Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nagae, Lídia Mayumi

Imagem por tensores de difusão em crianças com leucomalácia periventricular /
Lídia Mayumi Nagae. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Radiologia.

Área de concentração: Radiologia.

Orientador: Leandro Tavares Lucato.

Descritores: 1.Paralisia cerebral 2.Leucomalácia periventricular 3.Imagem por
tensores de difusão 4.Imagem por ressonância magnética 5.Criança

USP/FM/SBD-193/09

LÍDIA MAYUMI NAGAE

**Imagem por tensores de difusão em crianças com
leucomalácia periventricular**

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

Área de concentração: Radiologia

Orientador: Dr. Leandro Tavares Lucato

São Paulo

2009

Dedicatória

Aos meus pais, **Hiroca Nagae** e **Massaru Nagae**, que me privilegiaram com seus ensinamentos pelos seus próprios exemplos de vida.

Agradecimientos

Ao meu orientador, Dr. Leandro Tavares Lucato, pela oportunidade do privilégio de me tornar sua orientanda, pelos ensinamentos, pelas discussões e pelo prazer de compartilhar de sua companhia e de suas ideias.

Aos Profs. Drs. Claudia da Costa Leite, Edson Amaro Júnior e Giovanni Guido Cerri, pela oportunidade do doutoramento e da experiência no departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Aos Drs. Alexander Hoon, Elaine Stashinko e Susumu Mori da Universidade Johns Hopkins, pela oportunidade de trabalhar em seus projetos e por compartilhar dos dados para a tese. Às biomédicas Terri Brawner, Kathlen Kahl e à enfermeira Carolyn Gillen pelos cuidados com os pacientes do projeto.

À Miriam Tsunemi, pela avaliação de parte da estatística.

Ao Prof. Dr. Peter van Zijl da Universidade Johns Hopkins, pela oportunidade do fellowship no Instituto Kennedy Krieger, que me proporcionou grandes oportunidades profissionais, pelo apoio e incentivo ao meu trabalho não somente no período em que estive sob sua supervisão mas que vem se estendendo até hoje, pela grande amizade e respeito mútuos.

Ao Dr. Nélcio de Garcia Barros e ao Prof. Dr. Luiz Alberto Bacheschi, pela inspiração que me fez escolher a neurorradiologia como especialidade. A paixão pela especialidade, sua disponibilidade e prazer ao compartilhar seus conhecimentos, além da afabilidade de suas personalidades, seu pioneirismo e destaque na comunidade médica certamente inspiraram e influenciaram muitos dos neurorradiologistas de diversas gerações.

À Profa. Dra. Maria Joaquina Marques Dias e ao Prof. Dr. Aron Diamant pelos importantes ensinamentos em Neurologia Infantil e pela inspiração no cuidado ao paciente, suas famílias e à dedicação ao ensino.

Ao Prof. Dr. Fernando Kok, responsável pela oportunidade de estágio no exterior e à sua amizade.

Aos meus colegas do Hospital Albert Einstein e do Centro de Diagnósticos Brasil, pelo suporte e amizade. Sem vocês, não poderia ter concluído as diferentes etapas da pós-graduação.

Aos Drs. Marcelo de Gusmão Funari e Carlos Henrique Longo pelo incentivo e pela possibilidade de conciliar o meu trabalho na prática clínica à pós-graduação.

Aos Drs. Marcia Carmignani, Benjamim Wolf Handfas e João Radvany que sempre me incentivaram tanto na vida acadêmica quanto na prática privada com ótimas discussões, por seu apoio e sua amizade.

Aos meus amigos Luciano Amado, Gilberto Szarf e Arthur Werner Poetscher, pela amizade e suporte durante minha estadia em Baltimore, EUA.

Aos meus queridos amigos Akemi Osawa, Cristina H. Yamashiba, Cristina Fukushima, Eduardo Carneiro Lima, Lisa Suzuki, Marcelo de Maria Félix e Tatiana Tamiso Félix, pelo apoio e amizade sinceros tanto nos momentos de lazer como de trabalho.

À Dra. Adélia Maria de Miranda Henriques Sousa, querida amiga desde os tempos de residência de Neurologia Infantil, com quem divido todos os momentos de minha vida com apoio, amizade, carinho e amor.

À minha família, pelo amor e suporte incondicionais. Aos meus irmãos, meus eternos melhores amigos, Eliana Fumi Nagae Sekiya, Sirley Rumi Nagae, Moacir Mamoru Nagae e meus adorados cunhados, Denise Marconi Salgado, Marcos Yuji Sekiya e João Carlos Lacerda, meus agradecimentos pela compreensão, pela confiança, incentivo e carinho. Aos meus sobrinhos, Bianca Yukari Sekiya, Mariana Yumi Marconi Nagae, Tiago Satoci Sekiya e Felipe Satoru Marconi Nagae, minhas grandes paixões, que me inspiram a sempre acreditar num mundo melhor, despertando os melhores sentimentos e a eterna criança dentro de mim. Aos meus pais, Hiroca Nagae e Massaru Nagae, que me ensinaram, por meio de seus exemplos, o valor do trabalho honesto, dedicação, respeito ao próximo, generosidade e amizade sincera.

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 Fazanelli Crestana, Marinalve de Souza Aragão, Sulley Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a edição. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

Sumário

	página
Lista de abreviaturas	xii
Lista de símbolos	xiv
Lista de figuras	xv
Resumo.....	xvii
<i>Summary</i>	xix
1 Introdução	1
2 Objetivos	4
3 Revisão da literatura.....	6
4 Casuística e Métodos	26
4.1 Desenho do estudo	27
4.2 Casuística	27
4.3 Ressonância Magnética.....	30
5 Resultados	48
6 Discussão	63
7 Conclusões	73
8 Referências.....	75
9 Anexos	89

Listas

LISTA DE ABREVIATURAS

AF	anisotropia fracionada
AIR	<i>automated imaging registration</i>
BACI	braço anterior da cápsula interna
BPCI	braço posterior da cápsula interna
CA	comissura anterior
CAD	coeficientes aparentes de difusão
CC	corpo caloso
CE	cápsula externa
CGI	cíngulo inferior
CGS	cíngulo superior
CRS	coroa radiada superior
DPCS	decussação dos pedúnculos cerebelares superiores
FACT	<i>fiber assignment continuous tracking</i>
FFOI/FLI	fascículos fronto-occipital inferior/longitudinal inferior
FFOS/RTA	fascículo fronto-occipital superior/radiação talâmica anterior
FLAIR	<i>fluid-attenuated inversion recovery</i>
FLS	fascículo longitudinal superior
FXI	fórnix inferior
FXS	fórnix superior
LMP	leucomalácia periventricular
MPRAGE	<i>3D-magnetization-prepared rapid acquisition</i>
PC	paralisia cerebral
PCe	pedúnculo cerebral
PCI	pedúnculo cerebelar inferior
PCM	pedúnculo cerebelar médio
PCS	pedúnculo cerebelar superior
PRLCI	porção retrolenticular da cápsula interna
RM	ressonância magnética
RTP	radiação talâmica posterior
SENSE	<i>SENSitivity Encoding</i>
SNC	sistema nervoso central
TAL	tálamos

TAP	<i>tapetum</i>
TCP/TCS	trato córtico-pontino/córtico-espinhal
TD	tensores de difusão
TE	tempo de eco
TI	tempo de inversão
TR	tempo de repetição
TSA	trato sensorial ascendente
UNC/FLI	fascículos uncinado/longitudinal inferior
UNC/FOI	fascículos uncinado/fronto occipital inferior

LISTA DE SÍMBOLOS

mg/kg	miligrama/kilograma
mm ³	milímetro cúbico
ms	milissegundos
mT/m	miliTesla/metro
mT/m/s	miliTesla/metro/segundo
Na ⁺ /K ⁺	sódio/potássio
s/mm ²	segundos/milímetro quadrado
λ_1	<i>eigenvector1</i>
λ_2	<i>eigenvector2</i>
λ_3	<i>eigenvector3</i>
υ_1	<i>eigenvalue1</i>
υ_2	<i>eigenvalue2</i>
υ_3	<i>eigenvalue3</i>

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1- Ilustração descritiva da sequência de pulso de difusão	14
Figura 2- Imagem no plano axial da sequência de difusão	15
Figura 3A- Imagem no plano axial da sequência de difusão	16
Figura 3B- Imagem no plano axial do mapa CAD	16
Figura 4A - Representação de matriz 3 x 3	20
Figura 4B - Representação gráfica de um elipsoide no espaço	20
Figura 5- Imagens representativas das estruturas da substância branca e descrição de sua identificação	36
Figura 6- Imagens representativas das estruturas da substância branca e descrição de sua identificação	37
Figura 7- Imagens representativas das estruturas da substância branca e descrição de sua identificação	38
Figura 8- Imagens representativas das estruturas da substância branca e descrição de sua identificação	39
Figura 9- Imagens representativas das estruturas da substância branca e descrição de sua identificação	40
Figura 10- Imagens representativas das estruturas da substância branca e descrição de sua identificação	41
Figura 11- Linhas de referência para localização multiplanar nas figuras 5-10	42

Figura 12 A-	Histogramas de freqüências de escores em tratos predominantemente motores	54
Figura 12 B-	Histogramas de freqüências de escores em tratos predominantemente sensoriais	54
Figura 12 C-	Histogramas de freqüências de escores em fibras de associação e comissurais	54
Figura 13-	Ilustração com imagens representativas dos diferentes escores obtidos	56
Figura 14-	Ilustração com imagens representativas dos diferentes escores obtidos	57
Figura 15-	Gráfico demonstrando a distribuição de escores na população estudada.....	58
Figura 16-	Tratografias ilustrando tratos motores e sensitivos em um controle e dois pacientes	60

Resumo

Nagae LM. *Imagem por tensores de difusão em crianças com leucomalácia periventricular* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 103p.

A avaliação através de imagem por ressonância magnética (RM) com utilização de sequências convencionais demonstra evidência de lesões destrutivas ou malformativas do sistema nervoso central em 70-90% das crianças com paralisia cerebral (PC), embora sua capacidade para identificação de tratos específicos da substância branca seja limitada. A grande variabilidade das lesões da substância branca na PC, já demonstrada por estudos *post-mortem*, é tida como uma das razões pelas quais as respostas a tratamento se mostrem tão variadas. Nossa hipótese é de que a técnica de imagem por tensores de difusão (TD) seja uma técnica apropriada para caracterização *in vivo* de lesões em tratos específicos da substância branca em crianças com PC associada à leucomalácia periventricular (LMP). Neste estudo, 24 crianças com PC associada à LMP e 35 controles normais foram avaliados pela técnica. Foram estabelecidos critérios para identificação de 26 tratos da substância branca com base nos mapas de cores bidimensionais gerados utilizando-se TD. Um sistema de escore qualitativo foi criado, com base na inspeção visual dos tratos em comparação com controles pareados por idade, para graduar a gravidade das anormalidades, sendo aplicado para cada trato da substância branca estudado. Foi encontrada uma grande variabilidade do padrão de lesões da substância branca nos pacientes com LMP, com as lesões mais frequentes ocorrendo na porção retrolenticular da cápsula interna, radiação talâmica posterior, coroa radiada e fibras comissurais. A técnica de TD se mostrou adequada para a avaliação *in vivo* de lesões em tratos específicos da substância branca em pacientes com LMP e, portanto, uma potencial ferramenta diagnóstica valiosa. A avaliação de tratos específicos em pacientes com LMP revelou um conjunto de tratos altamente suscetíveis na LMP, informação relevante que pode ser potencialmente utilizada para condução de opções de tratamento no futuro.

