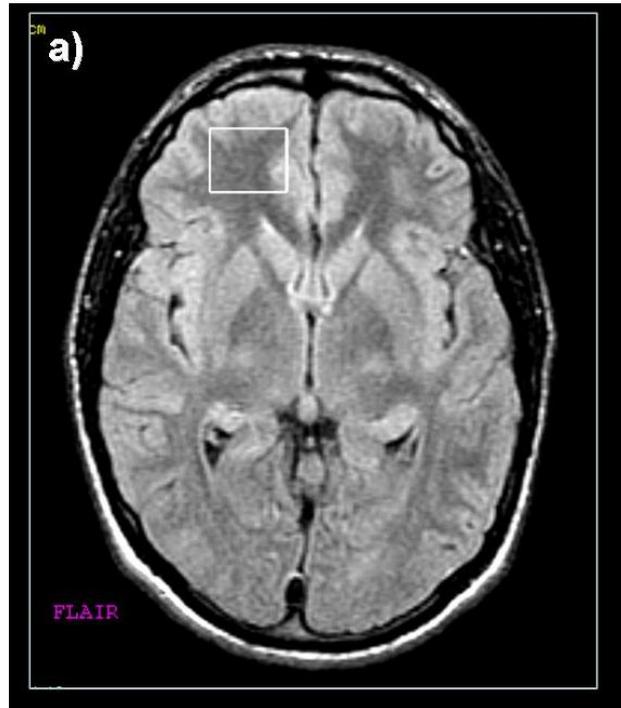
2.15.1 Espectroscopia por RM de Volume Único

Na espectroscopia de prótons de volume único (Figura 22) existem duas técnicas utilizadas na localização de prótons nos estudos clínicos da ERM são elas: STEAM, que é uma técnica denominada modo de aquisição por eco estimulado e a técnica PRESS, que é conhecida como espectroscopia resolvida por ponto. Como na localização em um exame de RM a ERM requer a utilização de gradientes de fluxo magnético, tanto o método STEAM como o método PRESS envolvem a aplicação sequencial de 3 gradientes ortogonais para selecionar três fatias que definam o volume localizado espacialmente a ser examinado, na

escolha dessas fatias são emitidos pulsos seletivos de RF para excitar os spins de cada fatia selecionada, assim os únicos spins que serão excitados serão aqueles dentro da sequência definida nas três fatias (BARKER, 2002).

Os dois métodos são altamente eficazes, mas cada um possui suas vantagens e desvantagens, o método STEAM possui a vantagem da observação de metabólitos de prótons que possuem processos de relaxamento T2 curtos, como por exemplos o mionositol o glutamato e a glutamina, pois os tempos de eco (TE) inferiores a 20 ms podem ser utilizados nessa técnica, já no método PRESS isso não ocorre, além disso o método STEAM possui uma supressão de água mais efetiva no sinal de ressonância, pois nos pulsos de CHESS (chemical shift select suppression), o deslocamento químico da água pode ser ocasionado não somente na fase de preparação da sequência de pulso para localização de volume, mas também dentro da sequência de localização (na fase de tempo de mistura (TM) da sequência STEAM), sem prejuízo do tempo de eco utilizado, na PRESS os pulsos de CHESS da água poderam ser colocados unicamente no início da localização da sequência se pulso (BARKER, 2002).

Uma das desvantagens do método STEAM é a perda de intensidade de sinal em dobro que é causada pela refocagem imperfeita da magnetização do spin, quando é aplicado o segundo pulso de 90° graus, nesse momento giram alguns spins de interesse para o eixo longitudinal, esta parte da magnetização acaba por gerar o eco estimulado, a outra metade da magnetização que permanece no eixo longitudinal é defasada pelo gradiente incoerente da TM e não leva a qualquer magnetização recolocada em fase no tempo da aquisição. O método PRESS possui a vantagem de um ganho dobrado da intensidade de sinal, pois ela utiliza um pulso de inversão completo de 180 graus, assim o dobro do sinal é recuperado em relação ao método STEAM mas como a PRESS é equivalente a uma sequência T2 e a STEAM é uma sequência T1, uma maior quantidade de sinal pode ser perdida na sequência PRESS do que na STEAM em razão do processo de relaxamento T2*, portanto uma das desvantagens da PRESS é que os ganhos reais de sinal da PRESS são inferiores ao da STEAM e esse método também é menos sensível ao movimento do paciente e os efeitos de correntes parasitas (HAAGA et al. 2010).

Figura 22: ERM de Volume Único

Fonte: Borges, 2008.

2.15.2 Espectroscopia por RM de Volume Múltiplo

A ERM de volume múltiplo (Figura 23) também é conhecida como imagem por deslocamento químico (chemical shift), pois a intensidade de sinal nas áreas de ressonância de pico ou as intensidades de sinal dos metabólitos podem ser convertidas em imagem e projetadas como uma imagem anatômica de RM, mostrando uma distribuição qualitativa ou quantitativas do metabólitos dentro da área examinada do cérebro (PFEFFERBAUM et al. 1999).

