EDUARDO CARNEIRO LIMA

Estudo do efeito do contraste paramagnético na
amplitude e largura dos picos dos metabólitos na
espectroscopia com múltiplos volumes de interesse
em pacientes com tumores intracranianos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Radiologia
Orientadora: Profa. Dra. Claudia da Costa Leite

São Paulo

2005

Dedicatória

Aos meus pais, pelo amor, pelo incentivo e pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha vida.

Aos meus primos Tild e Daniel, pela amizade fraterna e pelo apoio em todos os momentos da árdua trajetória da pós-graduação.

Agradecimientos

À minha orientadora e amiga, Dra. Claudia da Costa Leite, pela generosidade e confiança ao me aceitar como orientando, bem como pelo incentivo e ajuda que me dispensou durante todas as etapas do curso de pós-graduação. Exemplo profissional e ético, foi uma das responsáveis pela minha decisão de trilhar a especialidade da neurorradiologia e com quem muito aprendi.

À Dra. Maria Concepcion Garcia Otaduy, uma das principais responsáveis pelo êxito deste trabalho científico, pela amizade, interesse e ajuda na análise das espectroscopias e pelos ensinamentos durante a realização desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri, pela oportunidade de realizar este curso de pós-graduação.

Às secretárias Elizangela Nivardo Dias, Sandra P. de Barros e Deborah Bini Magon, pela ajuda em todos os momentos deste trabalho.

Aos biomédicos, ao corpo de enfermagem e aos funcionários do setor de Ressonância Magnética do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela ajuda e colaboração na realização deste trabalho.

Aos pacientes e familiares, pela colaboração e compreensão na participação desta pesquisa.

Aos Drs. Jocelyne Lapointe, Robert Nugent, Douglas Graeb, Raju Heran e Jason Chew, neurorradiologistas do *Vancouver General Hospital, University of British Columbia*, onde realizei meu treinamento em neurorradiologia como *clinical fellow* durante os anos de 2003 e 2004, pelos ensinamentos de neurorradiologia e espectroscopia que indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptada de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Index Medicus*.

Sumário

	página
Lista de abreviaturas	xi
Lista de símbolos	xii
Lista de figuras	xiii
Lista de gráficos	xiv
Lista de tabelas	xv
Resumo	xvi
Summary	xviii
Introdução.....	1
Objetivos.....	6
Revisão da literatura.....	8
Princípios básicos da espectroscopia de prótons por ressonância magnética.....	9
Metabólitos de interesse nas patologias tumorais intracranianas, evidenciados nas seqüências com TE longo.....	15
Espectroscopia de prótons por ressonância magnética e tumores intracranianos.....	20
Espectroscopia de prótons por ressonância magnética e contraste paramagnético	27
Casuística e Métodos	34
Casuística.....	35
Métodos.....	41
Análise da espectroscopia de prótons	46
Limitações do estudo	47
Análise estatística	48
Resultados.....	49
Discussão.....	59
Conclusões.....	74
Anexos.....	76
Referências	83

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	astrocitoma anaplásico
ALA	alanina
ADP	adenosina difosfato
ATP	adenosina trifosfato
B ₀	campo magnético
CO	colina
CHESS	desvio químico seletivo
CRE	creatina
DP	desvio padrão
ERM	espectroscopia por ressonância magnética
FLAIR	recuperação de inversão com supressão de água
GABA	ácido gama amino butírico
GBM	glioblastoma multiforme
GC	gliomatose cerebral
GD	gadolínio
GD (DOTA)	gadoterato meglumina
GD (DTPA)	gadopentetato dimeglumina
GD (DTPA-BMA)	gadodiamida
GPC	glicerofosfocolina
I-CO/NAA	índice colina/N-acetil-aspartato
LAC	lactato
MVDI	múltiplos volumes de interesse
NAA	N-acetil-aspartato
NAAG	N-acetil-aspartil-glutamato
OMS	Organização Mundial da Saúde
PC	fosfocolina
PCR	fosfocreatina
ppm	partes por milhão
PRESS	espectroscopia com resolução pontual
RM	ressonância magnética
SNC	sistema nervoso central
STEAM	modo de aquisição através de ecos estimulados
TE	tempo de eco
TR	tempo de repetição
VDI	volume de interesse
VUDI	volume único de interesse

LISTA DE SÍMBOLOS

Hz	hertz
M	molar
mmol	milimol
mmol/Kg	milimol/quilograma
ms	milissegundo
mT/m	militesla/metro

LISTA DE FIGURAS

	página
Figura 1 A) Imagem no plano axial da seqüência FLAIR e B) Imagem no plano axial da seqüência T1 pré-contraste em paciente com glioblastoma multiforme	40
Figura 2 A) Imagem no plano coronal da seqüência T1 pós-contraste e B) Imagem no plano axial da seqüência T1 pós-contraste em paciente com glioblastoma multiforme	40
Figura 3 A) Imagem no plano axial da seqüência T2 com sobreposição dos VDI's obtidos, B) Imagem no plano axial da seqüência T2 com sobreposição dos VDI's demonstrando o VDI escolhido para cálculo das relações metabólicas e C) Representação gráfica dos diversos espectros obtidos em paciente com astrocitoma grau III	43/44
Figura 4 A) Espectro obtido antes da injeção do contraste e B) Espectro obtido depois da injeção do contraste em paciente com astrocitoma grau III	54

LISTA DE GRÁFICOS

	página
Gráfico 1 Distribuição dos pacientes quanto à idade	37
Gráfico 2 Distribuição dos pacientes quanto ao sexo	37
Gráfico 3 Distribuição dos pacientes quanto ao tipo histológico do tumor	39
Gráfico 4 <i>Box plot</i> para as diferenças da relação CO/CRE pré e pós- contraste para cada paciente	52
Gráfico 5 <i>Box plot</i> para as diferenças da relação CO/NAA pré e pós- contraste para cada paciente	52
Gráfico 6 <i>Box plot</i> para as diferenças da relação NAA/CRE pré e pós- contraste para cada paciente	53
Gráfico 7 <i>Box plot</i> para as diferenças da largura do metabólito CO pré e pós-contraste para cada paciente	56
Gráfico 8 <i>Box plot</i> para as diferenças da largura do metabólito CRE pré e pós-contraste para cada paciente	56
Gráfico 9 <i>Box Plot</i> para as diferenças da largura do metabólito NAA pré e pós-contraste para cada paciente	57

LISTA DE TABELAS

	página
Tabela 1 Distribuição dos pacientes quanto à idade	36
Tabela 2 Distribuição dos pacientes quanto ao tipo histológico tumoral.....	38
Tabela 3 Medidas para a relação CO/CRE antes e após a administração do contraste paramagnético	51
Tabela 4 Medidas para a relação CO/NAA antes e após a administração do contraste paramagnético	51
Tabela 5 Medidas para a relação NAA/CRE antes e após a administração do contraste paramagnético	51
Tabela 6 Medidas da largura da CO antes e após a administração do contraste paramagnético	55
Tabela 7 Medidas da largura da CRE antes e após a administração do contraste paramagnético	55
Tabela 8 Medidas da largura do NAA antes e após a administração do contraste paramagnético	55
Tabela 9 Média e percentual das diferenças das relações metabólicas medidas através da amplitude dos picos dos metabólitos antes e após a administração do contraste paramagnético	79
Tabela 10 Média e percentual das diferenças das medidas da largura dos picos dos metabólitos antes e após a administração do contraste paramagnético	79
Tabela 11 Valores individuais das relações metabólicas de cada paciente e diferença percentual antes e após a administração do contraste paramagnético	80
Tabela 12 Valores individuais da largura dos metabólitos para cada paciente e diferença percentual antes e após a administração do contraste paramagnético	81
Tabela 13 Tipo histológico dos tumores por paciente	82

Resumo

Lima EC. *Estudo do efeito do contraste paramagnético na amplitude e largura dos picos dos metabólitos na espectroscopia com múltiplos volumes de interesse em pacientes com tumores intracranianos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 89 p.

A espectroscopia por ressonância magnética (ERM) fornece informações a respeito do perfil metabólico e bioquímico de diversos tecidos e patologias, podendo trazer dados relevantes para o diagnóstico e tratamento das neoplasias intracranianas. Um aspecto importante na avaliação tumoral pela ERM é o correto posicionamento do volume de interesse (VDI) na área mais sólida e representativa do tumor. A injeção do contraste paramagnético proporciona melhor caracterização da lesão e, conseqüentemente, melhor posicionamento do VDI nas patologias tumorais. O uso do contraste paramagnético antes da realização da ERM pode interferir na quantificação dos metabólitos tumorais, em especial do pico da colina (CO), principal marcador de patologias tumorais, podendo ocasionar erros de interpretação diagnóstica, bem como na homogeneização do campo magnético, podendo levar à obtenção de espectros com menor relação sinal/ruído. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do contraste paramagnético sobre as relações colina/creatina (CO/CRE), colina/N-acetil-aspartato (CO/NAA) e N-acetil-aspartato/creatina (NAA/CRE), bem como sobre a largura à meia-altura dos picos dos metabólitos CO, CRE e NAA em pacientes com tumores intracranianos. Foram estudados 25 pacientes com tumores intracranianos que apresentaram realce pelo meio de contraste paramagnético, realizando-se espectroscopia com múltiplos volumes de interesse na região de maior extensão tumoral através da técnica de espectroscopia com resolução pontual (PRESS), com tempo de eco de 135 ms e tempo de repetição de 1500 ms, antes e após a injeção venosa do meio de contraste paramagnético. Em cada volume estudado, selecionou-se o subvolume com maior pico da CO em relação aos picos da CRE e do NAA e quantificaram-se as relações CO/CRE, CO/NAA e NAA/CRE utilizando-se a amplitude dos picos espectrais, bem como a largura à meia altura dos picos dos metabólitos CO, CRE e NAA, nos espectros pré e pós-contraste. Dos 25 tumores estudados, 11 eram glioblastomas multiformes; cinco meningiomas; duas metástases de adenocarcinoma; um astrocitoma grau II; um astrocitoma grau III; um astrocitoma pilocítico; um ependimoma; um meduloblastoma; uma metástase de sarcoma e um oligodendroglioma anaplásico. Observaram-se redução média de cerca de 16% na relação CO/CRE e redução média 12% na relação CO/NAA, ambas com significância estatística. Não se constatou alteração da relação NAA/CRE. Observou-se também redução média da largura à meia-altura do metabólito NAA de cerca de 14%, com significância estatística. Não se detectou alteração na largura dos picos dos metabólitos CRE e CO.

Descritores: Gadolínio-DTPA, Gadolínio, Neoplasias cerebrais, Espectroscopia de ressonância magnética, Colina, Creatina, Meios de contraste.

Summary

Lima EC. *Analysis of the effect of the paramagnetic contrast in the amplitude and width of the metabolite peaks using multivoxel spectroscopy in patients with intracranial tumors* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 89p.

Magnetic resonance spectroscopy (MRS) is able to provide information about the metabolic and biochemical properties of normal and abnormal tissue morphology and can contribute to the diagnosis and management of patients with brain neoplasms. A critical point in the evaluation of brain tumors by MRS is the correct MRS voxel positioning in the most representative and solid portion of the tumor. The injection of the paramagnetic contrast prior to spectroscopy would be useful because abnormal enhancement may aid MRS voxel positioning. There is however, potential for contrast agents to significantly affect quantification of the tumoral metabolites, particularly the Choline (CHO) level, the major tumoral marker, and the magnetic field homogeneity causing loss of the spectral signal/noise ratio. The aim of this study was to evaluate the effect of the gadolinium in the metabolite ratios choline/creatine (CHO/CRE), choline/N-acetyl-aspartate (CHO/NAA) and N-acetyl-aspartate/creatine (NAA/CRE) calculated using the metabolite peaks amplitude and in the CHO, CRE and NAA peak width at a half height in patients with brain tumors. We have studied 25 patients presenting with intracranial enhancing tumors performing multivoxel spectroscopy before and after contrast administration using the point resolved spectroscopy (PRESS) technique with parameters of 1500/135 ms (TR/TE) in the same region of the lesion. The voxel that showed the highest CHO peak in relation to the NAA and CRE peaks was chosen to quantify the metabolite ratios and peak width at a half height of the metabolite peaks. From the 25 tumors, 11 were diagnosed as glioblastoma multiforme, 5 as meningioma, 2 as metastase of adenocarcinoma, 1 as astrocytoma grade II, 1 as astrocytoma grade III, 1 as pilocytic astrocytoma, 1 as ependymoma, 1 as medulloblastoma, 1 as metastase of sarcoma and 1 as anaplastic oligodendroglioma. It was demonstrated that after the injection of the paramagnetic contrast a mean decrease of 16% of the CHO/CRE and 12% of the CHO/NAA ratios occurred with statistical significance. Also, a mean statistically significant decrease of 14% was observed in the NAA peak width at a half height. No statistically significant change was noted in the NAA/CRE ratio and in the CHO and CRE peak width after the injection of the contrast.

Keywords: Gadolinium DTPA, Gadolinium, Brain neoplasms, Magnetic resonance spectroscopy, Choline, Creatine, Contrast media.

Introdução

Os tumores intracranianos representam um grupo heterogêneo de neoplasias que se originam das células constituintes do encéfalo, isto é, neurônios, neuróglio e estruturas vasculares, bem como de tecidos não cerebrais, como as meninges, nervos cranianos e hipófise, ou ainda de tumores primariamente extracranianos com acometimento secundário do sistema nervoso central (Robbins, 1984; McKinney, 2004).

Os tumores intracranianos representam a segunda causa de morte natural em crianças menores de 15 anos e adultos jovens com até 34 anos de idade. Esses tumores são, ainda, a segunda causa de morte que mais cresce entre pessoas com mais de 65 anos de idade (Lukas *et al.*, 2004).

Os tumores malignos primários intracranianos em adultos são de ocorrência rara, representando cerca de 2% de todos os cânceres. A maior proporção desses tumores é supratentorial e a maioria (86%) é constituída por gliomas (McKinney, 2004). Embora de ocorrência rara, apresentam morbidade e mortalidade severas (Sherwood *et al.*, 2004). Na infância, de forma contrária, esses tumores correspondem à segunda causa mais comum de malignidade, representando cerca de 15 a 25% de todos os

cânceres infantis, sendo que cerca de 40% são gliomas e 25% meduloblastomas (McKinney, 2004).