Descritores: paralisia cerebral, leucomalácia periventricular, imagem por tensores de difusão, imagem por ressonância magnética, criança.

Summary

Nagae LM. *Diffusion tensor imaging in children with periventricular leukomalacia*. [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2009. 103p.

Conventional magnetic resonance (MR) imaging shows evidence of brain injury and/or maldevelopment in 70-90% of children with cerebral palsy (CP), though its capability to identify specific white matter tract injury is limited. The great variability of white matter lesions in CP already demonstrated by *post-mortem* studies is thought to be one of the reasons why response to treatment is so variable. Our hypothesis is that diffusion tensor imaging (DTI) is a suitable technique to provide *in vivo* characterization of specific white matter tract lesions in children with CP associated with periventricular leukomalacia (PVL). In this study, 24 children with CP associated with PVL and 35 healthy controls were evaluated with DTI. Criteria for identification of 26 white matter tracts on the basis of 2D DTI color-coded maps were established, and a qualitative scoring system, based on visual inspection of the tracts in comparison with age-matched controls, was used to grade the severity of abnormalities for each white matter tract evaluated. There was marked variability in white matter injury pattern in patients with PVL, with the most frequent injury to the retrolenticular part of the internal capsule, posterior thalamic radiation, superior corona radiata, and commissural fibers. DTI is a suitable technique for *in vivo* assessment of specific white matter lesions in patients with PVL and, thus, a potentially valuable diagnostic tool. Tract-specific evaluation revealed a family of tracts that are highly susceptible in PVL, important information that can potentially be used to tailor treatment options in the future.

Descriptors: cerebral palsy, periventricular leukomalacia, diffusion tensor imaging, magnetic resonance imaging, child

1 Introdução

O termo paralisia cerebral define distúrbio motor não progressivo, porém não imutável, atribuível a lesão precoce no cérebro em desenvolvimento, que inclui etiologias pré, peri e pós-natais ^[1, 2].

Leucomalácia periventricular (LMP), um dos possíveis substratos da paralisia cerebral, refere-se à lesão cerebral mais comum dos recém-nascidos prematuros, relacionada à suscetibilidade da substância branca periventricular a processos destrutivos focais isquêmicos e/ou inflamatórios / infecciosos que ocorrem entre 24 e 34 semanas de gestação ^[3].

Dados de anatomia patológica na LMP revelam necrose coagulativa da substância branca periventricular com lesão glial difusa ou lesões focais que podem cavar ^[4-6].

As técnicas de imagem por ressonância magnética (RM) estabeleceram-se como modalidades de escolha para o diagnóstico e seguimento destes pacientes ^[7-12]. Achados típicos demonstram dilatação ventricular e perda de volume da substância branca, frequentemente associada a hipersinal nas sequências ponderadas em T2 e FLAIR (do inglês: *fluid-attenuated inversion-recovery*) e, mais raramente, à presença de cistos ^[12]. No entanto, lesões de tratos específicos da substância branca são de difícil avaliação em estudo de RM convencional.

Uma relativa inovação no campo da RM consiste na técnica de imagem por tensores de difusão (TD). A técnica TD tem sido estudada no cérebro normal em

desenvolvimento ^[13-15] e tem demonstrado melhorar a detecção de lesões nos primeiros anos de vida ^[16-18], além de permitir melhor entendimento da patogênese e tratamento em uma série de distúrbios neurológicos por oferecer a visualização de tratos específicos da substância branca ^[19-24].

Apesar da lesão do trato córtico-espinhal ser classicamente tida como a mais prevalente na doença, sendo o maior determinante do distúrbio motor em crianças com LMP, um estudo piloto recentemente demonstrou que as vias sensoriais, incluindo a radiação talâmica posterior, podem ser afetadas isoladamente ou em conjunto ^[25], indicando maior complexidade do envolvimento da substância branca na LMP ^[26, 27].

No intuito de elucidar a possível diversidade do envolvimento de lesões da substância branca na LMP, foram primeiramente estabelecidos critérios para identificação de 26 tratos/estruturas da substância branca utilizando-se a técnica de TD. Estes critérios foram aplicados a uma amostra de 24 crianças com PC associada à LMP; bem como a um grupo de 35 controles, pareados por idade. Além da identificação dos tratos, um sistema de escore qualitativo, baseado em inspeção visual dos tratos da substância branca, foi empregado para descrever o estado dos mesmos, tentando mensurar de alguma forma lesões porventura existentes.

2 Objetivos

Os objetivos deste estudo visam, portanto:

1. Estabelecer critérios para a identificação de tratos/estruturas da substância branca através da técnica de imagem por tensores de difusão (TD), com atenção aos reparos anatômicos utilizados;
2. Estabelecer critérios para um escore qualitativo, baseado na inspeção visual dos tratos/estruturas da substância branca, visando a avaliação da normalidade destes tratos;
3. Aplicação desta metodologia na avaliação de uma amostra de 24 crianças com PC associada à LMP bem como a um grupo de 35 controles, pareados por idade.

3 Revisão da Literatura

3.1 ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS DA LEUCOMALÁCIA PERIVENTRICULAR

A literatura referente à paralisia cerebral é bastante extensa, incluindo trabalhos de valor histórico, discussões clínicas instigantes, com constantes tentativas de melhora de sua classificação clínica, bem como a incorporação de avanços tecnológicos aplicados à síndrome, não cabendo aqui uma revisão propriamente dita. Esta seção restringe-se a algumas definições para melhor entendimento da patologia no contexto apresentado.

O termo paralisia cerebral, inicialmente cunhado por Little em 1861 ^[28], inclui múltiplas etiologias que culminam com dano ao sistema nervoso em desenvolvimento, seja direta ou indiretamente, levando a distúrbio do movimento e postura que traga limitação de atividade, não progressivo por definição, porém não imutável, com aparecimento precoce nos primeiros anos de vida devido a doença cerebral não-progressiva ^[28, 29]. Muitas vezes, o quadro associa-se a alterações oftalmológicas, deficiência auditiva, deficiência mental, déficits de aprendizado, distúrbios de comportamento e/ou distúrbios epileptiformes ^{[12], [28]}.

O termo paralisia cerebral, portanto, inclui múltiplas etiologias, com lesões pré, peri e pós-natais; fatores maternos, placentários, fetais, genéticos, infecciosos e vasculares.

A neuropatologia envolvida na paralisia cerebral distingue diferentes tipos de lesões que, por vezes, podem co-existir: lesão da substância branca, conhecida como leucomalácia periventricular; hemorragia da matriz germinativa com extensão intraventricular; e lesões do córtex, núcleos da base e tálamos ^[30]. O acometimento preferencial de algumas destas estruturas está relacionado à vulnerabilidade do cérebro imaturo ^[31].

Nas lesões hipóxico-isquêmicas, comumente envolvidas na gênese da paralisia cerebral, a localização preferencial das lesões cerebrais nos recém-nascidos varia segundo a idade gestacional e a gravidade e/ou duração da agressão inicial. Quando submetidos a hipotensão leve a moderada, prematuros apresentam maior vulnerabilidade da substância branca periventricular, enquanto que recém-nascidos a termo e lactentes apresentam lesões nos territórios parassagitais de fronteira vascular. Por outro lado, os quadros de hipotensão grave levam a lesões talâmicas, nos núcleos da base e tronco cerebral em prematuros, envolvendo também o verme cerebelar e córtex perirrolândico em recém-nascidos a termo e acometendo preferencialmente os núcleos da base e córtex de forma mais difusa em lactentes ^[32]. A maior vulnerabilidade se dá, portanto, em áreas com maiores taxas metabólicas.

A leucomalácia periventricular (LMP) refere-se à lesão difusa da substância branca profunda, acompanhada ou não de áreas focais de necrose ^[30], frequentemente relacionada a fatores de risco, tais como a prematuridade e mecanismos hipóxico-isquêmicos. Há proliferação de microglia e astrogliose, bem como lesão de precursores dos oligodendrócitos, responsáveis pela mielinização, com consequente

hipomielinização ^[30]. Alterações associadas incluem redução no volume da substância cinzenta cortical, da profunda, e lesões da fossa posterior ^[7, 30, 33].

Diversos fatores associados vêm sendo estudados, como o papel dos radicais livres sobre oligodendrócitos pré-mielinizantes, os mecanismos do sistema glutamatérgico e ação de citocinas relacionadas a infecções materno-fetais (corioamnionites) ^[2, 30].

3.2 RM CONVENCIONAL NA LEUCOMALÁCIA PERIVENTRICULAR

Os estudos por RM convencional podem demonstrar alterações das mais variadas em casos de PC, muitas vezes elucidando sua etiologia, além de proporcionar elementos para especulação acerca da fisiopatologia.

Um recente estudo prospectivo de investigação por RM convencional de crianças com diagnóstico de PC ao longo de 24 meses consecutivos na Austrália ^[34] revelou quadro de imagem compatível com leucomalácia periventricular em 31% dos casos; lesões focais isquêmicas ou hemorrágicas em 16%; encefalopatia difusa em 14% e malformações cerebrais em 12% dos casos. Patologia dupla foi caracterizada em 3% dos casos. As alterações evidenciadas pelos estudos de imagem foram vistas em maior frequência em casos de hemiplegias espásticas (92%) e em quadriplegias espásticas (84%). Os tipos de paralisia cerebral com menor incidência de achados

nos exames de imagem ocorreram em alterações motoras não-espásticas (72%) e diplegias espásticas (52%).

Os achados de imagem em casos de prematuridade podem ser agrupados sob o termo “lesões da substância branca da prematuridade”, incluindo leucomalácia periventricular e hemorragia periventricular que, num recente estudo multicêntrico europeu^[35] reunindo oito centros para avaliação de correlação clínico-radiológica em PC, apresentou incidência caracterizada por RM em 71,3% das crianças com diplegia; em 34,1% com hemiplegia e 35,1% com quadriplegia.

Os achados típicos de leucomalácia periventricular^[32] que, embora não exclusivos da prematuridade, são bastante característicos desta faixa etária, podem se manifestar com lesões cavitadas e não cavitadas. As primeiras tem se tornado cada vez menos frequentes. Nestes casos, as pequenas lesões necróticas assumem hipossinal em T1, denotando conteúdo liquórico ou próximo a este, geralmente circundadas ou adjacentes a áreas de gliose/astrogliose reativas caracterizadas por hipersinal em T2 e FLAIR; e que podem apresentar ainda associadamente hiper ou hipossinal em T1. Pequenos focos de hipersinal em T1 admitem diagnóstico diferencial com produtos hemorrágicos ou cálcicos associados, mas que geralmente apresentam marcado hipossinal nas sequências mais sensíveis a fenômenos de suscetibilidade magnética (T2* ou gradiente-eco). Tais áreas císticas ou necróticas podem evoluir com retração, não mais sendo identificadas na evolução.

Neste quadro de lesão da substância branca não cavitada, observa-se sua escassez geralmente acompanhada por alteração de sinal (prolongamento dos tempos

de relaxamento T1 e T2 levando a hipossinal em T1 e hipersinal em T2). Quanto mais grave a lesão, maior sua extensão, maior a escassez da substância branca, acompanhada por alargamento dos espaços liquóricos profundos que se manifesta principalmente por dilatação ventricular e irregularidades de suas paredes.