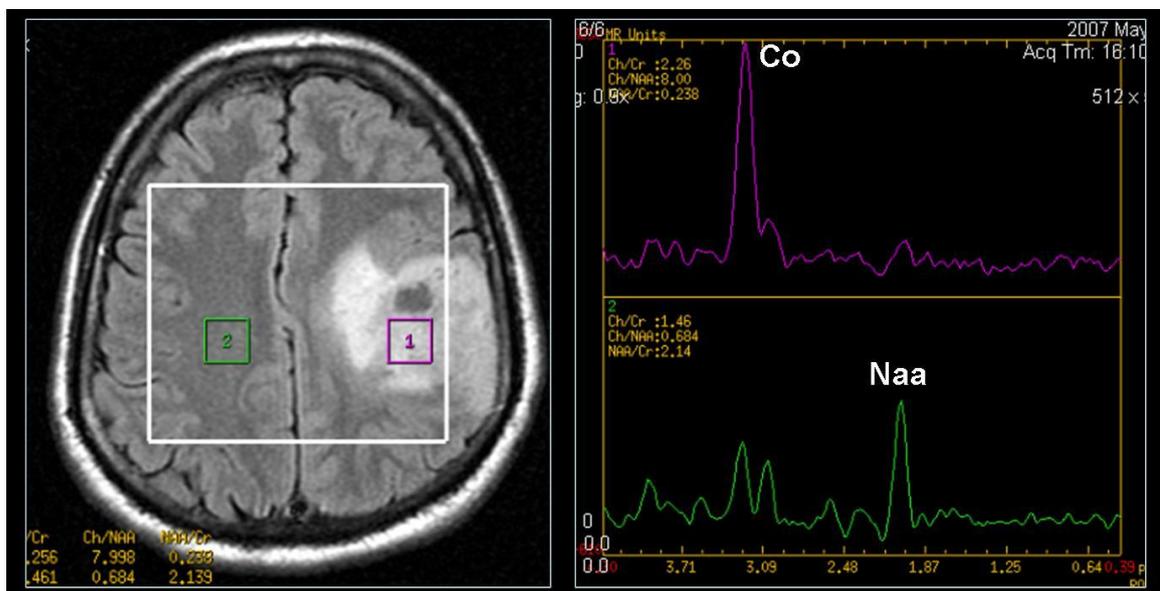
A ERM bi ou tridimensional é muito valiosa para o mapeamento da distribuição espacial dos metabólitos em um volume específico de interesse para a avaliação daquela determinada localização (VOI) (KWOCK et al. 2006).

Nesse método é aplicado gradientes decodificadores de fase junto com a sequência de pulso PRESS ou a STEAM, assim a aquisição de sinal de volumes múltiplos poderá ser obtido simultaneamente. Assim como na RM a aplicação dos gradientes de fase nos eixos x, y ou z, permite que os volumes definidos sejam subdivididos em duas ou três dimensões (SALIBI, 1998).

A técnica ERM pode ser obtida através dos desvios químicos de volumes múltiplos, nessa técnica pode-se obter a informação espectroscópica dos múltiplos volumes adjacentes abrangendo uma grande região de interesse em uma única medição, em volumes inferiores a 1cm podem ser examinados em tempos de aquisição de 6 a 12 minutos (LI et al. 2004).

As sequências PRESS e STEAM são utilizadas em sequências de volume de pulso seletivo para a técnica de volume múltiplo, assim é definido uma grande fatia de estudo. A localização espacial é alcançada pela codificação de fase em 3 dimensões (KWOCK, 1998).

Figura 23: ERM de Volume Múltiplo, comparando o tumor com o lado contralateral normal



Fonte: Borges, 2008.

2.15.3 Supressão do Pico de Água durante a ERM

A supressão do pico de água durante a ERM é realizada devido as diferenças de concentração dos prótons de água e da concentração dos prótons dos metabólitos, essa diferença de concentrações conduz a um amplo efeito de faixa de concentração dinâmica na intensidade de sinal observada no espectro da RM, isso quer dizer que se o pico de água não for suprimido ou atenuado, o espectro será dominado pela ressonância da água e as ressonâncias dos metabólitos não poderam ser observados (HAAGA et al. 2010).

Essa supressão é realizada normalmente utilizando-se um pulso seletivo de frequência centralizado sobre a frequência de ressonância dos prótons de água e aumentando a amplitude

desse pulso até que a máxima atenuação do pico da água seja alcançado, esse pulso de frequência seletivo da água é aplicado antes do início da sequência de pulsos de localização de volume. A supressão realizada na frequência de ressonância da água é também realizada na supressão da ressonância da gordura (KWOCK, 1998).

2.15.4 Homogeneidade do Campo

A homogeneidade do campo é um passo importante na preparação espacial antes da obtenção do espectro da ERM, ele é importante no volume que está sendo analisado, pois a homogeneidade nesse volume tem que ser o mais uniforme possível se essa homogeneidade for atingida as ressonâncias da água e da gordura serão separadas o suficiente para serem suprimidas dentro do volume que está sendo analisado e assim poderão ser visualizadas as ressonâncias dos metabólitos de interesse no exame (MAJOS, 2005).

A falta de homogeneidade no campo magnético do volume que está sendo analisado leva a frequências de larmor ligeiramente diferentes para os núcleos de prótons da mesma molécula em diferentes partes do volume, quando isso ocorre é observado sinais de pico mais largos, pois o sinal observado é uma média do sinal de pico das diferentes frequências de larmor por todo o volume. O alargamento desses picos é indesejável, porque pode dificultar na distinção entre dois picos de ressonância vizinhos, o que pode levar a erros na determinação das áreas de pico ou das intensidades de sinal utilizadas para a quantificação dos níveis de metabólitos presentes no volume analisado (HAAGA et al. 2010).