Os tumores metastáticos intracranianos são a causa mais comum de malignidade intracraniana em adultos, representando uma causa importante de morbidade e mortalidade. Estima-se que cerca de 9,6% de todas as neoplasias malignas em adultos apresentarão metástases intracranianas ao longo de sua evolução, sendo as mais comuns: pulmão (19,9%), melanoma (6,9%), rim (6,5%), mama (5,1%) e colorretal (1,8%) (Barnholtz-Sloan *et al.*, 2004).

O diagnóstico dos tumores intracranianos baseado apenas em métodos de imagem convencionais pode, muitas vezes, representar um difícil desafio para radiologistas e clínicos. Em relação aos procedimentos diagnósticos invasivos, o diagnóstico não invasivo pode contribuir para a redução da morbidade, da mortalidade e dos custos para o sistema de saúde, bem como representa, algumas vezes, a única opção viável em casos de tumores localizados em áreas eloqüentes do sistema nervoso central (SNC) (McKnight, 2004).

Embora a ressonância magnética (RM) convencional tenha amplo uso na caracterização e extensão tumorais, no planejamento cirúrgico e radioterápico e no seguimento terapêutico, o diagnóstico correto só é feito em cerca de 30 a 60% dos casos, dependendo do tipo histológico do tumor (Howe *et al.*, 2003).

A espectroscopia de prótons por ressonância magnética (ERM) é uma técnica não invasiva que usa os mesmos princípios físicos da RM, mas fornece informações a respeito do perfil metabólico e bioquímico de diversos tecidos e patologias, sendo cada vez mais utilizada, de modo rotineiro nos pacientes com neoplasias intracranianas (Maheshwari *et al.*, 2000; Burtsher *et al.*, 2001; Leclerc *et al.*, 2002; Howe *et al.*, 2003; McKnight, 2004). Trata-se de um método de RM que tem proporcionado aumento da acurácia diagnóstica pré-operatória dos tumores intracranianos (Rand *et al.*, 1997; Meyrand *et al.*, 1999; Burtsher *et al.*, 2000).

Estudos mais recentes indicam possível aplicação da ERM como adjuvante das imagens anatômicas na caracterização de tumores, guiando biópsias estereotáticas e sendo utilizada para o planejamento de tratamento radioterápico, avaliação da resposta tumoral ao tratamento e diferenciação entre radionecrose e recidiva tumoral (Nelson, 2003; Leclerc *et al.*, 2004).

Um dos pontos cruciais na realização da ERM em pacientes com tumores intracranianos é o correto posicionamento do volume de interesse (VDI) na área de maior representatividade tumoral, o que, algumas vezes, se torna difícil, principalmente em lesões heterogêneas com áreas císticas, necróticas e edema perilesional. A injeção endovenosa do meio de contraste paramagnético proporciona melhor caracterização da lesão e, conseqüentemente, melhor posicionamento do VDI na área mais sólida e representativa do tumor.

Evidências teóricas e experimentais sugerem que os dados espectroscópicos podem sofrer interferência do meio de contraste paramagnético, levando a erros de interpretação diagnóstica (Sijens *et al.*, 1997 e 1998). Em alguns casos, a necessidade de realização da ERM pode não ser aparente até a obtenção das seqüências pós-contraste e o uso do contraste pode ser útil quanto ao melhor posicionamento do VDI para a obtenção de um espectro mais representativo do tumor. Em tais casos, seria útil a realização da ERM após a injeção venosa do contraste paramagnético (Smith *et al.*, 2000).

Devido a importância do diagnóstico pré-operatório de tumores intracranianos e da necessidade do correto posicionamento do VDI para melhorar a acurácia da espectroscopia de prótons neste diagnóstico, objetivou-se, neste trabalho, comparar e quantificar o efeito do contraste paramagnético nos espectros obtidos antes e após a injeção venosa do meio de contraste paramagnético em pacientes com tumores intracranianos, utilizando-se a técnica de ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse.

Objetivos

1. Avaliar o efeito do contraste paramagnético sobre as relações CO/CRE, CO/NAA e NAA/CRE, quantificadas através da espectroscopia por ressonância magnética com múltiplos volumes de interesse, utilizando-se a amplitude dos picos espectrais em pacientes com tumores intracranianos.
2. Avaliar o efeito do contraste paramagnético sobre a largura à meia-altura dos picos dos metabólitos colina, creatina e N-acetil-aspartato através da espectroscopia por ressonância magnética com múltiplos volumes de interesse em pacientes com tumores intracranianos.

Revisão da Literatura

PRINCÍPIOS BÁSICOS DA ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A ERM se baseia nos mesmos princípios físicos da RM convencional, diferenciando-se apenas quanto à forma de apresentação dos dados. O sinal de RM origina-se dos prótons de hidrogênio que compõem as moléculas do corpo. Após a exposição a um campo magnético (B_0), o vetor de magnetização total dos prótons em precessão ficará em paralelo com relação à intensidade de B_0 . Para a geração de um sinal, um pulso de radiofrequência é aplicado para “excitar” os prótons cujo vetor de magnetização total assumirá um diferente ângulo de precessão referente a um nível mais alto de energia. Ao retornarem ao seu estado original, os prótons geram um sinal que pode ser detectado por uma bobina receptora. O retorno ao estado original é conhecido como relaxação. Existem dois tipos de relaxação: a longitudinal ou T1, que é tipicamente explorada nas seqüências pesadas em T1 após a injeção do meio de contraste paramagnético e a transversal ou T2 (McKnight, 2004). Na RM convencional,

o sinal obtido no domínio do tempo é usado para gerar a imagem, enquanto que, na ERM, através de uma transformada de Fourier, o sinal obtido no domínio do tempo é usado para gerar espectros dos diferentes metabólitos no domínio da frequência (Mukherji, 1998).

Os metabólitos são apresentados graficamente através de seus picos, onde, no eixo x, temos as frequências de precessão dos prótons de cada metabólito e, no eixo y, a amplitude do pico relacionada com sua concentração na amostra. A ERM baseia-se nas diferenças das frequências de precessão desses prótons, as quais são determinadas por vários fatores, incluindo o ambiente químico de cada molécula (*chemical environment*). Dessa forma, é possível a discriminação entre os prótons dos diferentes metabólitos cerebrais. Essa propriedade é conhecida como desvio químico (*chemical shift*) e é a base da ERM. A posição de cada pico no eixo x caracteriza o metabólito e é relativa ao pico de um metabólito de referência, usualmente o N-acetil-aspartato (NAA) (Leclerc *et al.*, 2002). O tamanho do pico é relacionado com a concentração da molécula na amostra, com o número de prótons da molécula, com o tempo de relaxação T2 da molécula e com o tempo de eco (TE) utilizado para a aquisição da sequência (McKnight, 2004). Na prática, as frequências não são expressas em unidades absolutas como o Hertz (Hz). Se o gráfico do desvio químico fosse expresso em Hz, seria dependente do campo magnético aplicado e os picos espectrais variariam de posição no eixo x de acordo com o valor do campo magnético de cada aparelho. Desse modo, optou-se por representar o

gráfico do desvio químico através de valores relativos cuja unidade é conhecida como partes por milhão (ppm), valores esses independentes do campo magnético e, portanto, constantes para qualquer aparelho de RM (Mukherji, 1998).

Existem, basicamente, duas formas de se realizar a ERM. Pode-se utilizar a técnica de volume único de interesse (VUDI) (*single voxel*) ou a técnica de múltiplos volumes de interesse (MVDI) (*multivoxel*). A ERM por meio do VUDI adquire um único espectro de um pequeno volume de tecido localizado na intersecção de três planos ortogonais. Esse simples e efetivo método produz um espectro referente a um único volume de interesse. O tamanho do VDI pode variar de 2 a 8 cm³ (Leclerc *et al.*, 2002). Já na ERM através de MVDI, vários espectros são obtidos dentro de um maior volume, tipicamente entre 50 e 300 cm³, utilizando-se gradientes de codificação de fase aplicados em duas ou três direções para se subdividir o maior volume excitado em pequenos subvolumes ou VDI. Cada VDI na ERM com MVDI tem, tipicamente, volume entre 0,2 e 4 cm³ nos aparelhos de RM de 1,5 Tesla. Uma diferença óbvia entre esses dois tipos de ERM é a extensão da cobertura da área de interesse, sendo que a grande vantagem da técnica por meio de MVDI é a possibilidade de análise da área do parênquima cerebral adjacente à lesão e do parênquima cerebral contra-lateral, além de possibilitar a melhor caracterização de lesões grandes e heterogêneas em relação à variação das concentrações dos metabólitos nas diversas áreas da lesão (Nelson, 2003). Essa técnica permite também fazer-se o

reposicionamento dos VDI's adquiridos quando se realiza o pós-processamento dos espectros com a possibilidade de se realizarem ajustes espaciais de um ou mais VDI's, com o conseqüente aumento da precisão nos dados obtidos (Drost *et al.*, 2002).

As duas técnicas de localização usualmente utilizadas na ERM são: STEAM (modo de aquisição através de ecos estimulados - *stimulated echo acquisition mode*) e PRESS (espectroscopia com resolução pontual - *point resolved spectroscopy*). Ambas podem ser utilizadas tanto na ERM com VUDI como na ERM com MVDI (Drost *et al.*, 2002; McKnight, 2004). Enquanto, na técnica STEAM, seqüências com TE mais curto podem ser obtidas permitindo a caracterização de metabólitos com tempo de relaxação T2 mais curto, na seqüência PRESS, a relação sinal/ruído é maior, bem como ela se mostra menos sensível à movimentação do paciente (Drost *et al.*, 2002).

Para ser detectada à ERM em aparelhos de 1,5 Tesla, a concentração molecular dos prótons precisa estar entre 0,0001 e 0,001 M e não existir alto acoplamento *spin* na molécula. Tais condições limitam o número de prótons que podem ser observados. Prótons aromáticos, por exemplo, apresentam alto acoplamento *spin* e, por isso, não são evidenciáveis à ERM. Como mencionado anteriormente, as concentrações protônicas dos metabólitos de interesse estão tipicamente na escala milimolar, enquanto que a concentração dos prótons de água dos tecidos está em torno de 110 M. Essa diferença torna necessária a supressão do sinal da água para que os

metabólitos possam ser detectados no espectro, uma vez que a intensidade dos picos dos diferentes metabólitos é expressa relativamente ao pico espectral mais alto. O método geralmente mais utilizado para se suprimir o sinal da água é o da aplicação dos pulsos CHESS (*chemical shift selective* – desvio químico seletivo) (Mukherji, 1998).

Para se obterem espectros de qualidade é necessário que o campo magnético seja o mais homogêneo possível. Artefatos introduzidos por inhomogeneidades do campo magnético podem distorcer a linha de base do espectro e determinar alargamento dos picos espectrais, com a conseqüente redução da possibilidade de reconhecimento dos mesmos. Essa homogeneização do campo magnético (no inglês *shimming*) é um importante pré-requisito para se obter um espectro de qualidade, sendo realizada em relação ao pico da água cuja largura não deve exceder 0,2 ppm após a homogeneização (Castillo *et al.*, 1996).

A espectroscopia com aquisição simultânea de MVDI permite tanto uma análise qualitativa como semiquantitativa da região estudada. A análise qualitativa é também chamada de imagem do desvio químico (*chemical shift imaging*) e é representada por imagens paramétricas (coloridas), feitas especificamente para um metabólito ou para a relação entre dois metabólitos. Na avaliação semiquantitativa, são obtidas pequenas amostras da área estudada e, para cada uma delas, é gerado um gráfico correspondente ao seu espectro. A realização da quantificação absoluta de um metabólito depende do controle de diversos fatores, como o acoplamento

de várias regiões da amostra na bobina receptora, o volume do qual o sinal é originado e os tempos de relaxação dos metabólitos. Além do controle de todos esses parâmetros, deve-se ainda calcular um padrão com uma concentração conhecida para cada paciente. Todos esses requisitos dificultam a obtenção da quantificação absoluta e, por isso, na literatura, aceita-se a avaliação da quantificação relativa através das relações entre os metabólitos, sendo que, em geral, a creatina é o denominador (Leite, 2003).

O pós-processamento dos dados é feito através de vários passos e, geralmente, o fabricante do aparelho produz o *software* necessário para a realização do mesmo. Os principais passos incluem: o enchimento com zeros (*zero filling*), o qual permite, a partir da interpolação de pontos com amplitude zero no domínio do tempo, melhorar a apresentação dos dados no domínio da frequência, ou seja, melhorar a resolução do espectro; a apodização (*apodization*), que aumenta a relação sinal/ruído do espectro através da multiplicação dos dados brutos no domínio do tempo por uma função exponencial antes da transformada de Fourier; a correção das correntes espúrias (*eddy current correction*), que é realizada através da subtração entre a fase da água não suprimida e a fase da água suprimida em cada ponto do domínio do tempo para corrigir o efeito dessas correntes que podem aparecer com a mudança dos gradientes; a correção da linha de base (*baseline correction*), que é feita para que as áreas dos picos dos diversos metabólitos possam ser calculadas com maior acurácia, sendo realizada já no domínio da frequência após a transformada de Fourier (Drost

et al., 2002). A quantificação de um metabólito pode ser feita através da medida da integral da área sob o pico ou da amplitude dos picos dos metabólitos.