A gravidade/extensão das lesões caracterizadas por imagem correlaciona-se com a gravidade clínica dos pacientes ^[36] em relação ao grau de alargamento ventricular, à extensão da alteração de substância branca (se há envolvimento da substância branca mais profunda de forma focal ou difusa), lesões dos núcleos da base/tálamos e lesões corticais.

3.3 SEQUÊNCIA DE DIFUSÃO POR RM – BREVE HISTÓRICO E PRINCÍPIOS DE OBTENÇÃO

3.3.1 Breve histórico

A sequência de difusão foi descrita por Stejskal e Tanner em 1965, porém seu primeiro relato de aquisição *in vivo*, em voluntário humano, foi feito por Le Bihan *et al.* em 1986 ^[37].

Moseley *et al.*, em 1990, demonstraram as alterações de sinal observadas precocemente no cérebro de gatos na sequência de difusão em experimentos com oclusão da artéria carótida ^[38], alteração esta evidenciada em minutos, antes da alteração de sinal caracterizada nas sequências convencionais de RM.

Em 1992, Warach *et al.* demonstraram a utilização da sequência de difusão para o diagnóstico precoce de isquemia cerebral em humanos ^[39], o que levou à sua ampla implementação na prática clínica, estimulados pela possibilidade de intervenção com trombolíticos. Tal implementação rapidamente estendeu-se a todos os exames de RM, mesmo na ausência de suspeita de isquemia aguda, uma vez que tal sequência é bastante curta (leva menos de um minuto para sua aquisição) e pode trazer informações valiosas permitindo especular sobre o microambiente tecidual.

Em 1994, van Gelderen *et al.* sugeriram a introdução da técnica de TD para melhor avaliar alterações isquêmicas ^[40]

Makris *et al.*, em 1997 sugeriram a utilização de cores combinando dados de anisotropia e orientação da difusão, criando os mapas codificados por cores ^[41].

Em 1999, Mori *et al.* desenvolveram o primeiro algoritmo para a tratografia ^[42].

Para maiores detalhes em relação às principais publicações de destaque na breve história das sequências de difusão e TD, ver van Zijl *et al.* ^[43].

3.3.2 Princípios de obtenção

As moléculas de água apresentam a propriedade de difusão no meio ambiente, fenômeno este aleatório e influenciado, dentre outros fatores, pela temperatura. Tal propriedade é conhecida como movimento browniano da água, e ocorre também nos tecidos vivos, como no sistema nervoso central (SNC) ^[44].

A difusão da água pode ser classificada como isotrópica, quando a movimentação das moléculas ocorre de maneira homogênea qualquer que seja a direção do movimento analisado, sem uma direção preferencial de deslocamento ^[45]. A melhor representação gráfica do fenômeno de difusão isotrópica corresponde a uma esfera, já que a movimentação se faz, a partir de um ponto central, a todas as direções circunjacentes no espaço ao mesmo tempo. O melhor modelo desta situação no SNC é representado pelo líquido, onde existe grande liberdade para a movimentação das moléculas de água, sem quaisquer obstáculos significativos associados.

A presença de obstáculos que restrinjam a movimentação da água em qualquer direção determina uma dificuldade de movimentação, que é maior na direção perpendicular a estas estruturas. Por conseguinte, a água apresenta uma movimentação não mais homogênea, porém preferencial na direção paralela aos obstáculos em questão, ou seja, ao longo destas estruturas. Este tipo de difusão é classificado como anisotrópico. A melhor representação de sua trajetória no espaço ao longo do tempo se faz por um elipsoide, com um eixo principal de difusão que representa a orientação preferencial do movimento. No SNC, os axônios, as paredes das membranas celulares e a mielinização causam variados graus de anisotropia, em especial na substância branca.

Dentro das variadas modalidades de RM, os parâmetros técnicos podem ser modulados de modo a se evidenciar o fenômeno de difusão das moléculas de água no SNC. Em 1965, Stejskal e Tanner descreveram a sequência de ressonância magnética que permitiria tal feito. Constitui-se de uma sequência spin-eco na qual são aplicados

dois gradientes. Ao se aplicar o primeiro gradiente, pela interação entre os *spins*, estes ficam fora de fase. Ao se aplicar um outro gradiente de mesma amplitude e duração, porém com orientação inversa, ocorre recuperação de todos os *spins*, exceto daqueles que apresentaram movimentação durante o tempo entre a aplicação dos dois gradientes (Figura 1).

Figura 1 - Após um pulso de radiofrequência de 90°, aplica-se um gradiente que promove defasagem dos *spins* de acordo com a intensidade de seu gradiente, levando-os a ficar “fora de fase”. Após um gradiente de mesma amplitude, porém com intensidade contrária ser aplicado, os *spins* que não apresentaram movimentação ao longo deste tempo (primeira fileira) recuperarão seu estado anterior “em fase”, enquanto que os *spins* que tiverem apresentado movimentação neste intervalo de tempo (segunda fileira), não recuperarão a fase. Modificado de Dr. Susumu Mori, Johns Hopkins University, com permissão.

Desta forma, ocorre perda de sinal onde há difusão mais livre das moléculas de água, como pode ser observado no líquido (Figura 2).

Figura 2 - Corte axial ilustrativo de uma sequência de difusão

Normalmente as macromoléculas, mielina, axônios e membranas celulares apresentam-se como obstáculos para a difusão aleatória das moléculas de água no meio. Em algumas condições patológicas, há perda da liberdade de difusão da água, fenômeno denominado de restrição à difusão, que é expresso por aumento da intensidade de sinal na sequência de difusão (Figura 3A).

A sequência de difusão inclui em sua formulação, inerentemente, certa ponderação em T2, o que pode eventualmente determinar que lesões com alto sinal em T2 possam se apresentar nas imagens de difusão com hipersinal, sem representar realmente restrição à movimentação das moléculas de água. A fim de que este efeito seja expurgado da imagem, recorre-se a um processamento logarítmico denominado

mapa de coeficientes aparentes de difusão (CAD). No mapa de CAD, as áreas de restrição à difusão se apresentam com hipossinal (Figura 3B); quando a área com hipersinal na difusão também apresentar hipersinal no mapa de CAD, tem-se o efeito T2 (*T2-shine through*), que não representa real restrição à movimentação da água ^[46].

Figura 3 - **A:** Corte axial pesado em difusão demonstra hipersinal no corpo estriado direito. **B:** O mapa CAD demonstra queda do sinal nesta região, caracterizando restrição à difusão neste quadro de infarto recente. Cortesia do Dr. Marco da Cunha Pinho.

O processamento matemático que gera o mapa de CAD permite realizar medidas da constante de difusão, o que torna a técnica quantitativa. No entanto, a medida da constante de difusão e a intensidade de sinal nas diferentes sequências dependem da direção em que é feita tal medida ^[45], uma vez que a área de restrição à difusão apresenta uma direção preferencial no espaço. Para que se tenha uma maior chance de não negligenciar esta área, o preconizado para a sequência de difusão é obter estas medidas pelo menos nos três planos ortogonais (x, y e z).

3.4 APLICAÇÕES CLÍNICAS DA TÉCNICA DE IMAGEM DE DIFUSÃO

A aplicação clínica mais imediata da sequência de difusão se deu no diagnóstico precoce de infarto cerebral, com alterações isquêmicas demonstradas nos primeiros minutos após a oclusão arterial em gatos ^[38] e, na prática clínica, na primeira hora de instalação do quadro deficitário, de forma mais precoce do que as sequências com base nas propriedades de tempo de relaxamento T2 (FLAIR e T2), até então as mais sensíveis disponíveis, podem demonstrar. Não somente a precocidade do diagnóstico foi conquistada, como sua acurácia e a possibilidade de se definir a idade de determinada lesão em meio a várias outras, podendo-se identificar qual a lesão aguda ^[39].

Na fase aguda, isto é, nos primeiros cinco dias, há hipersinal na sequência de difusão e hipossinal no mapa de CAD. Entre 7 a 10 dias, o hipossinal no mapa de CAD começa a desaparecer, período este denominado de pseudonormalização do mapa de CAD; na fase crônica, há hipersinal tanto na sequência de difusão quanto no mapa de CAD, pela predominância do efeito T2 (já discutido anteriormente) ^[46, 47].

A sequência de difusão, como já comentado, - de fácil implementação na prática clínica por sua rapidez, com tempo de aquisição menor do que um minuto - encontrou grande aceitação com a incorporação, recentemente, de uma postura mais agressiva e atuante do neurologista frente ao infarto cerebral agudo com a possibilidade de intervenção com trombolíticos ^[48]. O diagnóstico de infarto cerebral pela técnica de difusão tornou-se muito mais conspícuo do que pela tomografia

computadorizada; a RM tem ainda a possibilidade de excluir outras causas de déficits súbitos de maneira mais completa do que a TC; inclusive a possibilidade de exclusão de sangramentos pela RM ganhou confiabilidade ^[49].

Justamente pelo curto tempo de aquisição e por constituir outra modalidade de avaliação do cérebro, com base em uma propriedade física diferente dos tempos de relaxamento T1 e T2, a sequência de difusão foi adotada em todos os protocolos de rotina e vem contribuindo no diagnóstico precoce de infarto cerebral e no diagnóstico diferencial de muitas doenças ^[50]. A sequência de difusão oferece a possibilidade de se ter acesso à informação microscópica ^[51], permitindo inferir as condições da citoarquitetura local e possibilitando especular sobre o estado de neurônios, axônios e mielina de diversos tratos da substância branca pelo comportamento da difusão das moléculas de água neste meio.

Uma alteração do padrão esperado de difusão retrata precocemente um distúrbio deste meio microscópico. O infarto agudo, com falência da bomba Na^+/K^+ da membrana celular leva ao influxo de água para o meio intracelular e inchaço das células, reduzindo o compartimento extracelular e tornando a difusão das moléculas de água mais difícil neste compartimento, determinando restrição à sua difusão.

Outras situações em que ocorre restrição à difusão das moléculas de água foram descritas, tais como nas encefalites; presença de material purulento, classicamente em abscessos, tanto bacterianos como fúngicos; presença de tecido com relação núcleo-citoplasma alta, como em linfoma e meduloblastomas; doenças com alteração tecidual espongiforme, como na doença de Creutzfeldt-Jakob; fase

aguda de placa desmielinizante em esclerose múltipla; e situações em que há depleção metabólica muitas vezes reversível, como encefalopatia posterior reversível e *status eplepticus* ^[50].

3.5 PRINCÍPIOS DA TÉCNICA DE IMAGEM POR TENSORES DE DIFUSÃO (TD)

A fim de se obter uma avaliação tridimensional do fenômeno de difusão da água no cérebro, a técnica de imagem por tensores de difusão (TD) utiliza-se de vetores e sua descrição e caracterização matemática por meio de matrizes (*tensor*, do inglês).

Como anteriormente discutido, a descrição do movimento de difusão da água no espaço pode ser representada por um espectro de formas que varia de uma esfera a um elipsoide. Quanto menos obstáculos ao seu movimento existem, mais a descrição matemática desta movimentação se aproximará de uma esfera, configurando uma difusão dita isotrópica (relativamente igual nas três direções). Do contrário, a presença de barreiras, quais sejam membranas celulares, mielina, edema intersticial, levam a uma morfologia mais alongada deste elipsoide, sinalizando uma difusão mais anisotrópica. Na substância branca cerebral é onde a anisotropia é mais evidente, em virtude de aí haver mais barreiras, incluindo a bainha de mielina.