2.15.5 Escolha do Tempo de Eco na ERM

No exame de ressonância magnética (RM), o contraste observado na imagem depende do tempo de eco (TE) e do tempo de repetição (TR) utilizado, se forem utilizados TE curto e TR longo o contraste da imagem se torna mais dependente do número total de spins ou densidade de prótons em cada pixel (janela onde são armazenadas as informações para formação da imagem), se forem utilizados TE e TR longos, o contraste em cada pixel será dependente do tempo de spin-spin ou de relaxamento de T2 dos núcleos dos prótons, na ERM

esse processo é similar a RM onde quando o TE é variado, varia-se também o tipo de informação que pode ser obtida além da aparência do domínio da frequência, a escolha do TE na ERM a ser utilizado deverá ser decidida pela questão clínica a ser analisada no exame de ERM (SHONK et al. 1995).

Se a questão clínica em análise for a verificação de um tumor deve ser utilizado um TE de 135 ou 270 ms esse tempo deverá ser utilizado para se examinar as diferenças nas relações N-acetil aspartato/creatinina (NAA/Cr), e colina/creatinina (Co/Cr), com esse tempo de eco é possível visualizar as diferenças de intensidade de sinal da NAA, Co e Cr, onde são maximizados devido às diferenças na concentração desses metabólitos (PREUL et al. 1996).

2.16 Bases Bioquímicas da ERM na análise dos Tumores Gliais

Na ERM são avaliados diversos metabólitos importantes para a detecção e graduação dos tumores gliais, quando são utilizados TE longo (135 a 288 ms) é possível verificar os metabólitos: N-acetil aspartato(NAA), colina (Co), creatinina (Cr) e o lactato (Lac). Quando é utilizado TE curtos (20 a 30 ms) é possível visualizar um número de metabólitos maior no espectro, onde além do NAA, Co, Cr e do Lac, são visualizados também o glutamato (Glu), glutamina (Gln), mio-Inositol (mI), alanina (Ala) e os lípidios, além também da gordura e da água que possuem ressonâncias muito próximas umas das outras (RUGGIERI, 2000).

2.16.1 N-Acetil Aspartato (NAA)

O NAA é considerado um marcador de densidade de viabilidade neuronal e sua concentração diminui em escala proporcional ao dano celular causado, por exemplo, na existência de um tumor sua ressonância é maior em relação a outros metabólitos que é de 2,01ppm na ERM. Esse sinal é considerado alto no cérebro adulto e é usado como referência para a determinação do deslocamento químico, esse metabólito é exclusivo dos neurônios e sua exata função cerebral ainda é desconhecida (BARKOVICH, 1996).

O NAA possui concentração absoluta no cérebro normal de um adulto geralmente na faixa de 8 a 9 mol/kg, as concentrações desse metabólito em adultos normais na substância

cinzenta cortical são mais altas do que na substância branca, em crianças as concentrações da substância branca e cinzenta são semelhantes (POUWELS; FRAHM, 1999).

As concentrações de NAA são diminuídas em muitos distúrbios cerebrais onde resulta perda neural e ou axonal, como nos derrames cerebrais, nos tumores cerebrais e na esclerose múltipla e é aumentada na doença de Canavam (BONAVITA et al. 1999).

2.16.2 Colina (Co)

O pico da colina é formado pela presença de gliderofosfocolina, fosfocolina, fosfatidilcolina que vai refletir a concentração total de colina cerebral que é de 3,2 ppm, a colina é considerada o 2º maior pico do gráfico da ERM. Assim os processos que resultam em hiperplasticidade (exemplo, neoplasia primária do cérebro ou gliose), levam ao aumento da concentração da colina (exemplo, doenças desmielinizantes) onde os níveis de colina são diminuídos (CASTILLO; KWOCK, 1998).

2.16.3 Creatina (Cr)

O pico da creatina é composto por substâncias intercambiáveis do metabólito cerebral que se mantém estáveis na maioria das situações (creatina e fosfocreatina) está presente a 3,03ppm e é considerado o terceiro pico mais elevado do gráfico normal da ERM ao lado da colina (CASTILLO et al. 1998).

Esse metabólito está provavelmente envolvido na manutenção de sistemas dependentes de energia nas células cerebrais, onde ela serve como reservatório de fosfatos de alta energia nas células musculares e neurônios e como tampão em depósito celulares de adenosina trifosfato/difosfato (ATP/ADP) (CECIL, 2000).

Os valores de creatina tendem a ser reduzidos de forma anormal em tumores cerebrais particularmente os malignos (CASTILLO; KWOCK, 1998).

2.16.4 Lactato (Lac)

A ressonância do lactato é de dois picos distintos, chamados de “doublet” esse metabólico está no nível de 1,32ppm. O nível de concentração do lactato no tecido cerebral normal são ausentes ou extremamente baixos (< 0,5 mmol/l), eles são praticamente despercebidos no espectro normal, sua presença no espectro demonstra que os mecanismos de respiração oxidativa celular são ineficazes e há presença de glicólise anaérobica, que pode ser visualizada dentro de neoplasias , infartos, hipoxia e distúrbios ou até mesmo em convulsões (RUGGIERI, 2000).

2.16.5 Mio-Inositol (mI)

O pico de mio-Inositol ocorre no nível de 3,56ppm e acredita-se que ele seja um marcador glial por estar presente principalmente nas células gliais e estar ausente nos neurônios, têm sido atribuído a ele um papel na regulação osmótica do cérebro (CASTILLO et al. 1998).