METABÓLITOS DE INTERESSE NAS PATOLOGIAS TUMORAIS INTRACRANIANAS, EVIDENCIADOS NAS SEQUÊNCIAS COM TE LONGO

O marcador mais robusto de patologia tumoral intracraniana é o aumento do pico de ressonância localizado em 3,2 ppm, que é referente à colina (CO). Os principais componentes desse pico incluem a fosfocolina (PC), glicerofosfocolina (GPC) e a colina livre (McKnight, 2004). A fosfatidilcolina, também presente em altas concentrações, não contribui para o pico desse metabólito, uma vez que apresenta um tempo de relaxação T2 muito curto e, portanto, não detectável na ERM. A concentração da CO total observada no cérebro humano está em torno de 1-2 mmol/Kg e é uniformemente distribuída. As principais contribuições para esse pico são a PC e a GPC. A CO livre contribui muito pouco para o pico da CO no cérebro normal, mas pode estar significativamente elevada nas patologias tumorais. A CO é um nutriente essencial obtido da dieta na forma de fosfolípidios. É necessária para a síntese do neurotransmissor acetilcolina e da

fosfatidilcolina, principal constituinte das membranas celulares (Govindaraju *et al.*, 2000). A PC está diretamente envolvida na síntese das membranas celulares. A GPC está relacionada com a degradação da membrana celular. A relação PC/GPC aumenta com o grau de malignidade dos gliomas. Estudos recentes têm demonstrado que o nível de CO *in vivo* se correlaciona com o potencial proliferativo de tumores determinado através de análises imuno-histoquímicas por meio do marcador do índice de gliomas e meningiomas Ki-67, reforçando a idéia de que os níveis de CO total estão diretamente relacionados com o grau de malignidade. No entanto, deve-se ressaltar que os meningiomas - que são, em sua maioria, benignos e de crescimento lento - podem apresentar concentrações de CO comparáveis às dos astrocitomas anaplásicos (AA) e que as células de meningiomas podem apresentar relação PC/GPC tão alta quanto a das células de glioblastoma multiforme (GBM) (Howe *et al.*, 2003). Um outro achado consistente relaciona os níveis de CO total com a densidade celular. A influência da densidade celular no pico de CO é evidente em espectros adquiridos com a técnica de MVDI em tumores heterogêneos, como o GBM, onde os níveis de CO podem variar de modo substancial, presumivelmente por causa da presença de várias frações necróticas no interior da lesão. O pico da CO pode ser observado tanto em seqüências adquiridas com TE curto como com TE longo devido ao seu prolongado tempo de relaxação T2 (McKnight, 2004).

O pico da creatina (CRE) é localizado em 3,02 ppm e contém contribuições da CRE, da fosfocreatina (PCR) e, em menor grau, do ácido gama amino butírico (GABA), lisina e glutatona. Um pico adicional pode ser aparente em 3,94 ppm. Portanto, o pico da CRE é, algumas vezes, referido como pico da CRE total. A CRE está relacionada com a manutenção do sistema energético das células cerebrais, servindo de reservatório para fosfatos de alta energia e de tampão para a adenosina trifosfato (ATP) e adenosina difosfato (ADP) (Maheshwari *et al.*, 2000). A concentração total de CRE no cérebro humano é de aproximadamente 4,0 - 5,5 mmol/Kg para a PCR e de 4,8 - 5,6 mmol/Kg para a CRE, sendo mais alta na substância cinzenta que na substância branca. O pico da CRE é relativamente estável, sem mudanças significativas com a idade e em uma variedade de patologias. Esses achados levaram ao uso da CRE como valor de referência para o cálculo das relações metabólicas; no entanto, isso deve ser usado com cautela, uma vez que é possível observar diminuição dos níveis de CRE em tumores e infartos e seu aumento nas distrofias miotônicas (Govindaraju *et al.*, 2000). O tempo de relaxação T2 da CRE é suficientemente longo para permitir que ela seja observada tanto em seqüências com TE curto como com TE longo; porém, ele é menor que o tempo de relaxação T2 da CO. A redução do pico de CRE total tem sido reportada nos gliomas de alto grau de malignidade, metástases e meningiomas. Acredita-se que essa redução se deva à aumentada taxa metabólica desses tumores. Vários grupos têm reportado uma relação inversa entre CRE total e grau de malignidade dos

astrocitomas, bem como acentuada redução ou ausência desse metabólito nos meningiomas (McKnight, 2004).

A presença do N-acetil-aspartato (NAA) é atribuída ao seu grupo N-acetil-metil, com frequência de ressonância em 2,0 ppm. Esse pico também contém uma pequena fração de N-acetil-aspartil-glutamato (NAAG), um neurotransmissor e neuromodulador. O NAA é aceito como um marcador neuronal e, como tal, apresenta redução em sua concentração em muitas doenças com insulto cerebral (Maheshwari *et al.*, 2000). A função do NAA não é inteiramente conhecida. Acredita-se que ele age como regulador da osmolaridade cerebral, como forma de armazenamento de aspartato e como precursor do NAAG, dentre outras funções. O NAA é clivado em aspartato e acetato pela enzima asparto-acilase. Sua concentração cerebral está em torno de 7-16 mmol/Kg (Govindaraju *et al.*, 2000). Esse metabólito também pode ser observado em seqüências com TE curto e com TE longo, pois possui um tempo de relaxação T2 longo (Murphy *et al.*, 1999). O NAA é tipicamente usado como indicador da função neuronal normal. Seu pico está substancialmente reduzido nos tumores cerebrais, sendo sua presença considerada indicativa da ocorrência de neurônios viáveis de permeio à lesão infiltrativa, como ocorre com os gliomas. Como, praticamente, só é encontrado nos neurônios e em seus axônios, pode, inclusive, estar ausente em tumores de origem não neuronal (Howe *et al.*, 2003). Em estudos de pacientes com tumores cerebrais, o nível de NAA mostrou ter alguma utilidade na diferenciação entre lesões tumorais e não tumorais, tanto

quando usado de modo isolado como quando utilizado juntamente com os níveis de CO (McKnight, 2004).

O lactato (LAC) é o produto final da glicólise anaeróbia. Normalmente, está presente em muito baixas concentrações nos tecidos cerebrais e, portanto, de modo geral, não observado nos estudos de ERM *in vivo* (Govindaraju *et al.*, 2000). Seu pico consiste de dois picos distintos de ressonância localizados em 1,3 ppm e denominado pico duplo ou *doublet* devido à interação do campo magnético entre os prótons moleculares, propriedade denominada acoplamento *spin-spin* ou acoplamento J. Essa propriedade também é responsável pela inversão de seu pico em relação à linha de base espectral, quando se varia o TE da seqüência usada para a aquisição do espectro, projetando-se acima da linha de base com TE de 270 ms e abaixo da linha de base quando se utiliza TE de 135 ms (Maheshwari *et al.*, 2000). O significado da presença do lactato nos espectros tumorais em relação ao diagnóstico e à avaliação da resposta ao tratamento ainda está em investigação. Tumores de alto grau de malignidade, como o GBM e as metástases, muitas vezes apresentam LAC, podendo sua presença indicar taxa metabólica aumentada ou redução da depuração do mesmo em regiões necróticas tumorais. A elevação do LAC também ocorre em gliomas de baixo grau de malignidade e em meningiomas, mas com menor freqüência que nos tumores de alto grau de malignidade (McKnight, 2004).

Os lipídios apresentam freqüências de ressonância em 0,9 ppm, relacionada com seu grupo metil e 1,3 ppm, relacionada com seu grupo

metileno. Eles estão tipicamente elevados em astrocitomas de alto grau de malignidade e metástases. Um estudo recente de astrocitomas de alto grau de malignidade evidenciou que o aumento do grupo metileno pode ser um indicador da transformação maligna dos astrocitomas. A base biológica para explicar a presença de lipídios em tumores cerebrais é atribuída, presumivelmente, à presença de necrose, um marcador dos astrocitomas de alto grau de malignidade (McKnight, 2004). Por apresentarem tempo de relaxação T2 curto, os lipídios são melhor evidenciados nas seqüências com TE curto; porém, quando muito elevados, também podem ser observados nas seqüências com TE longo (Maheshwari *et al.*, 2000).

ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E TUMORES INTRACRANIANOS

Alterações metabólicas têm sido observadas na ERM em pacientes com tumores intracranianos, em áreas aparentemente normais nas imagens de RM convencional e fora da área de realce do tumor, sugerindo que essa modalidade de imagem pode acrescentar informações importantes para a demarcação de lesões, para o planejamento do tratamento radioterápico e para o direcionamento de biópsias estereotáticas e ressecção cirúrgica, bem

como para a caracterização do tipo de tumor e grau de malignidade tumoral. Por permitir a análise simultânea de uma maior extensão da lesão, bem como do parênquima cerebral adjacente, a ERM através de MVDI tem sido cada vez mais utilizada em pacientes com tumores intracranianos, tornando-se a modalidade de escolha para a maioria desses pacientes (Leclerc *et al.*, 2002; Howe *et al.*, 2003; Nelson, 2003; Law, 2004).

Um aumento da acurácia diagnóstica tem sido relatado no que diz respeito à diferenciação entre lesões intracranianas neoplásicas e não neoplásicas. Rand *et al.* (1997) reportaram um alto grau de acurácia diagnóstica na diferenciação entre lesões neoplásicas e não neoplásicas estudando 53 lesões intracranianas através da ERM com VUDI, baseando-se na análise qualitativa espectral associada às imagens convencionais e na história clínica dos pacientes. Apesar dos tumores apresentarem aumento da relação CO/CRE e redução dos níveis de NAA, essas características devem ser interpretadas com precaução, uma vez que lesões não neoplásicas podem exibir espectros semelhantes, como processos inflamatórios, esclerose múltipla, radionecrose e gliose (Howe *et al.*, 2003). Também se deve interpretar com cautela espectros de lesões suspeitas de tumor mas sem aumento dos níveis de CO. Na literatura, há raros relatos de tumores com níveis de CO normais, sendo que o único achado espectroscópico é o aumento dos níveis de mioinositol, um metabólito caracterizado apenas em seqüências com TE curto e reconhecido como um

marcador de células gliais (Londono *et al.*, 2003; Bowen, 2003; Saraf-Lavi *et al.*, 2003).

A ERM tem se mostrado promissora na classificação dos tumores astrocitários. A observação mais comum quanto à gradação dos astrocitomas é que a relação CO/CRE aumenta com o grau de malignidade do tumor. A concentração dos lipídios em seqüências com TE curto aumenta com o grau de malignidade tumoral e, se presentes nas seqüências com TE longo, podem indicar alto grau de malignidade (Howe *et al.*, 2003). Meyerand *et al.* (1999) analisaram os achados espectroscópicos em 27 pacientes com astrocitomas de graus II, III e IV utilizando a ERM com VUDI com TE longo. Encontraram diferença estatisticamente significativa entre astrocitomas de alto e baixo graus utilizando as relações CO/CRE e LAC/CRE. Quando normalizaram os metabólitos em relação ao valor do pico da água antes da supressão, puderam diferenciar os três tipos de astrocitomas, ou seja, o de baixo grau ou grau II, o anaplásico ou grau III e o GBM ou grau IV utilizando a relação LAC/ÁGUA. Resultados semelhantes foram encontrados por Fountas *et al.* (2004), que estudaram 71 pacientes com astrocitomas utilizando a técnica com VUDI com TE longo e observaram que a concentração de CO aumenta e a concentração de CRE diminui com o aumento do grau de malignidade tumoral. Utilizando a relação CO/CRE, puderam diferenciar os astrocitomas graus II, III e IV e propuseram a utilização dessa relação como índice de malignidade dos astrocitomas. Galanaud *et al.* (2003), estudando através da ERM com VUDI e MVDI

utilizando TE's curtos e longos pacientes com gliomatose cerebral (GC) e astrocitomas de baixo grau de malignidade, constataram padrão metabólico diferente entre essas duas patologias, evidenciado com maior poder discriminatório na técnica com MVDI e TE longo. Concluíram que a ERM com MVDI pode, com significância estatística, diferenciar essas duas entidades que, muitas vezes, apresentam critérios de imagem e histológicos sobreponíveis e prognóstico e tratamento diferentes. Os principais achados na ERM foram o aumento dos níveis de CRE nos pacientes com GC, sugerindo ativação glial e redução dos níveis de CRE nos pacientes com gliomas de baixo grau e uma maior elevação da CO nos pacientes com gliomas de baixo grau em relação aos pacientes com GC. Seqüências com TE de 136 ms parecem apresentar melhor discriminação tumoral que as seqüências com TE de 30 ms, possivelmente porque o tempo de relaxação T2 da CO é maior nos gliomas. Tong *et al.*, 2004, estudando pacientes com distintos tipos de gliomas através da ERM com VUDI, encontraram diferença estatisticamente significativa entre tecido tumoral e tecido normal, bem como entre gliomas de alto e baixo graus de malignidade utilizando as relações NAA/CO e NAA/ÁGUA.

Muitas vezes, as metástases durais são indistinguíveis através das imagens convencionais de outras lesões extra-axiais. A ERM mostrou-se útil na avaliação de tais lesões. Os lipídios mostraram-se conspícuos marcadores de lesões metastáticas, sendo observados com certa regularidade em metástases, mesmo quando utilizadas seqüências com TE

longo. Ao contrário das lesões secundárias, os meningiomas não apresentam picos significativos de lipídios, assim como a presença do pico de alanina (ALA), localizado em 1,47 ppm, tem sido apontada como característica dos meningiomas, devendo-se ressaltar, no entanto, que nem todos os meningiomas apresentam pico de ALA (Cho *et al.*, 2003; Majós *et al.*, 2003).

A ERM com MVDI tem-se mostrado, ainda, ótima ferramenta na diferenciação entre lesões infiltrativas, como os gliomas malignos, e não infiltrativas, como as metástases e tumores primários circunscritos. Burtscher *et al.* (2000) estudaram 26 pacientes com tumores intracranianos utilizando a ERM com MVDI com TE longo. Classificaram os espectros obtidos como patológicos quando a relação NAA/CO foi menor que um. Através dessa relação, puderam diferenciar os tumores infiltrativos - como os gliomas e linfomas - que apresentaram espectros patológicos fora da área de realce tumoral, dos tumores circunscritos - como os meningiomas, pineocitomas, metástases e germinomas - que não apresentaram espectros patológicos fora das áreas de realce. Acredita-se que essa diferença ocorre devido ao padrão de crescimento dos gliomas e linfomas, que infiltram tecidos adjacentes, enquanto que as metástases apresentam crescimento circunscrito. Devido a esse padrão de crescimento, seria possível a detecção de áreas de infiltração tumoral além das margens neurorradiológicas do tumor utilizando-se o critério $NAA/CO < 1$ (Burtscher *et al.*, 2001).