Para se descrever um elipsoide no espaço, a matriz deve conter no mínimo seis elementos diferentes, portanto, constituindo uma matriz 3 x 3 (Figura 4A).

$$\begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix}$$

↓

$$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, v_1, v_2, v_3$$

Figura 4A - Matriz 3 x 3 – mínima necessária para aquisição da técnica de tensores de difusão. Modificado de Dr. Susumu Mori, Johns Hopkins University, com permissão.

Pesquisas foram feitas no intuito de se determinar quantos elementos numa matriz melhor representariam o movimento de difusão da água (morfologia globosa → elipsoide) ^[52, 53], com modelos de múltiplos elementos disponíveis. No cálculo matemático resultante dos dados, obtêm-se três elementos relacionados aos ângulos que descrevem o vetor final no espaço, descritos como *eigenvectors* (λ_1 , λ_2 e λ_3) e três valores destes vetores, os *eigenvalues* (v_1 , v_2 e v_3) (Figura 4B).

Figura 4B - Representação gráfica de um elipsoide. Modificado de Dr. Susumu Mori, Johns Hopkins University, com permissão.

Como acima exemplificado, a técnica de TD pode ser então quantitativa e oferece a possibilidade de cálculos de diversos parâmetros, tais como difusibilidade e anisotropia fracionada, que se mostram mais sensíveis para a detecção de anormalidades.

A anisotropia assume valores numa escala de 0 a 1. Quanto mais próximo de 0, mais isotrópico, e quanto mais próximo de 1, mais anisotrópico. Tais valores divergem segundo a estrutura analisada (quanto mais preferencial for a movimentação da água em uma determinada orientação, maior o valor de anisotropia), bem como se modificam com a maturação do processo de mielinização com aumento em relação à idade nas crianças ^[15] (quanto maior a mielinização, mais preferencial é a movimentação da água). Valores entre 0,57 e 0,87 são obtidos no corpo caloso de adultos jovens ^[43].

A difusibilidade da água que pode ser avaliada através do parâmetro de CAD segue a tendência inversa, medindo quão facilmente a movimentação da água se faz sem nenhuma preferência. Valores entre $1,5$ e $2,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ foram descritos em substância branca de prematuros, variando entre 0,65 e 0,81 em adultos jovens até 0,91 em mais idosos. Valores normativos estão amplamente disponíveis na literatura ^[43].

A aquisição da sequência de TD ainda contém informação de orientação da difusão das moléculas de água, que pode ser associada à informação de anisotropia, gerando-se mapas codificados em cores para a orientação da difusão, bem como mapas tratográficos. No mapa de cores, utiliza-se um espectro de cores tal que,

convencionalmente, tem-se o vermelho codificando difusão preferencial no eixo látero-lateral, verde codificando difusão crânio-caudal, e azul, ântero-posterior. A intensidade da cor é proporcional à anisotropia. Difusão em orientações oblíquas assume cores intermediárias, constituindo-se da mistura destas cores básicas.

Como acima descrito, a difusão das moléculas de água é restrita por “obstáculos naturais” que se constituem de membranas celulares, mielina, macromoléculas, fazendo com que a difusão no cérebro ocorra preferencialmente ao longo do eixo dos axônios. Portanto, em última instância, a difusão da água no cérebro retrata a disposição dos grandes tratos nervosos. Esta informação de orientação da difusão das moléculas de água permite a identificação de tratos específicos da substância branca. Tal identificação já pode ser observada nos mapas de anisotropia, já que ocorre um artefato com perda de sinal entre *voxels* com direções de difusão diferentes. A utilização de codificação por cores torna a identificação de fibras mais imediata, já que as cores aumentam o contraste entre fibras distintas e revelam a orientação das mesmas.

Há vários relatos de reconhecimento mais precoce de lesões, inclusive infartos, tanto por avaliação qualitativa como quantitativa pela técnica de TD ^[40]. A vantagem da abordagem quantitativa, além de permitir avaliação mais objetiva, seria possibilitar seguimento evolutivo ou avaliações comparativas de forma não subjetiva.

3.6 APLICAÇÕES CLÍNICAS DA TÉCNICA DE IMAGEM POR TENSORES DE DIFUSÃO EM PARALISIA CEREBRAL E LEUCOMALÁCIA PERIVENTRICULAR

Estudos utilizando a técnica de TD têm sido relatados na literatura com ênfase na melhora da detecção de fenômenos hipóxico-isquêmicos através do uso de parâmetros quantitativos em neonatos com risco para o desenvolvimento de paralisia cerebral [17, 54, 55]. Achados interessantes demonstram a dinâmica das lesões, sua evolução ao longo do tempo, o que deve ser considerado durante a interpretação das imagens. Tal fato levou McKinsty *et al.* a considerarem que a técnica talvez não seja adequada para a avaliação de lesões no primeiro dia de vida do recém-nascido. Barkovich *et al.* [55, 56] descreveram evolução tanto temporal como espacial das lesões entre os primeiros dois dias em relação ao quinto dia de vida, com aparecimento de lesões evidenciadas em tempos diferentes de detecção, alertando para o fato de que o quadro final de acometimento pode ser muito diferente em relação ao sugerido por avaliações precoces.

Poucos estudos descreveram os resultados de avaliação por TD em paralisia cerebral, especificamente na avaliação do trato córtico-espinhal em pacientes com hemiparesia congênita, demonstrando tanto redução de parâmetros relativos à anisotropia fracionada e aumento de parâmetros relativos à difusibilidade nos tratos lesados, com redução do número dos mesmos (densidade de tratos); bem como alterações provavelmente compensatórias contralateralmente [22, 57]. Tais resultados foram reproduzidos em um grupo específico de pacientes hemiparéticos com leucomalácia periventricular [24]. A correlação entre os parâmetros quantitativos

derivados da técnica de TD e a gravidade do déficit motor, independentemente da etiologia da paralisia cerebral, também foi demonstrada ^[57].

Son *et al.* ^[58] avaliaram quatro pacientes com paralisia cerebral com imagens convencionais normais em que lesões focais foram identificadas somente pela tratografia, demonstrando assimetria dos parâmetros de anisotropia fracionada e difusibilidade ao longo dos tratos, ressaltando a maior sensibilidade do método, sua concordância com o quadro clínico e a possibilidade de identificação de lesões focais na substância branca, tal qual na leucomalácia periventricular, em pacientes nascidos a termo.

Relato de casos em que a tratografia pode evidenciar assimetria dos tratos córtico-espinais que não se correlacionavam com a avaliação clínica no período neonatal mas que evoluíram para correlação clínica ao longo da evolução do desenvolvimento neuropsicomotor da criança também é encontrado ^[59], confiando à tratografia um valor de predição.

Nagy *et al.* ^[60], porém, demonstraram alterações evidenciáveis por redução da anisotropia fracionada em vários tratos da substância branca (inclusive nos braços posteriores das cápsulas internas) em pacientes com antecedente de lesão hipóxico-isquêmica moderada no período neonatal, nascidas a termo, porém que não desenvolveram déficits motores, apenas cognitivos, exaltando a maior sensibilidade para detecção de alterações da substância branca pelo método, porém, ao mesmo tempo, lançando dados que conferem maior complexidade à compreensão em relação à correlação clínico-imagenológica, uma vez que a alteração nos braços posteriores

das cápsulas internas infere alteração pelo menos em parte dos tratos córtico-espinhais.

Tentativamente, valores de anisotropia fracionada extraídos de uma amostragem de 10 pacientes com leucomalácia periventricular foram correlacionados à função motora, correlacionando-se valores menores de 0,5 a pior prognóstico motor [61].

No intuito de melhor avaliar de forma quantitativa as lesões da substância branca na faixa etária pediátrica, esforços têm sido direcionados para obtenção de dados de TD em idades gestacionais precoces, em produtos de abortamentos [62], recém-nascidos prematuros [63], crianças e adolescentes [64].

3.7 APLICAÇÕES CLÍNICAS DA TÉCNICA DE IMAGEM POR TENSORES DE DIFUSÃO EM OUTRAS SITUAÇÕES CLÍNICAS

Nos estudos de tumores do SNC, tem-se utilizado TD não somente na tentativa de identificar se tais lesões infiltram, comprimem fibras adjacentes ou somente determinam edema vasogênico periférico; como também para localização mais precisa de tumores e planejamento pré-cirúrgico.

No planejamento pré-cirúrgico, utiliza-se a tractografia para se tentar maximizar a ressecção do tumor, minimizando-se o risco de causar déficits [65]. Tentativas de implementação do método para contribuição intra-operatória durante neuronavegação estão em andamento, em combinação de TD com RM funcional [66, 67].

4 Casuística e Métodos

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O estudo apresentado foi prospectivo, utilizando um desenho aleatorizado e controlado, unicêntrico e multidisciplinar.

4.2 CASUÍSTICA

Como parte de um estudo mais abrangente da aplicação da técnica TD na infância, 37 pacientes com PC foram examinados consecutivamente, durante o período de maio de 2003 a outubro de 2006.

Os critérios de inclusão utilizados foram:

- 1) Pacientes de até 18 anos de idade,
- 2) Diagnóstico clínico de PC de acordo com critérios estabelecidos na literatura ^[28],
- 3) Indicação clínica para exame de RM de encéfalo, tanto para diagnóstico inicial como para seguimento.

Os critérios de exclusão foram:

- 1) Pacientes nascidos com mais de 37 semanas de gestação,
- 2) Pacientes cujas imagens convencionais de RM não demonstravam cabalmente o diagnóstico de LMP (análise feita por um especialista em neurorradiologia).

4.2.1 Ética

Consentimento informado foi obtido do responsável legal dos pacientes e dos controles (pais ou guardiães legais); e o protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional da Universidade Johns Hopkins (local da coleta dos dados) (Anexos A, B).

4.2.2 Pacientes

Dos 37 pacientes que preencheram os critérios de inclusão neste estudo, foi considerada uma amostra final de 24 pacientes; já que 13 foram excluídos (7 nascidos com mais de 37 semanas de gestação e/ou sem um diagnóstico claro de LMP na revisão das imagens convencionais de RM por um especialista em neurorradiologia; 6 por artefatos de técnica que prejudicaram o pós-processamento e avaliação das imagens).

Esta amostra incluiu 14 pacientes do sexo masculino e 10 do feminino, com idades variando desde 16 meses a 13 anos e 3 meses, com idade média de 6 anos.

A idade gestacional ao nascimento variou entre 23 a 34 semanas, com média de 29 semanas.

Quanto à apresentação clínica da doença, a maioria dos pacientes apresentava diplegia espástica (18/24, 75%); três apresentavam quadriplegia espástica (12,5%); dois, hemiplegia (8,3%); e 1, PC atáxica com hipotonia (4,1%) (Anexo C).

4.2.3 Controles

Dados normativos de controles pareados por idade foram obtidos de 35 crianças do banco de dados pediátrico multicêntrico (<http://cmrm.med.jhmi.edu>), composto por crianças sadias voluntárias ou que foram submetidas a estudo de RM convencional por outros motivos, e que tiveram alterações de desenvolvimento neuropsicomotor descartados por um neurologista infantil ^[64].

Os controles foram pareados por idade segundo os intervalos de 12 a 23 meses de idade (5 lactentes), 2 a 3 anos de idade (11 crianças), 4 a 5 anos de idade (5 crianças), 6 a 8 anos de idade (6 crianças), 10 anos de idade (2 crianças) e 12 a 15 anos de idade (6 adolescentes).