2.16.6 Glutamato (Glu) e Glutamina (Gln)

O sinal de ressonância do Glu e Gln são um conjunto de ressonâncias que são muito próximas uma da outra então são representadas pela somatória dos picos do Glu e da Gln esse pico fica na faixa de ressonância entre 2,1 e 2,5ppm. O glutamato é um neurotransmissor excitativo envolvido no metabolismo mitocondrial neural e é o aminoácido mais abundante no cérebro humano. A glutamina participa na regulação da atividade dos neurotransmissores (CECIL, 2000).

2.16.7 Alamina (Ala)

Trata-se de um aminoácido essencial cuja função é incerta, sua frequência de ressonância está no nível de 1,3 e 1,4 ppm e sua presença é facilmente superposta pelo sinal do lactato quando este estiver presente também, sua elevação é frequentemente observado na presença de meningiomas (CASTILLO et al. 1996).

2.16.8 Lípidios e Gorduras

Os lípidios da membrana do parênquima cerebral possui tempo de relaxamento longitudinal muito curto e são visualizadas apenas quando é utilizado TE curto, produzem pico de ressonância entre 0,8, 1,2, 1,5 e 6,0 ppm. Pode haver aumento desse metabólito em astrocitomas de alto grau, meningiomas e podem refletir processos de necrose. As gorduras produzem múltiplas ressonâncias e seus picos ficam entre 0,8 a 0,9 e de 1,2 a 1,3 ppm, as gorduras da membrana não são geralmente identificadas, pois, possuem relaxamento muito curto, para serem visualizadas deve-se utilizar TE curto (CASTILLO et al. 1998).

3 MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de atualização da literatura sobre a sensibilidade e especificidade da espectroscopia por ressonância magnética nos tumores gliais.

Foi realizado um levantamento através da pesquisa de sites com publicações científicas na área, base de dados online (BIREME, GOOGLE ACADÊMICO) além de livros nas bibliotecas da FATEC e UNESP. Para a pesquisa foram utilizadas as seguintes palavras chaves: espectroscopia; ressonância magnética e tumores gliais.

Esse estudo analisou artigos publicados nos últimos 15 anos. Os textos foram selecionados por categorias e analisados conjuntamente.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Espectroscopia na detecção e graduação dos Tumores Gliais

Na ERM é possível distinguir claramente neoplasmas gliais de tecido cerebral normal, mas há controvérsias quanto a confiabilidade da ERM em fazer a distinção entre os diferentes graus histológicos de astrocitomas e outros tumores cerebrais (NEGENDANK et al. 1996). Embora alguns grupos considerem a diferenciação na graduação dos gliomas pela ERM boa (YANG et al. 2002), outros grupos afirmam que não é possível discriminar a graduação dos tumores caso a caso, devido a considerável sobreposição entre os diferentes níveis de metabólitos vistos nos diferentes graus tumorais (KAMINOGO et al. 2001). Na RM a sensibilidade na graduação e classificação de gliomas de alto grau é de 53% a 83% (LAW et al. 2003).

A maioria dos estudos realizados sobre a espectroscopia foi feito com TE longo, onde foi observado que as áreas dos picos dos metabólitos não são necessariamente proporcionais as suas concentrações com TE longo (HOSHINO et al. 1999). Como a maioria dos estudos foram realizados com TE longo a relação Co/NAA pode não ser fidedigna em relação à malignidade do tumor (KAMINOGO et al. 2001).

Segundo Aragão et al. 2007, foram avaliados 31 pacientes com uso de TE curto, avaliando a relação Co/NAA na graduação dos tumores astrocísticos, eles concluíram que a ERM multivoxel com TE curto pode ser utilizado na discriminação entre o parênquima cerebral normal e o tecido neoplásico, onde ocorreu aumento significativo da relação Co/NAA nos astrocitomas cerebrais, mas nem todos os tecidos neoplásicos apresentaram aumento na relação Co/NAA, principalmente no grupo de maior malignidade.

Law et al. 2003, realizaram um estudo parecido com o anterior onde foi avaliado a razão Co/NAA com a espectroscopia multivoxel com TE longo e TE curto, na sequência realizada com TE longo foi observado sensibilidade de 96,7%, mas baixa especificidade (10%) na análise de glioma de alto grau. Na sequência com TE curto com multivoxel os resultados mostraram que a relação Co/NAA está relacionada com a graduação histológica de malignidade da neoplasia.

Ambos os trabalhos descritos explicam que a relação Co/NAA com TE longo possui sensibilidade alta e baixa especificidade na graduação de gliomas de alto grau, isso pode ter ocorrido pela sequência adquirida em TE longo e pelos marcadores metabólicos; como a colina possui um aumento na multiplicação celular em tumores cerebrais este necessita de um tempo de relaxação T2 maior, por isso o TE longo adquiri melhor esse metabólito e em relação à NAA quando em neoplasias malignas ocorre uma diminuição de seus níveis devido a diminuição de neurônios em neoplasias, assim é de se esperar que a razão Co/NAA pode ser utilizada na diferenciação de tecido cerebral normal e uma neoplasia, quanto maior for a malignidade tumoral maior será a relação Co/NAA (KAMINOGO et al. 2001).