Um aspecto importante da ERM com MVDI é sua capacidade de demonstrar a variação dos metabólitos através do mapeamento de lesões extensas e heterogêneas. Estudos recentes têm demonstrado que biópsias estereotáticas podem ser guiadas através da ERM para se obterem amostras da área metabolicamente mais ativa dos tumores. Nelson (2003) propôs a utilização do chamado índice CO/NAA (I-CO/NAA), que representa quantos desvios padrões a relação CO/NAA dos tumores se afasta da relação CO/NAA do parênquima cerebral normal (em unidades de desvio padrão) para cada VDI tumoral, para a caracterização da área mais metabolicamente ativa do tumor e, portanto, para direcionar biópsias estereotáticas. Para pacientes com gliomas, o I-CO/NAA apresentou sensibilidade de 90% e especificidade de 86% para a diferenciação entre tecidos tumorais e não tumorais utilizando-se o critério $I\text{-CO/NAA} > 2,5$. Também se constatou que de 30 a 50% das lesões apresentaram $I\text{-CO/NAA} > 2,5$ nas áreas perilesionais de aumento de sinal nas seqüências em T2, fora da área de realce dessas lesões. Essas observações também deram origem à idéia de que a ERM com MVDI pode ser utilizada no planejamento cirúrgico e radioterápico dos gliomas para melhor delimitação do campo a ser irradiado ou ressecado, podendo proporcionar melhora no prognóstico e na evolução desses pacientes (Leclerc *et al.*, 2002; Nelson, 2003; Howe *et al.*, 2003). Pirzkall *et al.* (2001), estudando 34 pacientes com gliomas de alto grau de malignidade através de ERM com MVDI, encontraram anormalidades espectrais fora da área de alteração de sinal nas seqüências pesadas em T2 em 82% dos pacientes, em uma distância de até 2,8 cm

além dessa área de alteração de sinal. Tal observação pode indicar que a utilização da ERM com MVDI no planejamento radioterápico de pacientes com gliomas de alto grau de malignidade poderia ajudar na melhor distribuição da dose de radiação a ser utilizada, com conseqüente melhora do prognóstico e redução das complicações.

A avaliação da resposta tumoral ao tratamento também tem sido objeto de estudo por meio da ERM com MVDI. A alteração típica observada quando os tumores respondem ao tratamento é uma redução nos níveis de CO e possível aumento nos níveis de LAC e lipídios, indicando a transformação das áreas tumorais viáveis em áreas de necrose. As imagens convencionais de RM não diferenciam claramente a recorrência da radionecrose, ambas podendo apresentar imagem anatômica semelhante. Radionecrose tardia tem sido caracterizada na ERM por redução nos níveis de todos os metabólitos nos tumores pediátricos (Howe *et al.*, 2003). Rock *et al.* (2002), estudando através de ERM com MVDI com TE longo 27 pacientes previamente tratados com radioterapia, cirurgia e quimioterapia e que foram novamente operados por suspeita de recorrência tumoral, puderam diferenciar, com significância estatística, áreas de puro tumor de áreas de pura necrose, mas não de áreas com tumor e necrose associados, utilizando as relações CO/CRE, lipídios-LAC/CRE e lipídios-LAC/CO.

ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E CONTRASTE PARAMAGNÉTICO

As propriedades dos quelatos paramagnéticos têm sido amplamente estudadas na tentativa de otimizar seu uso como contraste paramagnético. No entanto, a interação dos quelatos paramagnéticos com os metabólitos endógenos ainda não é completamente conhecida e só recebeu maior atenção com o aumento do uso da ERM na prática clínica. Para a realização da ERM, é necessária a correta localização do VDI na área mais representativa da lesão. Isso é mais crítico quando se utiliza ERM com VUDI, onde apenas uma pequena área da lesão será estudada. Para a ERM com MVDI, embora uma maior área da lesão possa ser estudada, deve-se selecionar o corte da imagem em que a ERM será adquirida. Portanto, a seleção do corte de imagem mais representativo da lesão também é imperiosa na realização da ERM com MVDI. A administração do contraste paramagnético antes da realização da ERM, nos casos dos tumores intracranianos, proporciona melhor caracterização da região mais sólida do tumor e de sua extensão, possibilitando o melhor posicionamento do VDI qualquer que seja a técnica de ERM utilizada.

A interação entre os quelatos paramagnéticos e os metabólitos endógenos pode ocorrer de duas formas: interação direta e interação indireta ou por proximidade. Para que se dê a interação direta do quelato

paramagnético com os metabólitos cerebrais, ambos teriam que estar no mesmo compartimento fisiológico, ou seja, no compartimento extracelular, dado que o complexo GD, devido às suas grandes dimensões e carga elétrica, não penetra as membranas celulares. Esse tipo de interação resultaria na chamada relaxação dipolar. Em condições fisiológicas, os metabólitos CO, NAA e CRE estão, em sua grande maioria, no compartimento intracelular e, portanto, protegidos da interação direta com o GD. No entanto, na literatura, há relatos sobre o fato de que, em pacientes com tumores intracranianos, existe um aumento dos níveis de CO livre extracelular, o que contribuiria para o pico espectral da CO nesses pacientes (Govindaraju *et al.*, 2000). Dessa forma, esse *pool* de CO extracelular pode sofrer interação direta com o contraste paramagnético. A segunda forma de interação entre o GD e os metabólitos ocorreria de forma indireta, através de perturbações magnéticas causadas pelo contraste em proximidade com tais metabólitos. O mecanismo responsável por esse tipo de interação é conhecido como mecanismo de susceptibilidade T2* e leva à relaxação induzida. Tal interação com o contraste pode ocorrer tanto no compartimento extracelular como no compartimento intravascular (Murphy *et al.*, 2002a).

A literatura é controversa em relação ao efeito do contraste paramagnético sobre os metabólitos cerebrais em pacientes com tumores intracranianos. O efeito sobre a CO tem sido mais amplamente estudado, uma vez que ela é o mais robusto metabólito usado para o diagnóstico dos tumores isoladamente ou através de suas relações com outros metabólitos,

em especial com a CRE e o NAA. Com a proposta de utilização de valores numéricos das relações entre a CO e os outros metabólitos na avaliação dos tumores intracranianos (Burtscher *et al.*, 2000; Nelson, 2003; Fountas *et al.*, 2004), torna-se importante a avaliação do impacto do contraste paramagnético nessas relações, e não apenas no pico de CO, como critério no diagnóstico tumoral.

Sijens *et al.* (1997 e 1998), estudando 27 e 44 pacientes portadores de tumores intracranianos através da ERM com MVDI por meio da técnica PRESS e TE de 135 ms, realizada antes e após a injeção venosa do contraste paramagnético, detectaram redução na área do pico da CO de cerca de 15% em média, com quedas variando de zero a 40% individualmente. Não observaram alterações significativas nas áreas dos picos de NAA e CRE nem alargamentos significativos dos picos de CO, NAA e CRE. Atribuíram a queda nos níveis de CO à possível interação direta entre o contraste paramagnético e a CO livre extracelular, que estaria aumentada nos tumores intracranianos. Realizaram, ainda, seqüências pós-contraste entre 0-5, 5-10 e 10-15 minutos e verificaram que a redução da CO é maior quando a seqüência é realizada entre 5-10 minutos, mantendo-se constante no intervalo entre 10-15 minutos.

Smith *et al.* (2000), estudando dez pacientes portadores de astrocitomas de alto grau de malignidade através da ERM com VUDI utilizando a técnica PRESS e TE de 270ms, não encontraram alterações na altura, área e largura dos picos dos metabólitos CO, NAA e CRE que

pudessem levar a erro diagnóstico, quando comparados os espectros pré e pós-contraste adquiridos *in vivo*, contrariando, portanto, a observação prévia do grupo de Sijens. Deve-se notar, no entanto, que foram utilizadas técnicas diferentes. Também realizaram medidas por meio de um *phantom* com soluções contendo concentrações conhecidas dos três metabólitos e adicionando o contraste paramagnético em várias concentrações diferentes. Detectaram redução significativa da altura e área do pico da CO, mas não da altura e área dos picos dos outros metabólitos, à medida que as concentrações do contraste paramagnético aumentavam nas soluções, indicando que o efeito do contraste sobre a CO é importante quando há interação direta entre ambos.

Lin *et al.* (2001) estudaram 49 pacientes portadores de tumores intracranianos utilizando ERM com VUDI e TE de 30 ms, realizando seqüências antes e após a administração endovenosa do meio de contraste. Não constatarem alterações significativas na relação CO/CRE ao compararem os espectros pré e pós-contraste. Esses achados são concordantes com os de Murphy *et al.* (2002b) que observaram redução detectável no pico da CO apenas nas seqüências com TE longo. Essa observação pode estar relacionada com o longo tempo de relaxação T2 da CO. Nos espectros adquiridos com TE curto, não há tempo suficiente para se detectar a queda dos níveis de CO determinada pelo aumento da sua relaxação induzida pelo GD, sendo esse efeito mais evidente nas seqüências com TE longo. O TE utilizado para aquisição da seqüência seria,

portanto, um dos fatores importantes a ser observado quando se realiza ERM após a injeção venosa do contraste paramagnético.

Os mecanismos postulados responsáveis pela interação do contraste com os metabólitos cerebrais seriam, portanto, através da interação direta, no caso de compartilharem o mesmo compartimento fisiológico, ou interação indireta, através da proximidade do material de contraste dos metabólitos em questão. O efeito direto do gadolínio (GD) é maior sobre o grupo metil da CO que sobre os grupos metil da CRE e acetil metil do NAA. Isso poderia ser atribuído às interações eletrostáticas entre o GD e tais grupos. Em pH fisiológico, a CO apresenta carga positiva facilitando sua interação com o complexo do GD, carregado negativamente. O NAA, por outro lado, possui carga total negativa, havendo, portanto, repulsão entre ele e o GD. Já a CRE em pH fisiológico apresenta propriedade ziteriônica, ou seja, regiões positivas e negativas balanceadas com carga total neutra, levando à menor interação com o complexo negativo do GD (Smith *et al.*, 2000). A interação indireta seria mediada através do efeito de susceptibilidade T2* e poderia ser causada sem que o contraste e os metabólitos precisassem, necessariamente, estar no mesmo compartimento fisiológico e, sim, apenas em proximidade. Murphy *et al.* (2002a) favorecem esse segundo tipo de interação *in vivo*, visto que realizaram ERM com VUDI em 19 pacientes, adquirindo espectros pesados em T1, não observando aumento da relaxação longitudinal da CO após a injeção do contraste paramagnético, o que sugere não uma interação direta entre o contraste e a CO, uma vez que

não havia aumento da relaxação nos espectros pesados em T1, mas, sim, um efeito de susceptibilidade T2*. Tal efeito seria maior sobre o pico da CO porque esse metabólito possui relaxação T2 substancialmente maior que a da CRE e a do NAA, além da CO estar significativamente aumentada nos tumores e a CRE e o NAA estarem geralmente reduzidos.

Um outro aspecto que precisa ser levado em consideração é o tipo de GD utilizado para a realização do exame. Os três tipos de GD mais usados clinicamente possuem estruturas moleculares e cargas diferentes e, com isso, podem interagir de forma diferente com os metabólitos. Os três principais tipos de contraste utilizados são o GD (DTPA) com carga total de -2, o GD (DOTA) com carga total de -1 e o GD (DTPA-BMA) neutro eletricamente. Murphy *et al.* (2002b), estudando as propriedades desses três tipos de GD sobre os metabólitos CO, CRE e NAA em soluções aquosas, observaram que o GD determina aumento na relaxação de todos os metabólitos, sendo maior para a CO que para os outros dois e maior para a CRE que para o NAA. Verificaram, ainda, que o aumento na relaxação seria maior com a utilização do GD (DTPA) com carga de -2 do que com o uso do GD (DOTA) ou do GD (DTPA-BMA). Também encontraram correlação positiva entre a carga negativa do GD e o aumento induzido na relaxação da CO. Através da realização de diversas seqüências variando o TE de 20 a 1200 ms, constataram que há maior queda nos níveis de CO com TE's altos que com TE's baixos. Essas observações indicam que a presença do contraste paramagnético pode determinar redução dos picos da CO, CRE e

NAA quando há interação direta entre os mesmos, com maior efeito sobre o pico da CO, tal efeito sendo maior quando se utiliza o GD (DTPA), que possui maior carga negativa e seqüências com TE longo.

Um outro efeito potencial do contraste paramagnético na ERM seria em relação à homogeneidade do campo magnético, determinando perturbações na homogeneidade do campo e, com isso, levando à aquisição de espectros mais ruidosos e de baixa qualidade diagnóstica. Um dos indicadores dessa perturbação do contraste no campo seria o alargamento dos picos espectrais (Mukherji, 1998).

Casuística e Métodos

CASUÍSTICA

Durante o período de novembro de 2001 a setembro de 2004, 43 pacientes do Ambulatório e Enfermaria de Neurocirurgia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, encaminhados ao setor de Ressonância Magnética deste Hospital e portadores de lesões expansivas intracranianas, foram incluídos neste trabalho. Os critérios de inclusão utilizados foram: pacientes portadores de lesões expansivas intracranianas que apresentavam realce pelo meio de contraste paramagnético, com indicação médica de realização de RM para definição diagnóstica e de conduta terapêutica e assinatura do termo de consentimento pelo paciente ou por seu responsável legal.

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Após ser informado e orientado em relação à sua participação no projeto, o paciente, ou seu representante legal, assinou o termo de consentimento (ANEXO A).

Foram excluídos deste estudo pacientes sem confirmação histológica da lesão (n=6), pacientes cujos dados foram perdidos por problemas técnicos na transferência dos dados brutos ou por defeito no disco óptico onde as imagens originais foram armazenadas (n=4), pacientes com tumores intracranianos que não apresentaram realce pelo meio de contraste paramagnético (n=4), pacientes com diagnóstico histológico de lesão não neoplásica (n=1) e pacientes cujos espectros apresentaram má qualidade técnica prejudicando sua avaliação (n=3).

Nos 25 pacientes com estudo completo, as idades variaram entre dois e 77 anos (**Tabela 1**) (**Gráfico 1**). Desse total, 13 pacientes eram do sexo masculino e 12 do sexo feminino (**Gráfico 2**).