4.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

4.3.1 Equipamento

Todos os estudos foram realizados no mesmo equipamento de RM de 1,5 Tesla (ACS-NT software *release* 9; Philips Medical Systems, Best, Holanda). Amplitude máxima de gradiente de 60 mT/m e aceleração do gradiente de 150 mT/m/s.

4.3.2 Segurança

Todos os familiares ou guardiães dos pacientes foram entrevistados pelos médicos, enfermeiros e/ou biomédicos para avaliação de quaisquer contra-indicações para a realização do exame.

4.3.3 Posicionamento/Sedação dos pacientes

A maioria dos pacientes necessitou de sedação para a realização das imagens de RM convencional, e permaneceram sedados para a aquisição das sequências de TD. Foi utilizado hidrato de cloral via oral na dose entre 50-100 mg/kg de peso (máximo de 1 g). Todo o processo de sedação e observação durante o período de recuperação anestésica foi supervisionado por enfermeira licenciada para o procedimento.

O posicionamento dos pacientes seguiu padronização em decúbito dorsal horizontal, com exceção de um paciente que foi examinado em decúbito lateral direito para maior conforto respiratório. O segmento cefálico dos pacientes foi estabilizado na bobina através de uso de espumas para acolchoamento, evitando movimentação.

4.3.4 Ressonância magnética convencional

Inicialmente, todos os pacientes foram submetidos a um protocolo de sequências de pulso utilizado na rotina clínica, incluindo imagens sagitais e axiais pesadas em T1 spin-eco, com 4 mm de espessura e 0-1 mm de espaçamento, com tempos de repetição (TR) / tempos de eco (TE) variando entre 297-598/10-13 ms; imagens pesadas em T2 spin-eco rápido com saturação de gordura, com TR/TE de 3992-4524/110 ms; e FLAIR com TR/TE de 6000/120 ms e tempo de inversão (TI) de 2000 ms.

Também foram obtidas imagens volumétricas pesadas em T1 MPRAGE (do inglês, *3D-magnetization-prepared rapid acquisition*) no mesmo plano de aquisição, número de cortes e espessura; e campo de visão da sequência de TD, com TR/TE de 6,8-8,8/3,3-3,7 ms e *flip angle* de 8°, com duração de 3 minutos e fator SENSE (R, um fator de redução do campo de visão para obtenção das imagens utilizando-se a bobina com tecnologia de aquisição de imagem em paralelo SENSitivity Encoding) de 2,5.

4.3.5 Imagem por tensores de difusão (TD)

4.3.5.1 Aquisição

A sequência de pulso de TD foi adquirida após as sequências convencionais, e consistiu numa sequência de pulso spin-eco pesada em difusão com leitura eco-planar *single-shot*; TR variando entre 6200 - 9400 ms e TE de 80 ms. Cinquenta cortes axiais foram adquiridos paralelos à linha imaginária que une a comissura anterior à comissura posterior, fazendo uma varredura de toda a cabeça. O valor máximo de b foi de 700 s/mm^2 , para priorizar a relação sinal-ruído, utilizando um esquema de 30 direções diferentes de gradientes associados a cinco imagens de referência com mínima ponderação em difusão ^[53].

Foi utilizada tecnologia de aquisição de imagem em paralelo (SENSE), com uma bobina de oito canais compatível com um receptor de seis canais, utilizando fator redutor SENSE (R) de 2,5. O campo de visão foi ajustado ao tamanho da cabeça da criança, com uma matriz variando de 80 x 80 a 96 x 96, resultando numa resolução de 2,0-2,5 mm³. Todas as imagens foram reconstruídas para uma matriz de 256 x 256, através da técnica de *zerofilling*.

O tempo de aquisição variou entre 4 minutos e 18 segundos e 6 minutos e 34 segundos por sequência. As sequências foram repetidas três vezes no mesmo plano e com a mesma localização a fim de, somadas, aumentar a relação sinal-ruído.

4.3.5.2 Pós-processamento

Os dados brutos das sequências de imagem por tensores de difusão foram transferidos a uma estação de trabalho e submetidas a correção de movimentação utilizando-se de um programa automatizado de registro de imagens chamado AIR (do inglês, *automated imaging registration*)^[68].

Para o pós-processamento foi utilizado o programa DtiStudio, *software* gratuito disponível no endereço eletrônico <http://cmrm.med.jhmi.edu>, desenvolvido na própria Johns Hopkins University por Hangyi Jiang e Susumu Mori. Ele permite a confecção de mapas de anisotropia fracionada (AF), de vetores e de cores^[41, 69, 70]. O algoritmo de processamento assume que o *eigenvector* associado ao maior *eigenvalue* represente a orientação principal média da fibra nervosa num determinado voxel. No mapa de cores, as cores são atribuídas de acordo com o mapa de vetores, com o azul representando orientação superior-inferior (através do plano numa imagem axial); verde representando orientação ântero-posterior; e vermelho representando orientação látero-lateral. Tratos com disposição oblíqua são representados por uma mistura destas cores básicas. A intensidade das cores apresenta uma escala proporcional aos valores de AF.

4.3.5.3 Identificação das estruturas da substância branca

Buscou-se a identificação do maior número de tratos/estruturas da substância branca possível de forma sistemática, utilizando-se o mapa de cores e estabelecendo-

se critérios específicos que se encontram listados nas Figuras 5 a 11, de acordo com a literatura relacionada ^[70-74].

Foram estudados 26 tratos e estruturas da substância branca, a saber: pedúnculos cerebelares inferiores (PCI); tratos sensoriais ascendentes (TSA), incluindo o lemnisco medial (LM) e os fascículos longitudinais medial e dorsal (FLM&D); tratos córtico-pontinos/córtico-espinhais (TCP/TCS); pedúnculos cerebelares médios (PCM); pedúnculos cerebelares superiores (PCS); comissura anterior (CA); tratos uncinados/fronto-occipitais inferiores (UNC/FOI); decussação dos pedúnculos cerebelares superiores (DPCS); cíngulos inferiores (CGI); fórnices inferiores (FXI); pedúnculos cerebelares (PCe); fascículos uncinados/longitudinais inferiores (UNC/FLI); fascículos fronto-occipitais inferiores/longitudinais inferiores (FFOI/FLI); cápsulas externas (CE); braços anteriores das cápsulas internas (BACI); fascículos fronto-occipitais superiores/radiações talâmicas anteriores (FFOS/RTA); tálamos (TAL), mais precisamente as estruturas da substância branca que conectam seus múltiplos núcleos, o conjunto a partir de então denominado somente por tálamos; braços posteriores das cápsulas internas (BPCI); porções retrolenticulares das cápsulas internas (PRLCI); radiações talâmicas posteriores (RTP); *tapetum* (TAP); corpo caloso (CC) (joelho, tronco e esplênio); coroa radiada superior (CRS); fascículos longitudinais superiores (FLS); cíngulo superior (CGS); fórnices superiores (FXS). Representações bi e tridimensionais de alguns dos tratos também podem ser encontradas em publicações prévias do mesmo grupo para maiores detalhes ^[72].

Embora alguns tratos da substância branca tenham sido identificados primariamente nos mapas codificados em cores, as imagens na sequência MPRAGE também foram de auxílio para a complementação de suas avaliações, especialmente nos casos do corpo caloso, comissura anterior no plano sagital mediano e coluna e corpo do fórnix. Tais tratos podem ser claramente identificados pela sequência MPRAGE, que oferece maior resolução de imagem para se avaliar sua anatomia.

As estruturas que mais se beneficiaram em sua identificação do mapa codificado em cores foram as fibras de projeção, tais como a coroa radiada, a radiação talâmica anterior, o estrato sagital, a radiação talâmica posterior e a porção retrolenticular da cápsula interna; e também as fibras de associação, tais como o fascículo longitudinal superior, o fascículo fronto-occipital inferior, o fascículo unciforme e o fascículo longitudinal inferior. Estes tratos não podem ser identificados individualmente nas imagens de RM convencional porque estão de entremeio à substância branca circunjacente, e apresentam o mesmo sinal. Os mapas de cores, no entanto, por conterem informação acerca da orientação das fibras, permitem a separação em tratos individuais.

Outras estruturas que podem ser identificadas nas imagens de RM convencional também apresentam melhor delimitação anatômica nos mapas de cores, tais como os tratos córtico-espinhais e córtico-pontinos, o lemnisco medial, os pedúnculos cerebelares médios, inferiores e superiores, e o giro do cíngulo. O mapa codificado em cores também revela diferentes tonalidades de cores oferecendo maior detalhamento da arquitetura interna dos pedúnculos cerebrais e tálamos.

Trato	Localização	Imagens representativas	Descrição
Pedúnculo cerebelar inferior (PCI)	I-a		No plano axial, no nível mais rostral do bulbo, onde o pedúnculo cerebelar médio ainda não é visibilizado, identificam-se 2 pares de fibras azuis arredondadas. Os PCI são o par posteriormente disposto.
Trato sensorial ascendente (TSA)	I-b		O TSA inclui o lemnisco medial, o trato tegmental central e os fascículos longitudinais medial e dorsal. Sua avaliação inclui todos os níveis da ponte (3-4 cortes) onde a estrutura ovalada bem definida bilateral é identificada.
Tratos corticopontino/ córtico-espinhal (TCP/TCS)	I-c		Sua avaliação inclui todos os níveis da ponte (5-6 cortes) onde o par anterior de fibras azuis é identificado.
Pedúnculo cerebelar médio (PCM)	II-a		As fibras mediais do PCM (fibras vermelhas que atravessam a ponte) são avaliadas no nível da ponte no plano sagital mediano. No plano coronal, o PCM é identificado como um trato verde arredondado lateralmente disposto à ponte. Este corte é obtido no plano ortogonal no nível do lemnisco medial no plano axial.
Pedúnculo cerebelar superior (PCS)	I-d		O PCS é identificado como um trato azul esverdeado no plano axial, no corte logo acima das fibras vermelhas que atravessam a ponte.

Figura 5 - Imagens representativas do pedúnculo cerebelar inferior (PCI), trato sensorial ascendente (TSA), tratos córtico-pontino e córtico-espinhal (TCP/TCS), pedúnculo cerebelar médio (PCM) e pedúnculo cerebelar superior (PCS), seus localizadores sobre as imagens de referência (segunda coluna), imagens representativas das estruturas anatómicas nos mapas codificado por cores (terceira coluna) e descrição para localização sistemática (quarta coluna)

Trato	Localização	Imagens representativas	Descrição
Comissura anterior (CA)	l-e l-f		No plano sagital mediano, identifica-se o ponto vermelho posterior e inferior ao rostro do caloso para se obter a CA nos planos coronal e axial correspondentes.
Tratos uncinado/ fronto occipital inferior (UNC/FOI)	l-f		No plano coronal, no nível da comissura anterior, identifica-se o par de fibras verdes seccionado lateralmente dispostos em relação à comissura anterior (cabeça de seta).
Decussação dos pedúnculos cerebelares superiores (DPCS)	l-g l-h		No plano sagital mediano, identifique o ponto vermelho no mesencéfalo para obter a dpcs nos planos axial e coronal correspondentes.
Cíngulo inferior (CGI)	l-g l-h		No nível da decussação dos pedúnculos cerebelares superiores (cabeça de seta) no plano axial, identifique um par de fibras azuladas/azul-esverdeadas lateralmente dispostas em relação aos pedúnculos cerebrais. O CGI também pode ser avaliado nos planos coronal e sagital.
Fórnix inferior ou crus fornícis (FXI)	l-e		No plano axial, no nível da comissura anterior, identifique o par de tratos seccionados azulados/esverdeados adjacentes aos pedúnculos cerebrais. O plano coronal obtido no nível do FXI o mostra superiormente disposto em relação ao CGI (cabeças de setas).