Outro metabólito também utilizado na graduação de tumores astrocíticos é a creatina (Cr), esse metabólito fornece o fosfato através da fosfocreatina para Adenosina Trifosfato (ATP), sua função provável é a manutenção de sistemas dependentes de energia nas células cerebrais, onde ela serve como reservatório dessa energia, segundo Yerli et al. 2007, em seu estudo 25 pacientes com tumores cerebrais, todos foram diagnosticados histologicamente após a ERM, eles concluíram que quanto menor o pico da Cr, maior é a graduação do tumor.

Segundo Fountas et al. 2004, que estudaram 71 pacientes com astrocitomas, utilizando a técnica de single voxel e TE longo, observaram que a Co aumenta e a concentração de Cr diminui com o aumento do grau de malignidade do tumor; utilizando a relação Co/Cr, eles puderam diferenciar os astrocitomas graus II, II e IV e propuseram a utilização dessa relação como índice de malignidade dos tumores gliais.

Outro estudo realizado por Astrakas et al. 2004, reafirma o que foi dito no estudo anterior demonstrando que a razão Co/Cr possui uma sensibilidade de 96% e a especificidade foi de 88% na diferenciação entre tumores de alto e baixo grau. Já Galanaud et al. 2003, realizaram um estudo parecido com os anteriores utilizando técnicas de single voxel e multivoxel, utilizando TE curtos e longos em pacientes com astrocitoma de baixo grau de malignidade e concluíram que em gliomas de baixo grau há redução dos níveis de Cr e uma maior elevação da Co; as sequências de TE longo parecem apresentar melhor discriminação

tumoral que as sequências com TE curto, é possível que isso ocorra por conta do tempo de relaxação T2 da colina ser maior nos gliomas.

Os trabalhos descritos acima entram em um consenso de que a razão Co/Cr é eficaz na graduação dos tumores astrocíticos, devido à colina demonstrada nos três trabalhos descritos se elevar no surgimento de gliomas de alto grau e de a creatina diminuir. Isso também pode ter ocorrido devido ao tempo de eco utilizado na aquisição dos espectros, onde o tempo de eco longo se demonstra mais eficaz por causa do tempo de relaxamento T2 da Co.

Outro metabólito utilizado na graduação dos tumores astrocíticos é o NAA que é considerado um marcador de viabilidade neuronal e está reduzido em patologias que envolvem perda neuronal ou axonal, entre elas, os tumores cerebrais (GILLARD; BARKER, 2005). Segundo Stadlbauer et al. 2006, em seu estudo houve uma diferença significativa na correlação linear negativa entre a concentração de NAA e infiltração tumoral.

Segundo Borges 2008, foram encontrados em seu estudo níveis diminuídos de NAA nos tumores de alto grau (AG) e baixo grau (BG), quando comparados ao lado contralateral normal, isso quer dizer que o NAA não foi significativo na diferenciação do grau tumoral. Em outro estudo, realizado por Yerli et al. 2007, eles evidenciaram que a relação NAA/Cr mínima apresentou maior confiabilidade entre os metabólitos estudados na graduação dos tumores gliais.

Os trabalhos citados divergem quanto à confiabilidade da relação NAA/Cr, isso pode ter ocorrido devido ao tipo de tumor analisado e também a sequência utilizada para chegar a essa conclusão e também pela NAA aparecer com níveis diminuídos tanto em tumores de AG e de BG, o que dificulta na diferenciação da graduação tumoral.

Entretanto nem todos os estudos demonstram a capacidade da ERM de prótons em fazer a diferenciação dos graus dos tumores, no estudo realizado por Burtscher et al. 2000, foi descrito 26 tumores intracranianos em que a ERM permitiu apenas a diferenciação dos diferentes tipos de lesão neoplásica.

Muitas são as problemáticas incluídas na incapacidade da ERM na diferenciação do grau dos tumores astrocíticos, como por exemplo, a inconsistência na qualidade dos dados espectrais entre as diferentes instituições que estudam a ERM e o uso apenas de espectros com TE longo e ou TE curto e também a utilização apenas de uma única técnica single voxel ou multivoxel, muitas dessas situações são problemáticas na caracterização da graduação dos tumores astrocíticos, isso tem sido tratado em estudos recentes (NELSON, 2003).

5. CONCLUSÃO

A análise de diversos autores sobre a especificidade e sensibilidade da ERM na detecção e graduação dos tumores astrocíticos chega à conclusão de que o metabólito mais preciso para a diferenciação da graduação dos tumores é a razão Co/Cr, apesar de muitos trabalhos ainda divergirem sobre esse assunto. Ainda são necessários mais estudos que possibilitem um padrão aceitável no que diz respeito à técnica utilizada e a sequência para a aquisição da ERM de forma confiável para a graduação dos tumores astrocíticos.

Quanto à sensibilidade e especificidade da ERM na graduação dos tumores, ainda são necessários mais estudos que venham a confirmar a sua eficácia já que ainda existem muitas divergências para esse tipo de avaliação.