Tabela 1 – Distribuição dos pacientes quanto à idade

Idade	Quantidade	Percentual
até 9 anos	1	4,0
de 10 a 19 anos	1	4,0
de 20 a 29 anos	2	8,0
de 30 a 39 anos	3	12,0
de 40 a 49 anos	5	20,0
de 50 a 59 anos	7	28,0
de 60 a 69 anos	3	12,0
de 70 a 79 anos	3	12,0
Total	25	100,0

Gráfico 1 – Distribuição dos pacientes quanto à idade **Gráfico 2 –** Distribuição dos pacientes quanto ao sexo

Em relação à distribuição dos pacientes quanto ao tipo histológico do tumor, estudamos 11 pacientes com diagnóstico de glioblastoma multiforme (**Figuras 1 e 2**), cinco pacientes com meningioma, dois pacientes com metástase de adenocarcinoma, um paciente com astrocitoma de baixo grau ou grau II (OMS), um paciente com astrocitoma anaplásico grau III (OMS), um paciente com astrocitoma pilocítico, um paciente com ependimoma, um paciente com meduloblastoma, um paciente com metástase de sarcoma e um paciente com oligodendroglioma anaplásico (**Tabela 2**) (**Gráfico 3**).

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes quanto ao tipo histológico do tumor

Tipo Histológico	Quantidade	Percentual
Glioblastoma Multiforme	11	44,0
Meningioma	5	20,0
Metástase de Adenocarcinoma	2	8,0
Astrocitoma Grau II (OMS)	1	4,0
Astrocitoma Anaplásico Grau III	1	4,0
Astrocitoma Pilocítico	1	4,0
Ependimoma	1	4,0
Meduloblastoma	1	4,0
Metástase Sarcoma	1	4,0
Oligodendroglioma Anaplásico	1	4,0
Total	25	100,0

Gráfico 3 – Distribuição dos pacientes quanto ao tipo histológico do tumor

Do total, dois tumores eram infratentoriais (astrocitoma pilocítico e meduloblastoma) e o restante, supratentorial. Dos 25 pacientes, vinte não haviam recebido nenhum tipo de tratamento e cinco apresentavam história prévia de cirurgia e/ou radioterapia e/ou quimioterapia, havendo retornado para a realização do exame de RM por suspeita de recidiva tumoral (três glioblastomas multiformes, um meduloblastoma e um paciente com metástase de adenocarcinoma).

Figura 1 – Glioblastoma multiforme. Seqüências axiais FLAIR (A) e T1 pré-contraste (B)

Figura 2 – Glioblastoma multiforme. Seqüências coronal (A) e axial (B) T1 pós-contraste

MÉTODOS

Os pacientes foram submetidos a exame de RM em aparelho de 1,5 Tesla, da marca GE-Horizon LX 8.3 (General Electric Sistemas Médicos, Milwaukee, WI, EUA), com gradiente de 23 mT/m de intensidade, em bobina de quadratura para o estudo do crânio. O protocolo dos exames de ressonância magnética de crânio em todos os pacientes incluiu as seqüências abaixo indicadas.

- Imagens no plano axial, ponderadas em T1 eco de *spin* convencional com os parâmetros: tempo de repetição (TR) = 466 ms, tempo de eco (TE) = 14 ms, espessura de corte de 5 mm e intervalo de 1,5 mm, campo de visão de 24 x 18 cm, matriz de 256 x 192, número de excitações = 2 com duração de cerca de dois minutos e vinte segundos.
- Imagens no plano axial, ponderadas em T2 eco de *spin* rápido (*fast spin eco*) com TR = 5100 ms, TE = 102 ms, espessura de corte de 5 mm, intervalo de 1,5 mm, campo de visão de 24 x 18 cm, matriz de 320 x 224, número de excitações = 2 com duração de cerca de um minuto e 27 segundos.
- Imagens no plano axial, com a técnica de inversão recuperação com supressão de líquido (FLAIR *fluid attenuated inversion recovery*), com TR = 10002 ms, TE = 110 ms, tempo de inversão (TI) de 2200 ms, espessura de corte de 5 mm, intervalo de 1,5 mm, campo de visão de 24 x 18 cm,

matriz de 256 x 192, número de excitações = 1 e duração de cerca de dois minutos e quarenta segundos.

- Imagem localizadora para a espectroscopia, no plano axial pesada em T2 eco de *spin* rápido com TR = 3000 ms, TE = 85 a 88 ms, espessura de corte de 10 mm e intervalo de 0 mm, matriz de 256 x 192, com duração de cerca de um minuto.
- Imagens nos planos axial, sagital e coronal, pesadas em T1 eco de *spin* convencional com os mesmos parâmetros utilizados na seqüência T1 eco de *spin* convencional pré-contraste após a administração venosa de 0,1 mmol/Kg de contraste paramagnético, tendo sido utilizados, de forma aleatória, diferentes tipos de quelatos paramagnéticos de distintos laboratórios. O tempo necessário para a aquisição de cada seqüência T1 pós-contraste foi em média de dois minutos e vinte segundos.
- Espectroscopia com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse, realizada antes e após a administração venosa do meio de contraste paramagnético na mesma localização da lesão, sendo a seqüência de ERM pós-contraste realizada após a aquisição das três seqüências convencionais *spin eco* T1; portanto, cerca de sete minutos em média após a injeção venosa do contraste. Foi utilizada a seqüência PRESS (*point resolved spectroscopy*), com TE = 135 ms, TR = 1500 ms, campo de visão de 24 cm, número de excitações = 1, codificação de fase (*phase encoding*) de 16 X 16. O tempo necessário para essa aquisição é,

em média, de seis minutos e trinta segundos. O volume estudado teve dimensões variadas, foi colocado na área de maior representatividade e extensão da alteração de sinal da lesão expansiva, sendo a espessura de corte de 10 mm. Em cada volume estudado, selecionou-se um VDI medindo 15 (lâtero-lateral) X 15 (ântero-posterior) X 10 (crânio-caudal) mm, com volume de 2250 mm³, na região de maior relação CO/CRE observada dentro do volume estudado (**Figura 3**).

Figura 3 – Sobreposição dos VDI's obtidos na ERM em uma imagem axial T2, em paciente com astrocitoma grau III (**A**) e VDI escolhido para cálculo das relações (**B**)

Figura 3C – Representação gráfica dos diversos espectros obtidos após o contraste

As seqüências com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse foram precedidas de uma pré-aquisição automática que inclui um ajuste de receptor-transmissor, otimização do ângulo de inclinação para supressão da água e ajuste da homogeneidade do campo para o volume de interesse selecionado. A homogeneização foi considerada adequada quando a largura do pico de água foi menor do que 11 Hertz. Quando a largura era maior que a esperada, repetia-se a pré-aquisição que era, então, realizada de forma manual.

Para o pós-processamento dos dados brutos na estação de trabalho (*Sun 60-Ultraspac*), transferiram-se os dados por protocolo de transferência de arquivos (*file tranfer protocol* FTP) do aparelho de ressonância magnética para a estação de trabalho. O pós-processamento dos dados brutos foi realizado pelo programa SA/GE (GE Medical Systems, Milwaukee, Wis) e incluiu alargamento da linha (*line broadening*) de 3 Hz, enchimento de zeros de 1024 pontos, transformação de Fourier e ajuste da curva. Foram obtidos valores para a amplitude e largura dos picos dos metabólitos CO, CRE e NAA. A avaliação dos metabólitos foi feita através das relações entre os metabólitos (padrão interno) e não através de quantificação absoluta que aumentaria, significativamente, o tempo de realização do exame. Foram obtidas as relações CO/CRE, CO/NAA e NAA/CRE para cada VDI selecionado e, em seguida, calcularam-se as mesmas relações para o mesmo VDI na seqüência de ERM realizada novamente cerca de sete minutos após a injeção venosa do meio de contraste paramagnético.

ANÁLISE DA ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS

Como citado anteriormente, foram realizadas seqüências de ERM antes e cerca de sete minutos após a injeção venosa do meio de contraste paramagnético, programando-se volume estudado na maior área de extensão de anormalidade de sinal nas seqüências pesadas em T2 da região tumoral. O VDI escolhido para a análise dos metabólitos foi o que apresentou maior amplitude relativa do pico da CO em relação aos picos da CRE e do NAA na extensão da lesão. Para cada amostra, foram calculadas as relações CO/CRE, CO/NAA e NAA/CRE utilizando-se a amplitude dos picos dos metabólitos, bem como foi avaliada a largura à meia-altura dos picos dos metabólitos CO, CRE e NAA.

LIMITAÇÕES TÉCNICAS DO ESTUDO

A espectroscopia de prótons por ressonância magnética no estudo de tumores intracranianos apresenta algumas limitações técnicas, dentre as quais podemos citar: dificuldade na homogeneização do campo magnético em lesões tumorais heterogêneas com áreas de sangramento ou calcificação no seu interior, levando à obtenção de espectros de baixa

qualidade técnica, dificultando a análise e a quantificação adequadas; localização periférica de lesões, próximas à tábua óssea ou próximas a cavidades paranasais, levando à contaminação de VDI's mais periféricos por lipídios do tecido subcutâneo ou à má homogeneização do campo magnético junto à interface osso/ar, resultando na obtenção de espectros mais ruidosos e de baixa qualidade técnica. A análise de regiões tumorais periféricas ou próximas a cavidades paranasais, bem como de lesões com áreas de sangramento ou calcificação, torna-se, portanto, não exeqüível.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Fez-se, inicialmente, a análise descritiva de todas as variáveis do estudo.

Para verificar se as diferenças nas relações e largura dos picos dos metabólitos nas seqüências pré e pós-contraste foram estatisticamente significativas, aplicou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon.

O nível de significância utilizado foi de 5%.

Resultados

Foram estudados 25 pacientes com tumores intracranianos. Houve um paciente que apresentou valores muito diferentes dos demais quanto às relações CO/CRE e NAA/CRE e decidimos retirá-lo da análise estatística (paciente 15).

1. Relações metabólicas calculadas através dos picos dos metabólitos

Comparamos, inicialmente, os valores das relações CO/CRE, CO/NAA e NAA/CRE utilizando a amplitude dos picos dos metabólitos pré e pós-contraste.

Nas **Tabelas 3, 4 e 5**, temos as médias para as medidas das relações CO/CRE, CO/NAA e NAA/CRE antes e após a administração do contraste paramagnético; nos **Gráficos 4, 5 e 6** temos um *box-plot* para as diferenças entre as médias obtidas (considerando-se a diferença de cada paciente).

Tabela 3 – Medidas para a relação CO/CRE antes e após o contraste

Momento	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Pré GD	4,332	2,781	4,785	0,896	18,538
Pós GD	3,623	1,961	4,984	0,780	19,476
Diferença	-0,709	-0,331	1,596	-4,715	1,702

Tabela 4 – Medidas para a relação CO/NAA antes e após o contraste

Momento	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Pré GD	4,097	2,485	4,117	0,667	18,727
Pós GD	3,053	1,932	2,695	0,787	12,300
Diferença	-1,044	-0,296	2,393	-7,884	2,496

Tabela 5 – Medidas para a relação NAA/CRE antes e após o contraste

Momento	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Pré GD	1,239	1,097	0,774	0,188	3,846
Pós GD	1,159	1,033	0,695	0,345	3,048
Diferença	-0,080	-0,030	0,546	-1,996	0,855

Gráfico 4 – *Box plot* para as diferenças da relação CO/CRE pré e pós-contraste. O ponto vermelho representa a média

Gráfico 5 – *Box plot* para as diferenças da relação CO/NAA pré e pós-contraste. O ponto vermelho representa a média

Gráfico 6 – *Box plot* para as diferenças da relação NAA/CRE pré e pós-contraste. O ponto vermelho representa a média

Para verificarmos se as diferenças entre pré e pós-contraste são ou não significativas, em outras palavras, se a mediana é diferente ou não de zero, aplicamos o teste não paramétrico de Wilcoxon e obtivemos os seguintes níveis descritivos:

CO/CRE: 0,047,

CO/NAA: 0,031,

NAA/CRE: 0,520.

Com base nesses dados, podemos concluir que existe diferença estatisticamente significativa para as relações CO/CRE e CO/NAA. Para a relação NAA/CRE, não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos.

Calculamos também um Intervalo de Confiança para a mediana das diferenças das relações CO/CRE, CO/NAA e NAA/CRE pré e pós-contraste:

$$\text{CO/CRE: IC}_{95\%} = (-1,230 ; -0,001)$$

$$\text{CO/NAA: IC}_{95\%} = (-1,750 ; -0,050)$$

$$\text{NAA/CRE: IC}_{95\%} = (-0,174 ; 0,099)$$

Podemos observar que, para as relações CO/CRE e CO/NAA, o intervalo de confiança não contém o valor 0; coerente, portanto, com o resultado do teste. Com isso temos, com 95% de chance, que a verdadeira mediana para a relação CO/CRE estará entre -1,230 e -0,001 e para a relação CO/NAA, estará entre -1,750 e -0,050.

Analisando esses dados, podemos observar que existe uma diferença com redução dos valores das relações CO/CRE e CO/NAA no pós-contraste em relação ao pré-contraste; porém, não é muito grande quando se considera, principalmente, a variação entre os pacientes (**Figura 4**). A diferença para a relação NAA/CRE é bem menor que para as duas outras relações.

Figura 4 – Espectros obtidos antes (A) e depois (B) da injeção venosa do contraste. Notar a redução da amplitude do pico da colina em relação ao pico da creatina no espectro pós-contraste

2. Largura à meia-altura dos picos dos metabólitos CO, CRE e NAA

Comparamos, igualmente, a largura à meia-altura dos picos dos metabólitos CO, CRE e NAA antes e após o contraste.

Nas **Tabelas 6, 7 e 8**, temos as médias para as medidas das larguras dos picos dos metabólitos; nos **Gráficos 7, 8 e 9**, temos um *box-plot* para as diferenças das larguras dos picos dos metabólitos antes e após o contraste (considerando-se a diferença de cada paciente).

Tabela 6 – Medidas para a largura da CO antes e após o contraste

Momento	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Pré GD	6,18	5,90	1,84	3,9	10,7
Pós GD	6,16	5,90	1,86	2,5	11,9
Diferença	-0,02	0,00	1,56	-4,8	3,2

Tabela 7 – Medidas para a largura da CRE antes e após o contraste

Momento	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Pré GD	5,20	4,90	1,31	2,9	8,8
Pós GD	5,13	4,90	1,45	2,7	7,8
Diferença	-0,07	0,00	1,81	-3,0	3,9

Tabela 8 – Medidas para a largura do NAA antes e após o contraste

Momento	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo
Pré GD	6,48	6,80	1,61	3,3	10,7
Pós GD	5,40	5,90	1,63	2,9	8,8
Diferença	-1,08	-1,00	1,85	-5,8	2,0

Gráfico 7 – *Box plot* para as diferenças da largura do metabólito CO pré e pós-contraste. O ponto vermelho representa a média

Gráfico 8 – *Box plot* para as diferenças da largura do metabólito CRE pré e pós-contraste. O ponto vermelho representa a média

Gráfico 9 – *Box plot* para as diferenças da largura do metabólito NAA pré e pós-contraste. O ponto vermelho representa a média

Para verificar se as diferenças de largura dos picos dos metabólitos antes e após o contraste são ou não significativas, ou seja, se a mediana é ou não diferente de zero, aplicou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon e obtivemos os seguintes níveis descritivos:

CO: 0,881,
CRE: 0,495,
NAA: 0,014.