Figura 6 - Imagens representativas da comissura anterior (CA), tratos uncinado/fronto occipital inferior (UNC/FOI), decussação dos pedúnculos cerebelares superiores (DPCS), cíngulo inferior (CGI) e fórnix inferior (FXI), seus localizadores sobre as imagens de referência (segunda coluna), imagens representativas das estruturas anatômicas nos mapas codificado por cores e imagens T1-MPRAGE (terceira coluna) e descrição para localização sistemática (quarta coluna)

Trato	Localização	Imagens representativas	Descrição
Pedúnculo cerebral (PCe)	II-b		Sua avaliação inclui todos os níveis do tronco cerebral (6-7 cortes).
Fascículos uncinado/longitudinal inferior (UNC/FLI)	I-i		No plano coronal, no nível mais posterior onde os lobos temporais ainda são vistos separadamente dos lobos frontais pela fissura silviana (cabeças de setas), identifique os tratos constituídos por fibras verdes nos lobos temporais.
Fascículos fronto-occipital inferior/longitudinal inferior (FFOI/FLI)	I-h		Os tratos com fibras verdes identificadas no plano coronal no nível da decussação dos pedúnculos cerebelares superiores (cabeça de seta), lateralmente aos fórnices inferiores (setas finas).
Cápsula externa (CE)	I-e I-f		No nível da ca (cabeça de seta) no plano axial, identifique o par de fibras verdes (inferiormente) e azuis (superiormente), lateralmente ao núcleo lentiforme (asterisco). O plano coronal revela as fibras azuis e verdes da CE concomitantemente.
Braço anterior da cápsula interna (BACI)	II-c		Sua avaliação inclui todos os níveis (6-7 cortes) em que estas fibras verdes lateralmente dispostas em relação às cabeças dos núcleos caudados (asteriscos) podem ser visibilizadas.

Figura 7 - Imagens representativas do pedúnculo cerebral (PCe), fascículos uncinado/longitudinal inferior (UNC/FLI), fascículos fronto-occipital inferior/longitudinal inferior (FFOI/FLI), cápsula externa (CE) e braço anterior da cápsula interna (BACI), seus localizadores sobre as imagens de referência (segunda coluna), imagens representativas das estruturas anatômicas nos mapas codificado por cores (terceira coluna) e descrição para localização sistemática (quarta coluna)

Trato	Localização	Imagens representativas	Descrição
Fascículo fronto-occipital superior/radiação talâmica anterior (FFOS/RTA)	III-a		Sua avaliação inclui planos seccionais coronais de fibras verdes correspondentes ao BACI em todos os cortes onde são visibilizadas.
Tálamos (TAL)	I-j		A avaliação inclui todos os níveis (6-7 cortes) onde os tálamos podem ser visibilizados com suas porções esverdeadas e avermelhadas (cabeças de setas).
Braço posterior da cápsula interna (BPCI)	II-c		A avaliação inclui todos os níveis no plano axial (6-7 cortes) onde estas fibras azuis são visibilizadas lateralmente aos tálamos (asteriscos).
Porção retrolenticular da cápsula interna (PRLCI)	II-d		Sua avaliação inclui todos os níveis (6-7 cortes) em que as fibras verdes posteriores aos núcleos lentiformes (asteriscos) podem ser visibilizadas.
Radiação talâmica posterior (RTP)	II-e II-d		Começando num plano parassagital (II-e), obtém-se um plano coronal no nível do cíngulo posterior(asterisco). A RTP é identificada como um par de fibras verdes proeminentes lateralmente dispostas em relação ao CC (cabeças de setas).

Figura 8 - Imagens representativas do fascículo fronto-occipital superior/radiação talâmica anterior (FFOS/RTA), tálamos (TAL), braço posterior da cápsula interna (BPCI), porção retrolenticular da cápsula interna (PRLCI) e radiação talâmica posterior (RTP), seus localizadores sobre as imagens de referência (segunda coluna), imagens representativas das estruturas anatômicas nos mapas codificado por cores (terceira coluna) e descrição para localização sistemática (quarta coluna). BACI: braço anterior da cápsula interna; CC: corpo caloso

Trato	Localização	Imagens representativas	Descrição
Tapetum (TAP)	II-e		Fibras azuis medialmente dispostas em relação à RTP (asterisco).
Corpo caloso (CC) joelho, tronco & esplênio	IV-a		No plano sagital mediano, o CC pode ser avaliado separadamente como joelho (cabeça de seta), corpo (cabeça de seta dupla) e esplênio (cabeça de seta tripla).
Coroa radiada superior (CRS)	II-f		No plano axial, no nível onde o corpo caloso é visibilizado separado na linha mediana (asterisco), a CRS pode ser identificada como um par de fibras azuis.
Fascículo longitudinal superior (FLS)	III-b		Tratos de fibras em formato triangular identificados no plano coronal no nível da metade do BPCI (cabeças de setas). No plano axial, é identificado como um par de fibras verdes lateralmente dispostas em relação à CRS (asterisco).
Cíngulo superior (CGS)	IV-b		Sua avaliação inclui todos os níveis no plano axial (3-4 cortes) onde o CGS pode ser visibilizado como um par de fibras verdes medialmente dispostas. No plano coronal, o CGS situa-se superiormente ao CC, próximo à linha mediana.

Figura 9 - Imagens representativas do *tapetum* (TAP), corpo caloso (CC), coroa radiada superior (CRS), fascículo longitudinal superior (FLS) e cíngulo superior (CGS), seus localizadores sobre as imagens de referência (segunda coluna), imagens representativas das estruturas anatómicas nos mapas codificado por cores e T1-MPRAGE (terceira coluna) e descrição para localização sistemática (quarta coluna). RTP: radiação talâmica posterior; BPCI: braço posterior da cápsula interna

Trato	Localização	Imagens representativas	Descrição
Fórnix superior (FXS)	IV-a		Estrutura alongada azulada/esverdeada de disposição oblíqua no plano sagital mediano, anteriormente disposto em relação à CA (cabeça de seta).

Figura 10 - Imagens representativas do fórnix superior (FXS), seus localizadores sobre as imagens de referência (segunda coluna), imagens representativas das estruturas anatômicas nos mapas codificado por cores e T1-MPRAGE (terceira coluna) e descrição para localização sistemática (quarta coluna). CA: comissura anterior

Figura 11 - Referências para localização sobre cortes do mapa codificado por cores utilizadas nas segundas colunas das figuras 5-10. I: linhas de referência projetadas sobre o corte sagital mediano; II: linhas de referência projetadas sobre corte sagital paramediano; III: linhas de referência projetadas sobre o corte axial no nível dos braços anteriores e posteriores da cápsula interna; IV: linhas de referência projetadas sobre corte coronal no nível da decussação dos pedúnculos cerebelares superiores

4.3.5.4 Sistema de escore

Uma vez que os tratos foram identificados com base no protocolo descrito nas Figuras 5 a 11, a avaliação foi feita utilizando-se projeções obtidas dos três planos ortogonais na interface interativa do programa DtiStudio, avaliando-se cada um das referidas estruturas de forma completa.

Um sistema de escore qualitativo de três pontos (0 = normal, 1 = anormal, 2 = marcadamente anormal ou ausente), criado especialmente para esta classificação, foi utilizado pelo avaliador principal (LMN) para analisar cada trato. As anormalidades dos tratos da substância branca foram definidas a partir da constatação de redução de tamanho do trato à inspeção visual em comparação aos controles pareados por idade, cujos tratos foram todos considerados como escore 0 *a priori*. Uma redução significativa da anisotropia fracionada levando a uma aparência de redução do tamanho da fibra também gerou um escore anormal.

Se fosse identificada redução do tamanho do trato, o trato era avaliado como anormal (escore 1). Se tal alteração fosse questionável, conservadoramente, o trato recebia escore 0. A ausência de um trato ou grande anormalidade levando a dificuldade de seu reconhecimento foi caracterizada como gravemente anormal ou ausente (escore 2).

Alternativamente e para fins de avaliação do escore de três pontos, utilizou-se também um escore de dois pontos (0 = normal, 1 = anormal), onde tanto os escores 1 e 2 do sistema de três pontos foram agrupados.

Para avaliação de teste de reprodutibilidade inter-avaliadores, três especialistas em neurorradiologia (LMN, DL e WZ) avaliaram os tratos, sem informação clínica prévia sobre os pacientes, seguindo os mesmo critérios. Não foi realizado treinamento formal para os observadores adicionais, estes tendo recebido os critérios aqui descritos para identificação dos tratos/estruturas da substância branca, bem como os critérios para determinação dos escores. Foi realizado, adicionalmente, teste de reprodutibilidade intra-avaliador através da análise dos tratos por duas vezes, separadamente, pelo mesmo especialista em neurorradiologia (LMN).

4.3.5.5 Tratografia

O pós-processamento para tratografia foi realizado com o *software* DtiStudio, que utiliza o algoritmo de tratografia contínua das fibras (do inglês, *fiber assignment continuous tracking* - FACT) ^[42]. Combinando-se a informação dos valores de AF e dos mapas de vetores, esta abordagem permite a reconstrução tridimensional de fibras em um campo vetorial contínuo.

Há necessidade, no entanto, neste algoritmo, do estabelecimento de limites de variação dos parâmetros analisados, a fim de determinar o ponto onde o programa cessa de conectar os diferentes voxels da imagem durante o processo de formação de um trato. O limite estabelecido para AF foi de 0,15 e o ângulo entre os vetores dos volumes de amostragem contíguos foi de 60°. Estes limites foram menores do que os utilizados em outras publicações do grupo ^[42, 71] devido ao maior efeito de volume parcial entre as estruturas num cérebro de menores dimensões, e dos menores valores

de AF da substância branca cerebral na faixa etária pediátrica em comparação com adultos.

A tratografia foi iniciada em uma região de interesse delimitada no mapa codificado em cores. Uma abordagem conhecida como *brute force* ^[75, 76] foi empregada, que promove e inclui a ligação entre todos os voxels que penetrem a região de interesse, utilizando-se uma operação lógica *OR*. Os dados obtidos foram refinados utilizando-se posteriormente um esquema de delimitação de múltiplas regiões de interesse através do uso de operadores lógicos *AND* e *NOT*. A operação *AND* restringe a tratografia somente àquelas fibras que penetrem ambas as regiões de interesse definidas; enquanto a operação *NOT* exclui as fibras que penetrem a respectiva região de interesse delimitada ^[72, 73]. Por exemplo, pode se utilizar de um protocolo com regiões de interesse que, através da operação *OR* delimite todos os voxels que penetrem o pedúnculo cerebral. Uma operação restritiva *AND* pode, então, limitar o traçado da tratografia somente aos voxels que penetrem tanto o pedúnculo cerebral como o giro pré-central do mesmo lado, delimitando assim o trato córtico-espinhal^[77].

Com os dados obtidos pela aquisição de imagem por TD, dois tratos da substância branca foram reconstruídos em três crianças, um deles com fibras predominantemente motoras que passam pelo braço posterior da cápsula interna e outro, a radiação talâmica posterior, predominantemente sensitiva. Para tanto, uma região de interesse foi delimitada no braço posterior da cápsula interna, mostrando todas as fibras que o penetravam. Para ilustrar a radiação talâmica posterior, o maior constituinte da porção retrolenticular da cápsula interna, duas regiões de interesse

foram delimitadas. A primeira região de interesse foi delineada no plano coronal da porção retrolenticular da cápsula interna, e a segunda região de interesse foi definida no tálamo. Através da operação *AND*, somente as fibras que penetrassem ambas as regiões de interesse foram selecionadas.