REFERÊNCIAS

- ARAGÃO M. et al., Espectroscopia Multivoxel com tempo de eco curto: A razão colina/N-acetil-aspartato e a graduação dos astrocitomas cerebrais, **Arq Neuropsiquiatr**, v.65(2-A), p.286-294, 2007.
- ASTRAKAS LG. et al., Noninvasive magnetic resonance spectroscopic imaging biomarkers to predict the clinical grade of pediatric brain tumors, **Clin Cancer Res**, v. 10, p.8220-8228, 2004.
- ATLAS S.W. et al. Intraaxial brain tumours. In Atlas SW (ed): **Magnetic resonance imaging of the brain and Spine**, 3rd. ed. Philadelphia, Lippincott Williams e Wilkins, p. 565-693, 2002.
- BARKER, P.B. Fundamentals of clinical MRS. In: Weekend Educational Courses: MR spectroscopy. Honolulu: **International Society for Magnetic Resonance in Medicine**; p.1-9, 2002.
- BRANDÃO et al., **Espectroscopia de prótons do encéfalo. Princípios e Aplicações**. Editora Revinter, Rio de Janeiro, 2002.
- BARKOVICK, A.J. **Pediatric Neuroimaging**, 2º ed., Philadelphia, Lippincott-Raven, p.47-52, 1996.
- BOHNEN, N. I. e KURLAND, L. T. Brain tumor and exposure to pesticides in humans: A review of the epidemiologic data. **Journal of the Neurological Sciences**, v,1, n. 32, p.110-121, 1995.
- BONAVITA, S. et al. Proton MRS in neurological disorders, **Eur J Radiol**, v. 30, p.125-131, 1999.
- BORGES L., **Diferenciação da Graduação entre os Tumores Gliais através da Espectroscopia por Ressonância Magnética com Tempo de Eco Longo**. 2008. f.40. Trabalho de conclusão curso de aprimoramento profissional em Métodos de Diagnóstico por Imagem em Ressonância Magnética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), São Paulo, 2008.
- BRAMMER, M.J. et al. Generic brain activation mapping in fMRI: a nonparametric approach. **Magn Reson Imaging**. v.15, p.763-70, 1997.
- BREM, S. et al. What is the etiology of human brain tumors? **Cancer**, v.76, p.709-713, 1995.
- BURTSCHER IM. et al., Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: Na evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings, **AJNR Am J Neuroradiol**, v.21, p. 84-93, 2000.
- BUSHONG, S. C. **Ciência Radiológica para Tecnólogos**. 9ºed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2010.

CASTILLO, M. Imaging of primary astrocytic brain tumours. In: CASTILLO M., KOLLER K.K., MUKHERJEE S.K. **Neuroradiology categorical course syllabus**. Leesburg, Va., American Roentgen Ray Society, 2007, p. 3-12.

CASTILLO, M. e KWOCK, L. Proton MR spectroscopy of common brain tumors, **Neuroimaging Clin North Am**, v. 8, p.733-752, 1998.

CASTILLO M. et al., Proton MR spectroscopy in neoplastic and non neoplastic brain disorders. **Magn Res Imaging Clin North Am**, v.6, p.1-20, 1998.

CASTILLO M. et al., Clinical applications of proton MR spectroscopy, **AJNR Am J Neuroradiol.**, v.17, p.1-15, 1996.

CAVENEY. W.K. et al. Astrocytic tumors. In: KLEIHUES, P; CAVENEY, W.P(ed). Pathology and genetics, **Tumors of the nervous system**. 1 ed., International Agency for Research on Cancer Press, Lyon, p. 9-29, 1997.

CBTRUS (2009).2009-2010 CBTRUS Statistical Report: **Primary Brain and Central nervous System Tumors Diagnosed in Eighteen States in 2002-2006**. Published by the Central Brain. Tumors Registry of the United States, Hinsdale, Il, 2009. Disponível em < www.cbtrus.org>. Acesso em: 23/04/2013.

CECIL KM. Thechnical Aspects of Performing and Interpreting Proton MR Spectroscopy (syllabus, Advanced Imaging Symposium: Preparing the neuroradiologist for the new millennium, **Paper presented at Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology**, Atlanta, p. 29-36, 2000.

CHA, S. Update on brain tumor imaging: From anatomy to physiology, **Am J. Neuroradiol**, v.27, p. 475-487, 2007.

COONS, S.W. e ASHBY L.S. Pathology of intracranial neoplasms, **Neuroimaging Clin North Am**, v. 9, p. 615-649, 1999.

COONS, S.W. et al. Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas, **Cancer**, v.79, p,1381-1393, 1997.

COTRAN, R. S.et al. **Robbins patologia estrutural e funcional**. 6. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.1251, 2000.

DAUMAS-DUPORT, C. et al. Dysembryoplastic neuroepithelial tumour. In Kleihues P, Cavenee WK. (eds): **Pathology an Genetics of Tumours of the Nervous System**. Lyon, International Agency for Research on Cancer, p. 103-106, 2000.

DEANGELIS, L.M et al. Primary brain tumors. **Cancer management**. A multidisciplinary approach, 8 ed.; v. 28 p. 591-606, 2004.

DIRKS, P.B. et al. Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors in Children. **Journal of Neuro-Oncology**, n.29 , p.75-84, 1996.

DOYON, D. e CABANIS E.A. **Diagnóstico por imagem em ressonância magnética**, Rio de Janeiro, Medsi, 2000.

DROST, D.J. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in the brain, Report of the AAPM MR Task Group #9, **Med Phys**, v. 29, p. 2177-2197, 2002.

FOUNTAS KN. et al., Noninvasive histologic grading of solid astrocytomas using proton magnetic resonance spectroscopy, **Stereotact Funct Neurosurg**, v. 82, p.90-7, 2004.

GALANAUD D. et al., Use of proton magnetic resonance spectroscopy of the brain to differentiate gliomatosis cerebri from low-grade glioma, **J Neurosurg**, v. 98, p.269-76, 2003.