Esses níveis descritivos permitem-nos concluir que apenas para o NAA existe diferença estatisticamente significativa, com redução de sua largura à meia-altura após o contraste.

Calculamos também um Intervalo de Confiança para a mediana das diferenças:

$$\text{CO: IC}_{95\%} = (-0,50 ; 0,50),$$

$$\text{CRE: IC}_{95\%} = (-0,95 ; 0,50),$$

$$\text{NAA: IC}_{95\%} = (-1,85 ; -0,15).$$

Os resultados dos intervalos de confiança são coerentes com os resultados do teste estatístico aplicado. O intervalo de confiança não inclui o valor zero somente para o NAA.

Discussão

A administração do contraste paramagnético permite um posicionamento mais acurado do VDI na área mais representativa dos tumores intracranianos na realização da ERM e, portanto, ajuda na escolha da região mais sólida e de maior densidade celular tumoral para se obterem as medidas dos metabólitos. A literatura é controversa quanto aos efeitos do contraste paramagnético nos picos dos metabólitos. Estudos realizados *in vivo*, onde não haveria contato direto do GD com os metabólitos intracelulares devido à compartimentalização celular, reportam redução apenas do pico da CO após a injeção do contraste (Sijens *et al.*, 1997 e 1998). Esses autores, estudando pacientes com lesões intracranianas malignas por meio de ERM com múltiplos volumes de interesse e seqüências PRESS com TE de 135 ms, sugeriram que o mecanismo responsável pela queda de 15 % em média, observada no pico da CO, seria resultante de uma interação direta do complexo GD com a CO livre extracelular, que estaria aumentada nos tumores intracranianos devido ao aumento do *turnover* das membranas celulares em lesões tumorais; portanto, considerando o mecanismo da interação direta com indução da relaxação dipolar sobre a CO. Outro estudo realizado *in vivo* não demonstrou alterações significativas do pico da CO após a administração do

GD, porém foi realizado por meio da ERM com volume único de interesse e seqüências PRESS com TE de 270 ms (Smith *et al.*, 2000). Estudo realizado *in vitro* em soluções contendo os metabólitos CO, CRE e NAA, mostrou que, quando há contato direto entre o GD e os metabólitos, há diminuição do tempo de relaxação T2 dos três metabólitos, ou seja, aumento da relaxação T2, maior com a CO e menor com o NAA (Murphy *et al.*, 1999).

Murphy *et al.* (2002b) realizaram ERM utilizando seqüências STEAM com TE's de 20, 135 e 270 ms em soluções aquosas com pH fisiológico contendo CO, CRE e NAA e usaram três tipos diferentes de quelatos paramagnéticos: o GD (DTPA) com carga elétrica de -2 (Magnevist), o GD (DOTA) com carga elétrica de -1 (Dotarem) e o GD (DTPA-BMA) com carga elétrica neutra (Omniscan). Nas seqüências com TE intermediário (135 ms), o mesmo usado por nós e pelo grupo de SIJENS, observaram que há um declínio do pico da CO quando utilizaram o GD (DTPA). Esse declínio mostrou-se dependente da concentração do quelato na solução. Isso pode ser explicado devido às propriedades elétricas dos metabólitos em pH fisiológico. A CO apresenta carga positiva em pH fisiológico, havendo, portanto, interação eletrostática entre a mesma e o GD, levando à chamada relaxação dipolar com conseqüente redução do sinal do metabólito nas seqüências com TE longo. O NAA tem carga negativa havendo repulsão entre ambos e a CRE apresenta a propriedade ziteriônica em pH fisiológico, ou seja, regiões carregadas positiva e negativamente, com carga elétrica total neutra. Não houve alteração significativa dos picos dos metabólitos

nessa seqüência com TE de 135 ms quando utilizaram os outros dois quelatos. O GD (DOTA), apesar de ter carga elétrica de -1 , tem uma estrutura molecular fechada, chamada de macrocíclica, dificultando a interação eletrostática, enquanto o GD (DTPA-BMA) apresenta cadeia aberta, porém carga elétrica neutra. Concluíram que o efeito do GD sobre os metabólitos era maior quando se utilizava o GD (DTPA) e seqüências com TE longo, uma vez que não observaram alteração significativa nos picos dos metabólitos nas seqüências com TE de 20 ms.

A relaxação transversal da CO é maior que a relaxação transversal da CRE e do NAA, sendo a da CRE maior que a do NAA (Murphy *et al.*, 1999). Isso explicaria porque na ERM com TE curto não se detectaria a redução do pico da CO, devido à indução da sua relaxação transversal pelo GD. Nas seqüências com TE curto, não haveria tempo suficiente para se detectar essa redução. Murphy *et al.* (2002a), estudando o efeito do GD sobre os metabólitos em pacientes com tumores intracranianos por meio de ERM com volume único de interesse com seqüências STEAM pesadas em T1 (TR de 888 ms e TE de 20 ms) e o quelato GD (DTPA), na tentativa de caracterizar o mecanismo através do qual o GD determina redução no pico da CO, não encontraram alteração significativa dos picos dos metabólitos após a administração do contraste paramagnético e, portanto, concluíram que o mecanismo responsável pela redução da CO seria o efeito de susceptibilidade T2* e não uma interação direta do contraste com a CO, como sugeriu o grupo de Sijens.

Realizamos nosso trabalho utilizando a ERM com múltiplos volumes de interesse com seqüências PRESS e TE de 135 ms. Escolhemos a ERM com múltiplos volumes de interesse por proporcionar aquisição de informações metabólicas de uma maior extensão tumoral e também por permitir avaliação das regiões encefálicas perilesionais, sendo, atualmente, a técnica de escolha na avaliação de pacientes com tumores intracranianos quando se utiliza ERM (Nelson, 2003). Utilizamos um TE longo para simplificar o número de metabólitos no espectro e, conseqüentemente, aumentar a acurácia no cálculo dos metabólitos no pós-processamento, além de ser menos sensível a artefatos em comparação com seqüências que utilizam um TE curto (Lukas *et al.*, 2004). Como todos os metabólitos de interesse no presente estudo são evidenciados em seqüências utilizando esse TE e como há relato, na literatura, de que a ERM com múltiplos volumes de interesse possuiria maior poder discriminatório em patologias tumorais quando adquirida com TE longo (Galanaud *et al.*, 2003), optamos por esses parâmetros. Calculamos as relações metabólicas utilizando a amplitude dos picos para obtermos uma estimativa mais precisa da quantificação metabólica, uma vez que, quando se usa a integral dos picos dos metabólitos para cálculo das relações, vários fatores podem tornar o cálculo menos preciso, incluindo linha de base espectral não zerada, sobreposição de picos e ruído (Lukas *et al.*, 2004). Não tivemos controle sobre o tipo de quelato paramagnético utilizado nos nossos pacientes, visto que os três tipos de quelato foram usados de forma aleatória no setor de RM do Hospital das Clínicas durante o período de coleta dos dados, como

ocorreu no estudo realizado pelo grupo de Sijens, em que utilizaram de forma aleatória o GD (DTPA) e o GD (DOTA).

As patologias tumorais intracranianas são caracterizadas à ERM por aumento dos níveis de CO e redução dos níveis de NAA, podendo ainda haver redução dos níveis de CRE. O aumento da CO poderia ser explicado pelo aumento do *turnover* das membranas celulares por causa da proliferação e morte das células neoplásicas. A redução do NAA seria devida à disfunção neuronal ou reposição de neurônios por células neoplásicas e a redução da CRE seria devida a uma disfunção energética com menor eficiência na produção de energia por células neoplásicas (Burtscher *et al.*, 2001; Nelson, 2002; Moller-Hartmann *et al.*, 2002; Leclerc *et al.*, 2002; Howe *et al.*, 2003; McKnight, 2004).

Utilizamos a quantificação relativa dos metabólitos através das relações CO/CRE, CO/NAA e NAA/CRE uma vez que, para se obter a quantificação absoluta dos metabólitos, uma referência interna teria que ser introduzida, tornando a realização da ERM pouco prática, além de aumentar significativamente o tempo necessário para se fazer o exame. A análise do efeito do contraste sobre as relações metabólicas, em especial sobre as relações CO/CRE e CO/NAA, torna-se importante, pois alguns autores têm sugerido o uso dessas relações para a caracterização da área metabolicamente mais ativa dos tumores e, portanto, seria utilizada como referência no direcionamento de biópsias estereotáticas e planejamento radioterápico e na diferenciação entre lesões cerebrais focais e lesões

infiltrativas. Optamos por fazer o estudo de uma maneira prática e da forma mais próxima da que realizaríamos esse exame de forma rotineira. A seqüência de ERM pós-contraste foi feita após as três seqüências pesadas em T1 pós-contraste, ou seja, cerca de sete minutos após a injeção venosa do GD.

Utilizamos a amplitude dos picos da CO, CRE e NAA para o cálculo das relações metabólicas. Analisando inicialmente o valor da relação CO/CRE pós-contraste em relação ao valor pré-contraste, obtivemos valores individuais que variaram de uma redução de 64,4% a um aumento de 98,8%, com uma redução média de 16% ($p=0,047$); portanto, uma redução estatisticamente significativa. Para a relação CO/NAA, obtivemos valores individuais variando de uma redução de 74,6% a um aumento de 104,8%, com uma redução média de 12%, também estatisticamente significativa ($p=0,031$). Para a relação NAA/CRE, obtivemos valores individuais que variaram de uma redução de 51,9% a um aumento de 113,9%, com uma média de redução de 3%, não significativa estatisticamente ($p=0,520$). Sijens *et al.* (1997), estudando 27 lesões neoplásicas intracranianas que apresentavam realce pelo meio de contraste paramagnético utilizando ERM com múltiplos volumes de interesse e seqüências PRESS com TE de 135 ms, encontraram uma redução média na área do pico da CO de 15% na seqüência pós-contraste em relação à seqüência pré-contraste, também com significância estatística. Não constatarem redução significativa nas áreas dos picos da CRE e do NAA. Na análise dos metabólitos, o grupo de

Sijens calculou a área dos picos dos metabólitos em todos os VDI's tumorais que apresentavam realce pelo GD, calculando a média pré e pós-contraste dessa área individualmente para cada metabólito. Embora tenhamos usado metodologia diferente, dado que calculamos as relações metabólicas utilizando o VDI tumoral que apresentava maior amplitude do pico da CO em relação à amplitude dos picos da CRE e do NAA como referência para o cálculo das relações, obtivemos um resultado semelhante, com redução média da relação CO/CRE de 16%, estatisticamente significativa ($p=0,047$), e da relação CO/NAA de 12%, também estatisticamente significativa ($p=0,031$). O intervalo de tempo após a administração do GD para a realização da ERM pós-contraste foi semelhante, tendo o grupo de Sijens utilizado o intervalo médio de cinco minutos. Como calculamos as diferenças nas relações metabólicas, tivemos que normalizar a CO em relação à CRE ou ao NAA e calculamos, ainda, a relação NAA/CRE como parâmetro de comparação com as relações envolvendo a CO. Isso poderia explicar a maior variação individual nos valores das relações obtidas por nós em relação aos valores obtidos pelo grupo de Sijens, visto que a normalização dos metabólitos levaria a um aumento na variação dos quocientes calculados (Sijens *et al.*, 1998). Um outro aspecto que se deve levar em consideração quanto à maior variação individual nos valores das relações por nós encontradas seria o fato de os metabólitos CRE e NAA, ao contrário da CO, estarem reduzidos nos pacientes com tumores intracranianos, levando a um possível maior desvio padrão da média da diferença pré e pós-contraste desses metabólitos (Sijens *et al.*, 1998). Em alguns pacientes,

encontramos aumento individual das relações envolvendo a CO após a injeção do contraste, o que poderia ser explicado pelo extravazamento de contraste a partir do compartimento intravascular para o extracelular devido à quebra da barreira hemato-encefálica. Se houvesse extravazamento de uma menor quantidade de contraste, não haveria um incremento suficiente da relaxação T2 da CO para ser detectada nos espectros com TE longo, porém, o aumento da relaxação longitudinal da CO, que também ocorre quando há contato direto entre o contraste e este metabólito levaria a um aumento do sinal do mesmo, uma vez que o sinal dos metabólitos nos espectros adquiridos com TR de 1500ms e TE de 135 ms tem também uma contribuição da relaxação T1 dos metabólitos na amplitude dos picos (Murphy *et al.*, 1999). O grupo de Sijens realizou uma extensão do trabalho de 1997 em 1998, estudando 47 lesões intracranianas com realce pelo GD, utilizando os mesmos parâmetros e calculando a área dos picos de cada metabólito nas seqüências pré e pós-contraste, no intervalo de 0-5, 5-10 e 10-15 minutos após a injeção venosa do contraste. Observaram-se uma redução de cerca de 3% no pico da CO no intervalo inicial de zero a cinco minutos e uma redução de 12 a 15% nos intervalos de cinco a dez e dez a 15 minutos após a injeção venosa do contraste, reproduzindo, portanto, os achados do estudo anterior. Esses achados indicariam que o efeito do contraste sobre o pico da CO seria maior após cinco minutos e se prolongaria por pelo menos até 15 minutos após a administração do contraste, sendo, portanto, consistentes com nossos resultados, onde

realizamos a ERM pós-contraste cerca de sete minutos, em média, após a injeção venosa do contraste.