Tanto para o braço posterior da cápsula interna quanto para a radiação talâmica posterior, as fibras incluídas nos tratos porém aparentemente não relacionadas aos mesmos, tais como, por exemplo, o corpo caloso e o braço anterior da cápsula interna, foram excluídas através da operação *NOT*.

4.3.5.6 Estatística

Os resultados dos testes de reprodutibilidade são apresentados em porcentagens de concordância entre dois observadores (inter-observadores) tanto para uma escala de três pontos (0 = normal, 1 = anormal, 2 = marcadamente anormal ou ausente) como de dois pontos (0 = normal, 1 = anormal). Porcentagens de concordância entre observadores também foram analisadas entre os dois observadores adicionais e o observador principal. O mesmo processo foi utilizado para análise intra-observador.

Outra forma de avaliação dos resultados dos testes de reprodutibilidade utilizado foi a estatística *Kappa* para analisar a concordância entre os diferentes observadores (inter-observadores) e entre duas observações feitas pelo mesmo observador (intra-observador) para as várias estruturas. Também foram utilizadas uma escala de três pontos (0 = normal, 1 = anormal, 2 = marcadamente anormal ou ausente) e outra de dois pontos (0 = normal, 1 = anormal) para estas situações. Os

valores de *kappa* variam de 0 a 1, como a seguir: 0: não há concordância; <0,45: baixo grau de concordância; entre 0,45 e 0,75: bom grau de concordância; e > 0,75: ótimo grau de concordância ^[78].

Calculou-se o valor de *p* (p-valor) para a concordância entre os diversos observadores, considerando-se valores estatisticamente significativos de $p < 0,05$.

5 Resultados

5.1 IDENTIFICAÇÃO DOS TRATOS/ESTRUTURAS DA SUBSTÂNCIA BRANCA

Vinte e seis tratos ou estruturas da substância branca foram identificados, a saber: pedúnculos cerebelares inferiores (PCI); tratos sensoriais ascendentes (TSA); tratos córtico-pontinos/córtico-espinhais (TCP/TCS); pedúnculos cerebelares médios (PCM); pedúnculos cerebelares superiores (PCS); comissura anterior (CA), tratos uncinados/fronto-occipitais inferiores (UNC/FOI); decussação dos pedúnculos cerebelares superiores (DPCS); cíngulo inferior (CGI); fórnix inferior (FXI); pedúnculos cerebrais (PCe); fascículos uncinados/longitudinais inferiores (UNC/FLI); fascículos fronto-occipitais inferiores/longitudinais inferiores (FFOI/FLI); cápsulas externas (CE); braço anterior das cápsulas internas (BACI); fascículos fronto-occipitais superiores/radiações talâmicas anteriores (FFOS/RTA); tálamos (TAL); braço posterior das cápsulas internas (BPCI); porção retrolenticular das cápsulas internas (PRLCI); radiações talâmicas posteriores (RTP); *tapetum* (TAP); corpo caloso (CC): joelho, tronco e esplênio; coroas radiadas superiores (CRS); fascículos longitudinais superiores (FLS); cíngulo superior (CGS); fórnix superior (FXS) (Ver figuras 5-11).

Os pedúnculos cerebelares inferiores destacam-se como estruturas pareadas evidenciadas em azul (tratos descendentes) nas porções laterais posteriores dos bulbos, anteriormente dispostos em relação ao aspecto anterior dos hemisférios

cerebelares e constituindo as paredes laterais da transição entre o assoalho do quarto ventrículo no nível do bulbo e o canal central da medula.

O trato sensorial ascendente, também estrutura pareada, inclui o lemnisco medial, os fascículos longitudinal medial e dorsal, bem como o trato tegmentar central, indistinguíveis como estruturas ovaladas formando a parede do quarto ventrículo. Seus diversos componentes se separam na ponte e mesencéfalo.

Os tratos córtico-pontinos/córtico-espinhais são mais bem caracterizados no nível da ponte como duas estruturas em azul localizadas entre as fibras transversas da ponte, estas dispostas tanto anteriormente (poucas fibras) como posteriormente aos referidos tratos. Os feixes mais robustos das fibras transversas da ponte, por sua vez, delimitam os córtico-pontinos/córtico-espinhais anteriormente e os tratos sensoriais ascendentes posteriormente. Pode-se seguir o trato córtico-pontino/córtico-espinhal inferiormente ao bulbo, onde assume tom azul-esverdeado na decussação das pirâmides ^[79], bem como superiormente, originando-se no giro pré-central e passando pela coroa radiada, braço posterior da cápsula interna e pedúnculo cerebral. Neste trajeto, por assumir orientações diversas no espaço, apresenta cores diferentes e, portanto, sua identificação nestes diferentes níveis é mais bem avaliada pela tratografia.

Os pedúnculos cerebelares médios, a rigor, incluem tanto as estruturas em verde lateralmente dispostas em relação à ponte e que se continua com os hemisférios cerebelares, quanto as fibras transversas da ponte (em vermelho).

Os pedúnculos cerebelares superiores são destacados no mapa codificado em cores por assumir cor azul-esverdeada (suas fibras são descendentes/ascendentes oblíquas), lateralmente dispostos em relação ao quarto ventrículo no aspecto posterior e lateral da transição ponto-mesencefálica. A decussação dos pedúnculos cerebelares superiores destaca-se como estrutura nodular central no mesencéfalo, em vermelho (trajeto látero-lateral).

A comissura anterior apresenta-se como estrutura alongada em vermelho (trajeto látero-lateral das fibras) entre a porção pré-comissural e a coluna do fórnix.

Os tratos uncinado e fronto-occipital inferior estendem-se das regiões frontais às temporais e das regiões frontais às occipitais de forma indistinguível no mapa codificado por cores, caracterizados no plano coronal ao nível das comissuras anteriores, nas porções laterais e inferiores das cápsulas externas, como estruturas ovaladas em verde (orientação ântero-posterior).

As porções inferiores dos giros do cíngulo são caracterizadas como estruturas azul-esverdeadas laterais e posteriormente dispostas em relação ao mesencéfalo no nível da decussação dos pedúnculos cerebelares superiores, na região mesial dos lobos temporais em sua porção mais anterior.

Os fórnices inferiores são caracterizados como estruturas azul-esverdeadas laterais e posteriormente dispostas em relação à transição tálamo-mesencefálica.

Os pedúnculos cerebrais são estruturas bem caracterizadas nas sequências convencionais de RM, mas que apresentam maior riqueza de detalhes quanto à distribuição de suas cores, que apresenta potencial para ser explorada.

Os fascículos uncinado / longitudinal inferior estendem-se das regiões frontais às temporais e das regiões temporais às occipitais de forma indistinguível representadas por estruturas verdes localizadas na porção mais anterior dos lobos temporais no plano coronal. Posteriormente, estas estruturas se unem à continuação dos tratos uncinado e fronto-occipital inferior, superiormente dispostos, formando os fascículos fronto-occipital inferior/longitudinal inferior.

A cápsula externa pode ser apreciada em suas porções em azul superiormente (trajetos descendentes) e em verde (trajetos de orientação ântero-posterior) inferiormente, na localização conhecida nas imagens convencionais de RM, lateralmente dispostas em relação ao núcleo lentiforme.

O braço anterior da cápsula interna apresenta-se em verde (orientação ântero-posterior), entre as cabeças dos núcleos caudados e os putames. Corresponde ao fascículo fronto-occipital superior/ radiação talâmica anterior.

Os tálamos, de grande interesse em LMP, apresentam uma distribuição de cores bastante peculiar e complexa, havendo potencial para seu estudo pela técnica de TD.

Os braços posteriores das cápsulas internas apresentam-se como estruturas alongadas em azul, separando os tálamos dos putames.

A porção retrolenticular da cápsula interna corresponde à estrutura alongada em verde posteriormente disposta em relação ao núcleo lentiforme, em continuidade com o braço posterior da cápsula interna e que inclui a radiação talâmica posterior e as radiações ópticas.

O *tapetum* caracteriza-se como estrutura em azul medialmente disposta em relação à radiação talâmica posterior junto à parede lateral dos átrios ventriculares, classificada como estrutura comissural.

O corpo caloso destaca-se como estrutura mediana que une os hemisférios cerebrais em vermelho, já que suas fibras orientam-se de um hemisfério ao outro. Para sua avaliação, foram caracterizados seus constituintes: joelho, tronco e esplênio.

As coroas radiadas superiores destacam-se como estruturas ovaladas em azul, dispostas lateralmente aos bordos dos tetos ventriculares. Superiormente, apresentam-se lateralmente dispostas às fibras do corpo caloso e medialmente aos fascículos longitudinais superiores. Estas, por sua vez, são estruturas evidenciadas em verde, alongadas no plano axial e assumindo morfologia triangular no plano coronal nas regiões frontoparietais da alta convexidade.

As porções superiores dos giros do cíngulo apresentam-se como estruturas alongadas medialmente dispostas em relação ao corpo caloso na alta convexidade.

5.3 RESULTADOS DOS ESCORES

Histogramas de frequência dos escores para cada trato individual exemplificado são exibidos na Figura 12.

Figura 12 - Histograma de frequências de escores para tratos individuais: **A)** tratos predominantemente relacionados às vias motoras; **B)** tratos predominantemente relacionados às vias sensoriomotoras; **C)** fibras de associação e comissurais. E: esquerdo; D: direito. TCP/TCS: tratos córtico-pontino/córtico-espinhal; BPCI: braço posterior da cápsula interna; PCe: pedúnculo cerebral; PRLCI: porção retrolenticular da cápsula interna; RTP: radiação talâmica posterior; CRS: coroa radiada superior; FFOI/FLI: fascículos fronto-occipital inferior/longitudinal inferior; FLS: fascículo longitudinal superior; CC: corpo caloso. Escore 0 = normal, escore 1 = anormal, escore 3 = marcadamente anormal ou ausente

Nesta amostragem de pacientes com LMP, dos 26 tratos ou estruturas analisados, 19 foram avaliados como sendo anormais em pelo menos um paciente, utilizando-se o sistema de escore acima descrito (Anexo D).

A avaliação qualitativa revelou diferenças marcantes entre o envolvimento do braço posterior e da porção retrolenticular da cápsula interna / radiação talâmica posterior quanto à frequência e grau de acometimento. O braço posterior da cápsula interna foi avaliado com escore anormal numa frequência de 16 vezes (7 apresentaram escore 1 à direita; 9 à esquerda, nenhum apresentando escore 2), enquanto que a porção retrolenticular da cápsula interna apresentou anormalidades em 44 tratos avaliados (11 escores 1 à direita; 9 escores 1 à esquerda; 10 escores 2 à direita e 14 escores 2 à esquerda). Alguns exemplos de tratos acometidos e alguns resultados do escore com imagens ilustrativas, incluindo os tratos córtico-espinhal e córtico-pontino, braço posterior da cápsula interna, porção retrolenticular da cápsula interna, radiação talâmica posterior, fascículo fronto-occipital inferior / longitudinal inferior, fascículo longitudinal superior, coroa radiada superior e o corpo caloso, são ilustrados nas Figuras 13 e 14.

Não foram obtidos exemplos de escore 2 (marcadamente anormal) para o braço posterior da cápsula interna nesta população de pacientes.