GEE, J.R. e KELLER, J.N. Astrocytes : regulation of brain homeostasis via **apolipoprotein** Eur. Int. J. Biochem. **Cell Biol.**, v.37, p. 1145-1150, 2005.

GILLARD J. WA. e BARKER P., In: Clinical MR Neuroimaging- Diffusion, Perfusion and Spectroscopy, **CU Press**, p.18-109, 2005.

GROSSMAN, A.S. e BATARA, J.F. **Current management of Glioblastoma Multiforme**, Seminars in Oncology. Elsevier. p.635-641, 2004.

HAAGA, J. R. et al., **TC e RM Uma abordagem do corpo humano completo**, 5ªed., Rio de Janeiro, Elsevier,v.1, p.1217, 2010.

HANSMAN WHITEMAN, M.L. et al. Intracranial infection. In Atlas S.W. (eds), **Magnetic Resonance imaging of the brain and spine**, 3rd ed., Philadelphia, Leppincott Williams e Wilkin, p. 1099-1175, 2002.

HOSHINO Y. et al., Reproducibility of short echo time proton magnetic resonance spectroscopy using point resolved spatially localized spectroscopy sequence in normal human brains. **Radial Med**, v.17, p.115-120, 1999.

INCA Instituto Nacional do Câncer (Brasil). **Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. / Instituto Nacional de Câncer. – 3. ed. atual., – Rio de Janeiro: INCA, 2008.

INSKIP, P. D. et al. Etiology of brain tumors in adults, **Epidemiologic Reviews**, v.17, p.382-414, 1995.

JESSEN, K.R. Glial Cells. Int. J. Biochem. **Cell Biol.**, v.36, p.1861-1867, 2004.

JUNIOR, E. A. e YAMASHITA H., Aspectos Básicos de Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética, **Rev. Bras.Psiquiatr.**, v. 23(supl I), p.2-3, 2001.

KAMINOGO M. et al., Diagnostic potential of short echo time MR spectroscopy of gliomas with single voxel and point- resolved spatially localized proton spectroscopy of brain, **Neuroradiology**,v.43, p.353-363, 2001.

KLEIHUES, P. et. al., Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Diffuse astrocytoma, In:Kleihues P,Cavenee WK(eds),. **IACR Press**, Lyon, p. 22-26, 2000.

KOELLER, K.K. Central nervous system neoplasm: Intraaxial, In Smirniotopolus JG. (eds): Categorical Course in Diagnostic Radiology; Neuroradiology, 2000 Syllabus. Oak Brook, III, **Radiological Society of North America**, p.105-121, 2000.

KORSHUNOV, A. et al. The prognostic relevance of molecular alterations in glioblastomas for patients age < 50 years. **Cancer**, v. 104, p. 825-32, 2005.

KWOCK, L. et.al. Clinical role of magnetic resonance spectroscopy in oncology: Brain, breast and prostate cancer, **Lancet Oncol.**, v. 7, p.859-868, 2006.

KWOCK, L. Localized MR spectroscopy: Basic principles, **Neuroimaging Clin North Am**, v. 8, p. 713-752, 1998.

LANTOS, P. L. et al. **Tumours of the nervous system**. Oxford University Press: London, 2002.

LAW M. et al., Glioma grading: sensitivity, specificity and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging, **AJNR**, v.24, p.1989-1998, 2003.

LAWRENCE, L. et al. Serial proton magnetic resonance spectroscopic imaging of glioblastoma multiforme after brachytherapy, **Neurosurg**, v.87, p. 525-534, 1997.

LEITE, C.C. et al. **Técnicas de obtenção das imagens em neuroradiologia, In: Neurorradiologia: diagnóstico por imagem das alterações encefálicas**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, p.1-47, 2008.

LI, X. et al. Relationship of MR derived lactate, mobile lipids, and relative blood volume for gliomas in vivo, **AJNR Am J Neuroloradiol.**, v. 26, p. 760-769, 2005.

LI, X. et al. Identification of MRI and 1H MRSI parameters that may predict survival for patients with malignant gliomas, **NMR Biomed**, v. 17, p.10-20, 2004.

LUFKIN, R.B. **Manual de ressonância magnética**, 2ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1999.

LUPO, J.M. et al. Dynamic susceptibility weighted perfusion imaging of high grade gliomas: characteristics of spatial heterogeneity, **Am J. Neuroradiol**, v. 26, p. 1446-1454, 2005.

LOUIS, D. N. et al. **Who classification of tumour of the central nervous system**. 4th.Ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2007.

MAJÓS, C. Espectroscopia por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales, **Radiología**, v.47(1), p. 1-12, 2005.

MAJÓS, C. **Espectroscopia por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales**. 1999. 135 f. Tese (Doctorado de Radiología Diagnóstica Y Terapéutica) – Facultad de Medicina –Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Radiología y Medicina Física, Barcelona, 1999.

MONTEIRO, G.T.R. KOIFMAN, S. Mortalidade por tumores de cérebro no Brasil, 1980-1998. **Cad. De Saúde Pública**, v.19, n.4, p. 1139-1151, 2003.

NARDIN P., **Avaliação de Parâmetros Bíoquímicos e Morfológicos de Células Gliais Expostas a um Meio com Alto Conteúdo de Glicose**, 2006, f.75, Dissertação apresentada ao programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas: Bíoquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2006.

NEEDGAARD, M. et al. New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. **Trends Neuroscientist.**, v. 26, p. 523-530, 2003.

NEGENDANK WG. et al., Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: A multicenter study, **J Neurosurg**, v. 84, p. 449-458, 1996.