Smith *et al.* (2000), estudando dez pacientes com astrocitoma por meio da ERM com volume único de interesse e seqüências PRESS com TE de 270 ms e obtendo os espectros pós-contraste no intervalo de dez a 15 minutos após a injeção venosa do GD, não encontraram diferença estatisticamente significativa nos valores dos picos dos metabólitos CO, CRE e NAA, apesar de detectarem redução de cerca de 20% no pico da CO pós-contraste em dois pacientes, porém sem repercussão significativa sobre o diagnóstico radiológico das lesões. Deve-se ressaltar que esse estudo foi realizado com técnica e TE diferentes do estudo do grupo de Sijens e do nosso. Segundo os autores, a ERM com múltiplos volumes de interesse poderia ser mais sensível na detecção de pequenas mudanças nos níveis metabólicos, uma vez que áreas de parênquima cerebral normal são incluídas no volume estudado.

O mecanismo através do qual o contraste paramagnético determina redução dos níveis da CO tem sido objeto de discussão. Inicialmente, o grupo de Sijens propôs que, nos tumores, haveria um *pool* extracelular de CO e que o complexo do GD interagiria com esse *pool* determinando aumento da relaxação T2 da CO, induzido por interação dipolo-dipolo entre o GD e a CO que apresenta carga elétrica positiva em pH fisiológico, com a conseqüente redução do seu sinal. Isso explicaria o menor efeito do GD sobre os metabólitos CRE e NAA que estariam, em sua maioria, no interior

das células cerebrais normais remanescentes no leito da lesão tumoral e, portanto, intracelulares e inacessíveis à interação direta com o GD. Posteriormente, Murphy *et al.* (2002a) realizaram estudo similar utilizando a técnica de ERM pesada em T1, com volume único de interesse, STEAM, TR de 888 ms e TE de 20 ms para confirmação da teoria da interação direta do GD com esse suposto *pool* de CO extracelular. Esperar-se-ia um aumento do sinal da CO quando se utilizassem seqüências pesadas em T1 determinado por interação direta do contraste com o metabólito, causando aumento da relaxação T1 da CO, se esse efeito fosse causado por interação direta. Não observaram alterações significativas e propuseram que tal redução se daria por relaxação induzida por proximidade determinada por efeito T2*. Como esse efeito foi maior após cinco minutos da injeção venosa do contraste no estudo do grupo de Sijens, é pouco provável que tal efeito T2* fosse causado pelo contraste no compartimento intravascular durante sua passagem pelo leito vascular do tumor, visto que, se fosse provocado pela passagem intravascular do contraste, o efeito sobre a CO seria bem mais precoce. Portanto, o efeito T2* seria causado, mais tardiamente, pela presença de contraste extravascular no leito tumoral devido à quebra da barreira hemato-encefálica. Se for esse o caso, devemos esperar um maior efeito nos tumores que apresentam realce e talvez nenhum efeito nos tumores que não realçam. Estudos complementares seriam interessantes na abordagem desse aspecto.

As relações metabólicas têm sido utilizadas, ultimamente, na avaliação de pacientes com tumores intracranianos através, sobretudo, da realização da ERM com múltiplos volumes de interesse. Alguns autores têm proposto a utilização dessas relações no diagnóstico e controle evolutivo pós tratamento de lesões neoplásicas, usando inclusive, valores numéricos absolutos e índices como critérios para a classificação e orientação no tratamento dessas lesões. Fountas *et al.* (2004), estudando pacientes portadores de astrocitomas utilizando seqüências com TE longo, observaram que os níveis de CO crescem e os níveis de CRE diminuem com o aumento do grau tumoral. Conseguiram, por meio da utilização dessa relação, diferenciar astrocitomas graus II, III e IV através da relação CO/CRE e propuseram essa relação como índice de malignidade dos astrocitomas. Burtscher *et al.* (2001), estudando pacientes com lesões expansivas intracranianas, puderam diferenciar lesões circunscritas, como as metástases, de lesões infiltrativas, como astrocitomas e linfomas, realizando ERM com múltiplos volumes de interesse e TE longo e utilizando a relação NAA/CO. Classificaram o parênquima cerebral perilesional como patológico quando a relação NAA/CO foi menor que um e como normal quando essa relação foi maior que um. Observaram que em lesões circunscritas, como as metástases, o parênquima cerebral perilesional apresenta relação NAA/CO > 1. Nelson (2003) propôs a utilização da relação CO/NAA através do índice CO/NAA como guia na realização de biópsias estereotáticas e planejamento do tratamento cirúrgico e radioterápico, definindo esse índice como representativo da área mais metabolicamente ativa dos tumores

intracranianos e, portanto, mais representativa da área de maior grau de malignidade do tumor. Portanto, as mudanças nas relações metabólicas, determinadas pelo uso do contraste paramagnético na realização da ERM com múltiplos volumes de interesse com TE longo, em especial nas relações CO/CRE e CO/NAA observadas no presente estudo, poderiam interferir no diagnóstico e tratamento dos tumores quando utilizadas como critério na definição diagnóstica e terapêutica dos tumores.

Um dos pré-requisitos necessários para se obter um espectro de boa qualidade técnica, quando se realiza a ERM, é um campo magnético o mais homogêneo possível dentro do volume de interesse. Heterogeneidades no campo magnético em partes diferentes do VDI levam a discretas diferenças na frequência de precessão dos prótons de hidrogênio de uma mesma molécula dentro do VDI, provocando um alargamento dos picos metabólicos espectrais. Esse alargamento dos picos é indesejável, pois reduz a relação sinal/ruído e torna mais difícil a distinção entre picos espectrais próximos, dificultando a discriminação metabólica espectral (Mukherji, 1998). Como exemplo, temos os metabólitos CO e CRE que estão separados no espectro por apenas 0,2 ppm de frequência. Se a heterogeneidade no campo magnético determinar uma variação de frequência de precessão dos prótons de hidrogênio moleculares maior que 0,2 ppm, observaremos sobreposição desses dois picos ao invés de termos picos separados, levando a erros na identificação e cálculo dos valores dos metabólitos. Para tentar tornar o mais homogêneo possível o campo magnético dentro do volume de interesse

analisado, realizamos o *shimming* ou homogeneização do campo magnético. Várias substâncias são citadas como perturbadoras do campo magnético, dentre as quais estão produtos de degradação da hemoglobina e calcificação, e que acabam por limitar o uso da ERM em algumas lesões tumorais que apresentam sangramento ou calcificações. Teoricamente, o contraste causaria perturbações na homogeneidade do campo magnético, uma vez que é uma substância paramagnética. Isso também poderia limitar o uso do contraste na realização da ERM. Uma indicação da perturbação do contraste no campo magnético seria o alargamento dos picos espectrais (Kwock, 1998). Calculamos a largura à meia-altura dos metabólitos CO, CRE e NAA antes e após a injeção venosa do contraste para caracterizarmos eventuais perturbações do GD na homogeneidade do campo magnético, o que poderia levar a erros na quantificação e caracterização metabólicas. Não detectamos alargamentos dos picos espectrais estatisticamente significativos para nenhum dos metabólitos estudados. Para a CO e a CRE, a média das diferenças da largura antes e após o contraste foi mínima, com redução de cerca de 2% na largura da CO e 4% na largura da CRE, com $p=0,881$ e $0,495$ respectivamente; portanto, sem significância estatística. Para o NAA, houve uma diferença maior, com uma redução média de 14% na largura do pico, estatisticamente significativa com $p= 0,014$. Sijens *et al.* (1997 e 1998) e Smith *et al.* (2000) não encontraram aumento significativo na largura dos picos dos metabólitos CO, CRE e NAA, medidos *in vivo* na realização da ERM antes e após o contraste paramagnético. Nossos achados corroboram os achados dos grupos de Sijens e Smith quanto ao

fato de que não há perturbação significativa do campo magnético dentro do VDI, quando se utiliza o contraste paramagnético na realização da ERM. Talvez o fato de realizarmos rotineiramente o *reshimming* dos gradientes, ou seja, homogeneizarmos automaticamente o campo magnético antes da realização da seqüência de ERM pós-contraste, ajude na redução da perturbação eletromagnética que, teoricamente, seria causada pela presença do GD no interior do VDI.

O grupo de Sijens, no estudo realizado em 1998, observou uma redução da largura do pico da CO nos espectros pós-contraste no intervalo de dez a 15 minutos e atribuiu essa redução à interação direta do GD com a CO extracelular, com significativa redução desse componente do pico total da CO e conseqüente redução da largura do pico total desse metabólito, visto que a largura do pico total representa a soma das larguras dos picos dos componentes intra e extracelulares dos metabólitos. Não sabemos como explicar a redução da largura apenas do pico do NAA em nosso trabalho, uma vez que esse metabólito estaria, predominantemente, em compartimento intracelular e, portanto, inacessível à interação com o contraste paramagnético.

Conclusões

1. Em pacientes com tumores intracranianos, observou-se redução média da relação CO/CRE de cerca de 16% e da relação CO/NAA de cerca de 12% quando se realizou espectroscopia por ressonância magnética com múltiplos volumes de interesse após a injeção venosa do contraste paramagnético em comparação com os mesmos valores obtidos antes da administração do contraste. Observou-se redução média de 3% para a relação NAA/CRE, porém sem significância estatística.

2. Em pacientes portadores de tumores intracranianos, observou-se redução média da largura do pico do N-acetil-aspartato de cerca de 14%. Não se observou alteração estatisticamente significativa da largura dos picos dos metabólitos colina e creatina quando se realizou espectroscopia por ressonância magnética com múltiplos volumes de interesse após a injeção venosa do meio de contraste paramagnético em comparação com os mesmos valores obtidos antes da administração do contraste.

Anexos

ANEXO A**HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Estudo dos efeitos do contraste paramagnético na amplitude e largura dos picos dos metabólitos evidenciados na espectroscopia com múltiplos volumes de interesse com tempo de eco longo nos tumores intracranianos

PESQUISADOR: DR. EDUARDO CARNEIRO LIMA E DRA. CLAUDIA DA COSTA LEITE

CARGO/FUNÇÃO: DOUTORANDO DO DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA DA FMUSP E DOCENTE DA FMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 77511 E 65349

UNIDADE DO HCFMUSP: DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO **X**

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 ANOS

Dr. Eduardo Carneiro Lima

ANEXO B

Tabela 9 – Média e percentual das diferenças das relações metabólicas medidas através da amplitude dos picos dos metabolitos antes e após o contraste (excluindo o paciente 15)

	CO/CRE		CO/NAA		NAA/CRE	
	Diferença	Percentual	Diferença	Percentual	Diferença	Percentual
Amplitude	-0,709	84,333	-1,044	88,490	-0,080	96,847

Tabela10 – Média e percentual das diferenças das medidas da largura dos picos dos metabolitos antes e após o contraste (excluindo o paciente 15)

	CO		CRE		NAA	
	Diferença	Percentual	Diferença	Percentual	Diferença	Percentual
Largura	-0,016	98,233	-0,068	96,244	-1,076	86,365

ANEXO C

Tabela 11 – Valores individuais das relações metabólicas de cada paciente e diferença percentual antes e após o contraste

Paciente	Realce	CO/CRE				CO/NAA				NAA/CRE			
		Pré GD	Pós GD	Diferença	Percentual	Pré GD	Pós GD	Diferença	Percentual	Pré GD	Pós GD	Diferença	Percentual
PAC 1	Sim	1,389	1,481	0,092	106,6	1,695	1,326	-0,369	78,2	0,819	1,117	0,297	136,3
PAC 2	Sim	1,639	1,225	-0,414	74,8	1,214	0,824	-0,391	67,8	1,349	1,488	0,138	110,2
PAC 3	Sim	1,186	0,780	-0,406	65,8	0,667	0,845	0,179	126,8	1,780	0,923	-0,857	51,9
PAC 4	Sim	3,600	3,401	-0,199	94,5	6,574	6,204	-0,370	94,4	0,548	0,548	0,001	100,1
PAC 5	Sim	18,538	19,476	0,938	105,1	8,456	6,391	-2,066	75,6	2,192	3,048	0,855	139,0
PAC 6	Sim	4,350	1,548	-2,802	35,6	5,118	1,438	-3,680	28,1	0,850	1,077	0,227	126,7
PAC 7	Sim	3,217	1,466	-1,751	45,6	10,571	2,688	-7,884	25,4	0,304	0,545	0,241	179,2
PAC 8	Sim	1,723	3,426	1,702	198,8	2,382	4,879	2,496	204,8	0,723	0,702	-0,021	97,1
PAC 9	Sim	2,254	1,835	-0,419	81,4	1,189	1,104	-0,085	92,8	1,896	1,662	-0,234	87,7
PAC 10	Sim	1,798	1,795	-0,003	99,8	1,640	1,779	0,138	108,4	1,096	1,009	-0,087	92,0
PAC 11	Sim	2,733	1,432	-1,302	52,4	2,485	1,235	-1,250	49,7	1,100	1,159	0,059	105,4
PAC 12	Sim	1,482	1,226	-0,256	82,7	7,875	3,045	-4,830	38,7	0,188	0,403	0,214	213,9
PAC 13	Sim	2,522	2,546	0,025	101,0	2,297	2,670	0,373	116,2	1,098	0,954	-0,144	86,9
PAC 14	Sim	2,828	2,231	-0,597	78,9	2,080	1,832	-0,249	88,0	1,359	1,218	-0,141	89,6
PAC 15	Sim	2,535	5,856	3,321	231,0	1,065	0,833	-0,232	78,2	2,380	7,027	4,647	295,2
PAC 16	Sim	3,200	2,043	-1,157	63,9	3,034	1,932	-1,103	63,7	1,055	1,058	0,003	100,3
PAC 17	Sim	1,608	1,130	-0,478	70,3	0,930	0,787	-0,142	84,7	1,730	1,435	-0,295	83,0
PAC 18	Sim	3,250	3,817	0,567	117,4	2,833	3,095	0,261	109,2	1,147	1,233	0,086	107,5
PAC 19	Sim	3,820	3,677	-0,143	96,3	4,064	6,000	1,936	147,6	0,940	0,613	-0,327	65,2
PAC 20	Sim	2,155	2,737	0,582	127,0	2,873	3,852	0,979	134,1	0,750	0,711	-0,039	94,7
PAC 21	Sim	0,896	0,797	-0,099	89,0	0,956	1,020	0,064	106,7	0,938	0,781	-0,156	83,3
PAC 22	Sim	4,288	1,879	-2,410	43,8	3,163	2,087	-1,075	66,0	1,356	0,900	-0,456	66,4
PAC 23	Sim	18,538	19,476	0,938	105,1	8,456	6,391	-2,066	75,6	2,192	3,048	0,855	139,0
PAC 24	Sim	8,000	3,300	-4,700	41,3	2,080	1,784	-0,296	85,8	3,846	1,850	-1,996	48,1
PAC 25	Sim	8,957	4,241	-4,715	47,4	18,727	12,300	-6,427	65,7	0,478	0,345	-0,133	72,1

ANEXO D

Tabela 12 – Valores individuais da largura dos picos dos metabólitos para cada paciente e diferença percentual antes e após o contraste

Paciente	Realce	CO				CRE				NAA			
		Pré GD	Pós GD	Diferença	Percentual	Pré GD	Pós GD	Diferença	Percentual	Pré GD	Pós GD	Diferença	Percentual
PAC 1	Sim	4,8	3,9	-0,9	81,3	4,1	2,7	-1,4	65,9	6,1	3,1	-3,0	50,8
PAC 2	Sim	8,7	11,9	3,2	136,8	4,2	4,3	0,1	102,4	4,4	6,0	1,6	136,4
PAC 3	Sim	9,4	7,4	-2,0	78,7	6,8	5,0	-1,8	73,5	5,3	4,1	-1,2	77,4
PAC 4	Sim	4,1	4,3	0,2	104,9	2,9	3,5	0,6	120,7	4,3	6,0	1,7	139,5
PAC 5	Sim	3,9	4,9	1,0	125,6	5,9	6,8	0,9	115,3	7,8	5,9	-1,9	75,6
PAC 6	Sim	5,9	6,8	0,9	115,3	8,8	5,9	-2,9	67,0	7,8	5,9	-1,9	75,6
PAC 7	Sim	4,9	4,9	0,0	100,0	4,9	3,9	-1,0	79,6	10,7	4,9	-5,8	45,8
PAC 8	Sim	5,9	5,9	0,0	100,0	3,9	4,9	1,0	125,6	6,8	6,8	0,0	100,0
PAC 9	Sim	4,9	5,9	1,0	120,4	5,9	4,9	-1,0	83,1	4,9	3,9	-1,0	79,6
PAC 10	Sim	6,8	7,8	1,0	114,7	5,9	6,8	0,9	115,3	6,8	7,8	1,0	114,7
PAC 11	Sim	10,7	5,9	-4,8	55,1	3,9	7,8	3,9	200,0	8,8	7,8	-1,0	88,6
PAC 12	Sim	6,8	6,8	0,0	100,0	4,9	5,9	1,0	120,4	6,8	2,9	-3,9	42,6
PAC 13	Sim	8,8	6,8	-2,0	77,3	6,8	5,9	-0,9	86,8	7,8	6,8	-1,0	87,2
PAC 14	Sim	5,9	6,8	0,9	115,3	4,9	4,9	0,0	100,0	6,8	8,8	2,0	129,4
PAC 15	Sim	5,9	6,8	0,9	115,3	5,9	2,9	-3,0	49,2	6,8	4,9	-1,9	72,1
PAC 16	Sim	4,9	4,9	0,0	100,0	5,9	5,9	0,0	100,0	6,8	6,8	0,0	100,0
PAC 17	Sim	6,8	5,9	-0,9	86,8	3,9	7,8	3,9	200,0	7,8	6,8	-1,0	87,2
PAC 18	Sim	8,8	8,8	0,0	100,0	6,8	4,9	-1,9	72,1	4,9	5,9	1,0	120,4
PAC 19	Sim	4,9	3,9	-1,0	79,6	3,9	3,9	0,0	100,0	6,8	2,9	-3,9	42,6
PAC 20	Sim	4,9	6,8	1,9	138,8	3,9	6,8	2,9	174,4	4,9	3,9	-1,0	79,6
PAC 21	Sim	4,3	2,5	-1,8	58,1	4,3	4,4	0,1	102,3	3,3	3,5	0,2	106,1
PAC 22	Sim	5,9	5,9	0,0	100,0	5,9	3,9	-2,0	66,1	5,9	4,9	-1,0	83,1
PAC 23	Sim	3,9	4,9	1,0	125,6	5,9	6,8	0,9	115,3	7,8	5,9	-1,9	75,6
PAC 24	Sim	6,8	7,8	1,0	114,7	4,9	3,9	-1,0	79,6	5,9	4,9	-1,0	83,1
PAC 25	Sim	5,9	5,9	0,0	100,0	4,9	3,9	-1,0	79,6	5,9	3,9	-2,0	66,1

ANEXO E

Tabela 13 – Tipo histológico dos tumores por paciente

PACIENTE 1	GLIOBLASTOMA MULTIFORME
PACIENTE 2	GLIOBLASTOMA MULTIFORME
PACIENTE 3	GLIOBLASTOMA MULTIFORME
PACIENTE 4	OLIGODENDROGLIOMA ANAPLÁSICO
PACIENTE 5	MEDULOBLASTOMA
PACIENTE 6	ASTROCITOMA GRAU II
PACIENTE 7	GLIOBLASTOMA MULTIFORME
PACIENTE 8	GLIOBLASTOMA MULTIFORME
PACIENTE 9	MENINGEOMA
PACIENTE 10	MENINGEOMA
PACIENTE 11	GLIOBLASTOMA MULTIFORME
PACIENTE 12	GLIOBLASTOMA MULTIFORME
PACIENTE 13	ASTROCITOMA GRAU III
PACIENTE 14	METÁSTASE ADENOCARCINOMA
PACIENTE 15	MENINGEOMA
PACIENTE 16	METÁSTASE ADENOCARCINOMA
PACIENTE 17	GLIOBLASTOMA MULTIFORME
PACIENTE 18	GLIOBLASTOMA MULTIFORME
PACIENTE 19	MENINGEOMA
PACIENTE 20	GLIOBLASTOMA MULTIFORME
PACIENTE 21	MENINGEOMA
PACIENTE 22	METÁSTASE SARCOMA
PACIENTE 23	ASTROCITOMA PILOCÍTICO
PACIENTE 24	EPENDIMOMA
PACIENTE 25	GLIOBLASTOMA MULTIFORME

Referências

Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22:2865-72.

Bowen BC. Glial neoplasms without elevated choline-creatine ratios. *Am J Neuroradiol.*, 2003;24:782-4.

Burtscher IM, Holtas S. Proton magnetic resonance spectroscopy in brain tumours: clinical applications. *Neuroradiology.* 2001;43:345-52.

Burtscher IM, Skargerberg G, Geijer B, Englund E, Stahlberg F, Holtas S. Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: an evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:84-93.

Bussab WO, Morettin PA. *Estatística Básica*. São Paulo, Saraiva, 2002. 526p.

Castillo M, Kwok L, Mukherji SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol.* 1996;17:1-15.

- Cho Y, Choi G, Lee S, Kim J. H-MRS metabolic patterns for distinguishing meningiomas and other brain tumors. *Magn Reson Imaging*, 2003;21: 663-72.
- Conover WJ. *Practical nonparametric statistics*. New York: John Wiley & Sons; 1980.
- Drost DJ, Riddle WR, Clarke GD. Proton magnetic resonance spectroscopy in the brain: report of AAPM MR task group #9. *Med Phys*. 2002;29(9):2177-97.
- Fountas KN, Kapsalaki EZ, Vogel RL, Fezoulidis I, Robinson JS, Gotsis ED. Noninvasive histologic grading of solid astrocytomas using proton magnetic resonance spectroscopy. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2004;82:90-7.
- Galanaud D, Chinot O, Nicoli F, Confot-Gouny S, Fur YL, Barrié-Attarian M, Ranjeva JP, Fuentés S, Viout P, Figarella-Branger D, Cozzzone PJ. Use of proton magnetic resonance spectroscopy of the brain to differentiate gliomatosis cerebri from low-grade glioma. *J Neurosurg*. 2003;98:269-76.
- Govindaraju V, Young K, Maudsley A. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR Biomed*. 2000;13:129-53.
- Howe FA, Opstad KS. H MR spectroscopy of brain tumours and masses. *NMR Biomed*. 2003;16:123-31.
- Kwock L. Clinical proton magnetic resonance spectroscopy: basic principles. In: Mukherji SK. *Clinical application of magnetic resonance spectroscopy*. New York: Wiley-Liss; 1996. p.1-30.
- Law M. MR spectroscopy of brain tumors. *Top Magn Reson Imaging*. 2004;15(5):291-313.

Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, Knopp EA, Zagzag D. Glioma grading: sensitivity, specificity and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *Am J Neuroradiol*. 2003;24:1989-98.

Leclerc X, Huisman TAGM, Sorensen G. The potential of proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS) in the diagnosis and management of patients with brain tumors. *Curr Opin Oncol*. 2002;14:292-8.

Leite CC. *Malformações do desenvolvimento cortical: avaliação através da espectroscopia de prótons com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse* [tese livre-docência] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2003.

Lin AP, Ross BD. Short-echo time proton MR spectroscopy in the presence of gadolinium. *J. Comput Assist Tomogr*. 2001;25(5):705-12.

Londono A, Castillo M, Armao D, Kwock L, Suzuki K. Unusual MR spectroscopy imaging pattern of an astrocytoma: lack of elevated choline and high *myo*-inositol and glycine levels. *Am J Neuroradiol*. 2003;24:942-5.

Lukas L, Devos A, Suykens JAK, Vanhamme L, Howe FA, Majós C, Moreno-Torres A, Van Der Graaf M, Tate AR, Arús C, Van Huffel S. Brain tumor classification based on long echo proton MRS signals. *Artif Intell Med*. 2004;31:73-89.

Maheshwari S, Fatterpekar GM, Castillo M, Mukherji SK. Proton MR spectroscopy of the brain. *Semin Ultrasound CT MRI*. 2000;21(6):434-51.

Majós C, Alonso J, Aguilera C, Serrallonga, M, Pérez-Martín J, Acebes JJ, Arús C, Gili J. Proton magnetic spectroscopy (H-MRS) of human brain tumors: assessment of differences between tumour types and it's applicability in brain tumour categorization. *Eur. Radiol.* 2003;13;582-591.

Mckinney PA. Brain tumours: incidence, survival, and aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2004;75(suppl II):ii12-ii17.

McKnight TR. Proton magnetic resonance spectroscopy evaluation of brain tumor metabolism. *Sem Oncol.* 2004;31:605-17.

Meyerand ME, Pipas JM, Mamourian A, Tosteson TD, Dunn JF. Classification of biopsy-confirmed brain tumors using single-voxel MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol.* 1999;20:117-23.

Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, Marquadt G, Lanfermann H, Pilatus U, Zanella FE. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology.* 2002;44:371-81.

Mukherji SK. *Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy.* New York: Wiley-Liss; 1996.

Murphy PS, Dzik-Jurasz ASK, Leach MO, Rowland IJ. The effect of Gd-DTPA on T1-weighted choline signal in human brain tumours. *Magn Reson Imaging.* 2002a;20:127-30.

Murphy M, Loosemore A, Clifton AG, Howe FA, Tate SAC, Wilkins PR, Griffiths JR, Bell BA. The contribution of proton magnetic resonance spectroscopy (HMRS) to clinical brain tumour diagnosis. *Br J Neurosurg.* 2002;16(4):329-34.

Murphy PS, Leach MO, Rowland IJ. The effects of paramagnetic contrast agents on metabolite protons in aqueous solution. *Phys Med Biol*. 2002b;47:53-9.

Murphy PS, Leach MO, Rowland IJ. Signal modulation in H magnetic resonance spectroscopy using contrast agents: proton relaxivities of choline, creatine, and N-acetylaspartate. *Mag Reson Med*, 1999(42):1155-8.

Nafe R, Herminghaus S, Raab P, Wagner S, Pilatus U. Preoperative proton-MR spectroscopy of gliomas – correlation with quantitative nuclear morphology in surgical specimen. *J Neurooncol*. 2003;63:233-45.

Nelson SJ. Multivoxel magnetic resonance spectroscopy of brain tumors. *Mol Cancer Ther*. 2003;2:497-507.

Pirzkall A, McKnight TR, Graves EE, Carol MP, Sneed PK, Wara WW, Nelson SJ, Verhey LJ, Larson DA. MR-spectroscopy guided target delineation for high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:915-28.

Rand SD, Prost R, Haughton V, Mark L, Strainer J, Johansen J, Kim TA, Chetty VK, Mueller W, Meyer G, Krouwer H. Accuracy of single-voxel proton MR spectroscopy in distinguishing neoplastic from nonneoplastic brain lesions. *Am J Neuroradiol*. 1997;18:1695-704.

Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. *Patologia estrutural e funcional*. Rio de Janeiro: Guanabara; 1986. p.1341.

Rock JP, Hearshen D, Scarpace L, Croteau D, Gutierrez J, Fisher JL, Rosenblum ML, Mikkelsen T. Correlations between magnetic resonance spectroscopy and image-guided histopathology, with special attention to radiation necrosis. *Neurosurgery*. 2002;51:912-20.

Saraf-Lavi E, Bowen BC, Pattany M, Sklar EML, Murdoch JB, Petito CK. Proton MR spectroscopy of gliomatosis cerebri: case report of elevated myoinositol with normal choline levels. *Am J Neuroradiol.* 2003;24:946-51.

Sherwood PR, Stommel M, Murman DL, Given CW, Given BA. Primary malignant brain tumor incidence and medicaid enrollment. *Neurology,* 2004;62:1788-93.

Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, Yoshimoto T. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:659-65.

Siegel S. *Estatística não-paramétrica (para as ciências do comportamento)*. São Paulo: McGraw-Hill; 1975.

Sijens PE, Van Den Bent MJ, Nowak PJCM, Van Dijk P, Oudkerk M. H chemical shift imaging reveals loss of brain tumor choline signal after administration of Gd-contrast. *NRM.* 1997;37:222-5.

Sijens PE, Oudkerk M, Van Dijk P, Levendag PC, Vecht CJ H MR spectroscopy monitoring of changes in choline peak area and line shape after Gd-contrast administration. *Magn Reson Imaging.* 1998;16(10):1273-1280.

Smith JK, Kwock L, Castillo M. Effects of contrast material on single-volume proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:1084-9.

Tong Z, Yamaki T, Harada K, Houkin K. In vivo quantification of the metabolites in normal brain and brain tumors by proton MR spectroscopy using water as an internal standard. *Magn Reson Imaging.* 2004;22:735-42.