NELSON, S.J. Imaging of brain tumors after therapy, **Neuroimaging Clin North Am**, v.9, p. 801-819, 1999.

NOBREGA, A. I. **Tecnologia Radiológica e Diagnóstico por Imagem**, 4. Ed., São Caetano do Sul- SP, Difusão Editora, v. 3, p.325-332, 2010.

OHGAKI, H. et al. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas, **J Neuropathol Exp Neurol**, v.64, p 479-489, 2005

PELLERIN, L. e MAGISTRETTI, P.J. Neuroenergetics: calling upon astrocytes to satisfy hungry neurons, **The Neuroscientist.**, v.10, p. 53-62, 2004.

PEREA, G. e ARAQUE, A. Glial calcium signaling and neuron-glia communication, **Cell Calcium**, v.38, p. 375-382, 2005.

PFEFFERBAUM, A. et al. In vivo Spectroscopy quantification of the N-acetyl moiety, creatine and choline from large volumes of brain gray and White matter: Effects of normal aging, **Magn Res Med**, v. 41, p. 276-284, 1999.

PORTES JUNIOR, J.A. **Detecção da proteína plp2 em glioblastomas**. 2010. 83f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia). Universidade de São Paulo, Instituto de Biociências, São Paulo, 2010.

POUWELS, P.J.W. E FRAHM, J. Regional metabolite concentrations in human brain determined by quantitative localized próton MRS, **Pediatr. Res.**, v. 46, p. 474-485, 1999.

PREUL, M.C. et al. Accurate, noninvasive diagnosis of human tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy, **Nature Med**, v. 2, p. 323-325, 1996.

RAZACK, N. et al. Pediatric oligodendrogliomas, **Pediatric Neurosurg**, v.28, p.121-129, 1998.

REIFENBERGER, G. et al. Oligodendroglioma. In Kleihues P, Cavenee WK (eds): **Pathology and Genetics of Tumors of the Central Nervous System**. Lyon, international Agency for Research on Cancer, p. 56-61, 2000.

RICCI, P. e DUNGAN D. Imaging of Low- and Intermediate-Grade Gliomas. **Semin Radiat Oncol.**, v.11 (2), p. 103-112, 2001.

RICCI, P.E. Imaging of adult brain tumours neuroimaging, **Clin North Am**, v. 9, p. 651-669, 1999.

RICCI, P.E. et al. Differentiating recurrent tumor from radiation necrosis: Time for reevaluation of positron emission tomography, **AJNR Am J Neuroradiol**, v.19, p.407-413, 1998.

RUGGIERI,P.M. Practical MR spectroscopy in pediatric neuroradiology (syllabus, advanced imaging symposium: Preparing the neuroradiologist for the new millennium), **Paper presented at the Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology, Atlanta**, p. 45-53, April 2000

SALIBI, N.M. Clinical MR Spectroscopy, First principles, In: Clinical MR Spectroscopy, First principles. New York: Wiley-Liss, p. 5-49, 1998.

SALZMAN, K.L. Anaplastic oligodendroglioma. In Osborn AG, Blaser SI, Salzman KL et. al., **Diagnostic Imaging**. Brain. Salt Lake City, Amirsys, p.I-6-46-49, 2004.

SHAW, E.G.; SCHEITHAUER, B.W. Low-grade hemispheric astrocytomas. In: Black, P.M.; Loeffler, J.S. (eds.) **Cancer of the nervous system**. Cambridge: Blackwell Science, p. 441-463, 1997.

SHONK, T.K. et al. Probable Alzheimer disease: Diagnosis with proton MR spectroscopy, **Radiology**, v. 195, p. 65-72, 1995.

SIMARD, M. e NEDERGAARD, M. The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis, **Neurosc.**, v. 129, p. 877-896, 2004.

SINHA, S. et al. Diffusion tensor MR imaging of high-grade cerebral gliomas. **AJNR Am J Neuroradiol**; n. 23, p. 520-527, 2002.

SMIRNIOTOPOULOS, J.G. The new Who classification of brain tumors, **Neuroimaging Clin North Am**, v.9, p.595-613, 1999.

STADLBAUER A. et al., Preoperative grading of gliomas by using metabolite quantification with high –spatial- resolution proton MR spectroscopic imaging, **Radiology**, v. 238, p. 69-958, 2006.

TRUWIT, C.L. e HAL, W.A. **Intraoperative magnetic resonance imaging-guided neurosurgery at 3 T, Neurosurgery 58(4 suppl 2): ONS**, p. 334-346, 2006.

UNICAMP Departamento de Anatomia Patológica, Faculdade de Ciências Médicas, Disponível no site <<http://anatpat.unicamp.br/textoastrodifuso.html>> Acesso em 12/03/2013.

VOLTERRA A. e MELDOLESI J. Astrocytes from brain glue to communication elements: the revolution continues. **Nature**, v.6, p. 626-640, 2005.

YANG D. et al., Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusionweighted MRI. **Neuroradiology**, v.44, p.656-666, 2002.

YERLI H. et al., Evaluation of cerebral glioma grade by using normal side creatine as an internal reference in multi-voxel 1H-MR spectroscopy, **Diagn Interv Radiol**, v.13, p.3-9, 2007.

ZIMMERMAN R.A., Neuroimaging of primary brainstem gliomas: Diagnosis and course. **Pediatr Neurosurg**, v.25, p.45-53, 1996.