Figura 13 - Ilustração com imagens representativas dos diferentes escores obtidos em um controle normal e na população de pacientes com LMP, exemplificando escore 0 = normal, escore 1 = anormal e escore 2 = marcadamente anormal ou ausente. Setas destacam as estruturas referidas. TCP/TCS: tratos córtico-pontino/córtico-espinhal; BACI = braço posterior da cápsula interna; BPCI: braço posterior da cápsula interna; PRLCI: porção retrolenticular da cápsula interna. Setas destacam as estruturas referidas.

Figura 14 - Ilustração com imagens representativas dos diferentes escores obtidos em um controle normal e na população de pacientes com LMP, exemplificando escore 0 = normal, escore 1 = anormal e escore 2 = marcadamente anormal ou ausente. Setas destacam as estruturas referidas.

CRS: coroa radiada superior; RTP: radiação talâmica posterior; FFOI/FLI: fascículos fornix-occipital inferior/longitudinal inferior; FLS: fascículo longitudinal superior; CC: corpo caloso.

O gráfico demonstrado na figura 15 evidencia a variabilidade do padrão de lesão dos tratos/estruturas da substância branca nos 24 pacientes (para demonstração panorâmica dos dados, os escores das estruturas pareadas direita e esquerda foram somados).

Figura 15 - Gráfico demonstrando a variabilidade de lesões dos diversos tratos/estruturas da substância branca nos 24 pacientes avaliados. D-E: escores das estruturas à direita e à esquerda foram somados. TCP/TCS: tratos córtico-pontino/córtico-espinhal; BPCI: braço posterior da cápsula interna; PCe: pedúnculo cerebral; PCM: pedúnculo cerebelar médio; DPCS: decussação dos pedúnculos cerebelares superiores; PRLCI: porção retrolenticular da cápsula interna; CRS: coroa radiada superior; TAL: tálamos; FFOI/FLI: fascículos fronto-occipital inferior/longitudinal inferior; FLS: fascículo longitudinal superior; UNC/FOI: fascículos uncinado/fronto-occipital inferior; CGI: cíngulo inferior; CRS: coroa radiada superior; FFOS/RTA: fascículo fronto-occipital superior/radiação talâmica anterior; FXI: fórnix inferior; CC: corpo caloso; TAP: *tapetum*; CA: comissura anterior

Como suporte visual, a demonstração por tratografia das fibras penetrantes do braço posterior da cápsula interna e radiação talâmica posterior de três crianças com sete anos de idade, uma normal e duas pacientes com LMP (Figura 16) foi destacada. Um dos pacientes (Figura 16b) demonstrou preservação relativa das fibras que penetravam o braço posterior da cápsula interna (escore 0) e redução das fibras da radiação talâmica posterior (escore 1). A Figura 16c demonstra uma segunda criança na qual a radiação talâmica posterior é acometida num grau muito maior (escore 2). Neste exemplo, pode-se notar nitidamente que a coroa radiada superior também é acometida (escore 2).

Outros tratos da substância branca frequentemente acometidos foram os tratos córtico-espinal/córtico-pontino e o corpo caloso, enquanto que as fibras de associação e límbicas (fórnix [esquerdo: escore 1 = 2 casos (8,3%)] e cíngulo [direito: escore 1 = 2 casos (8,3%); esquerdo: escore 1 = 4 casos (16,6%)]) apresentaram-se relativamente mais preservadas.

Em concordância com as lesões visibilizadas nas porções retrolenticulares da cápsula interna e radiação talâmica posterior, as anormalidades do corpo caloso foram mais frequentemente caracterizadas no corpo e esplênio do corpo caloso. O *tapetum*, definido como parte das fibras comissurais temporais, foi identificado como acometido na maioria dos pacientes (direito: escore 2 = 16 casos [66%], escore 1 = 4 casos [16,6%], escore 0 = 4 casos [16,6%]; esquerdo: escore 2 = 18 casos [75%], escore 1 = 3 casos [12,5%], escore 0 = 3 casos [12,5%]).

Tratos sensoriais proeminentes do tronco cerebral (lemnisco medial) obtiveram escore 0 nesta população de pacientes (imagens não demonstradas). Os pedúnculos cerebelares, que incluem tanto fibras motoras quanto sensoriais, foram acometidos em 8/24 pacientes (escore 1 em 33,3%).

Figura 16. Tratógrafias caracterizando unilateralmente fibras que penetram o braço posterior da cápsula interna - predominantemente fibras do trato córtico-espinhal (amarelo) e a radiação talâmica posterior (vermelho). a) Controle normal; b) Paciente 3, QI normal; c) Paciente 7, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor. Notar a variabilidade de acometimento das fibras demonstradas.

5.4 TESTES DE REPRODUTIBILIDADE

Concordância percentual foi utilizada como primeiro passo na avaliação de reprodutibilidade inter-observadores deste sistema de avaliação (Anexo E). Na escala de três pontos utilizada, a concordância percentual entre os dois observadores adicionais foi de 78%. Reduzindo-se as categorias para uma escala de dois pontos (0 = normal; 1 = anormal), a concordância entre observadores aumentou para 84%. Ambos os valores são aceitáveis.

A concordância percentual entre os dois observadores adicionais e o observador primário do estudo variou entre 0,68 e 0,73 na escala de três pontos e entre 0,77 e 0,79 na escala normal/anormal.

A reprodutibilidade intra-observador (observações 1-2) foi de 86% de concordância, o que aumentou para 91% na escala de dois pontos (normal/anormal).

A concordância percentual relatada refere-se a uma média de comparações de todos os tratos da substância branca avaliados (Anexo F). De fato, com a escala de três pontos, houve uma concordância de 90-100% entre todos os observadores nos seguintes tratos: pedúnculos cerebrais; pedúnculos cerebelares médios no plano sagital; fascículos fronto-occipitais inferiores /longitudinais inferiores; fascículos fronto-occipitais superiores; braços posteriores das cápsulas internas; tálamos; fascículos uncinados/fronto-occipitais inferiores e cíngulos inferiores.

A estatística *kappa* demonstrou, para a escala de três pontos, concordância média entre os dois observadores adicionais de 0,435 (baixo grau de concordância)

para 17 concordâncias válidas na escala de três pontos, elevando de para 0,503 (bom grau de concordância) para 23 concordâncias válidas na escala de dois pontos. O valor médio de *kappa* entre os dois observadores adicionais e o observador primário do estudo variou entre 0,452 (bom grau de concordância) para 20 concordâncias válidas e 0,540 (bom grau de concordância) para 19 concordâncias válidas na escala de três pontos, elevando-se para valores entre 0,485 (bom grau de concordância) para 26 concordâncias válidas e 0,554 (bom grau de concordância) para 25 concordâncias válidas na escala de dois pontos. Ou seja, obteve-se maior número de concordância entre os especialistas ao se utilizar a escala de dois pontos e a concordância média geral é maior nesse caso, quando comparada à escala de três pontos (Anexo G).

Os valores médios de kappa para os testes intra-observador variaram de 0,751 (ótimo grau de concordância) para 30 concordâncias válidas na escala de três pontos, elevando-se para 0,781 (ótimo grau de concordância) para 34 concordâncias válidas na escala de dois pontos (Anexo H).

6 Discussão

Apesar da disponibilidade de uma diversidade de modalidades de intervenção terapêutica para crianças com PC, há grande variabilidade de seus resultados [80-83], relacionados em parte à natureza heterogênea da doença de base. Os achados deste estudo demonstram a utilidade da técnica de TD para caracterizar lesões em tratos específicos da substância branca em crianças com LMP, uma possibilidade além da capacidade das imagens convencionais por RM [20, 25, 26, 84].

O espectro da LMP inclui crianças com diversos antecedentes etiológicos e desenvolvimento evolutivo. Portanto, a variabilidade de envolvimento dos tratos da substância branca é esperada, tornando este grupo heterogêneo também sob este aspecto. Apesar da RM ser uma das ferramentas mais potentes no arsenal diagnóstico, sua capacidade para elucidar a heterogeneidade estrutural na LMP tem sido limitada.

Neste estudo, utilizamos mapas de cores gerados por TD para classificar o *status* dos principais tratos da substância branca através de um sistema com escala de três pontos baseada na inspeção visual de cada trato individual da substância branca. O mapa de cores, combinado às imagens convencionais volumétricas pesadas em T1, permite a avaliação pormenorizada da anatomia da substância branca destes pacientes. Nossos resultados confirmam que, mesmo nesta amostragem populacional pequena, existe grande variabilidade de acometimento da substância branca.

Embora a avaliação qualitativa das imagens, como a empregada aqui através do sistema de escore, carregue inerentemente alto grau de subjetividade, ela reflete de maneira mais próxima a atividade diária do radiologista na prática clínica.

O conceito do uso de sistemas de escore de lesões visibilizadas por RM tem demonstrado adicionar grandes benefícios à classificação e estudos de seguimento [85-87]. Para que um sistema de escore seja válido, é imperativo que se tenha conhecimento da variação da normalidade. Isto se torna uma tarefa particularmente difícil na população pediátrica, pelas mudanças da anatomia normal durante o desenvolvimento, especialmente nos primeiros anos de vida. Além do mais, os mapas codificados em cores são modalidade relativamente nova e um treinamento dedicado se faz necessário para a acurácia na diferenciação entre normal e anormal.

As imagens consideradas como normais para comparação neste estudo foram encontradas no nosso banco de dados, incluindo 35 crianças normais pareadas por idade de 12 meses a 15 anos de idade.

Pela nossa atual dificuldade no entendimento da normalidade e suas variações, foi optado por um sistema de escore com apenas três categorias como primeira abordagem na análise dos tratos da substância branca. Um problema do presente sistema de classificação apresentado seria a potencial falta de sensibilidade para detecção de lesões, principalmente entre as categorias 0 e 1, onde uma postura mais conservadora foi escolhida deliberadamente, a fim de se reduzirem possíveis falsos-positivos.

Este estudo mostra que múltiplos observadores com instruções simples podem avaliar os tratos da substância branca caracterizados através do TD lançando mão deste sistema de escores com reprodutibilidade moderada. Embora especialistas em neurorradiologia experientes, os dois observadores adicionais que participaram nos testes de reprodutibilidade receberam somente os critérios descritos neste estudo para identificação e escore dos diferentes tratos da substância branca, assim como as imagens do banco de dados de controles, sem um treinamento formal. A redução do sistema de escore para uma escala de 2 pontos, (normal/anormal) aumentou o índice de concordância entre os observadores, assim como de consistência das observações repetidas pelo observador primário (reprodutibilidade intra-observador).

De nota, houve variabilidade na concordância do escore entre os diferentes tratos – mas muitos tiveram 100% de concordância inter-observador (pedúnculos cerebrais, fascículos fronto-occipitais inferiores/longitudinais inferiores, fascículos fronto-occipitais superiores).

Os índices mais baixos de reprodutibilidade tanto para testes intra como inter-observadores foram obtidos para o corpo caloso. Isto pode se dever a uma grande variabilidade em forma e tamanho entre diferentes gêneros e idades e talvez, entre quaisquer indivíduos. Isto também poderia indicar que os mapas codificados em cores, ao realçar o contraste ao longo dos bordos do corpo caloso, possam ter influenciado sua avaliação. Complementando a discussão prévia, o corpo caloso pode ser um dos casos de baixa especificidade na avaliação pelos mapas codificados por cores.

Os resultados da estatística *kappa* demonstraram baixo grau de concordância entre os observadores adicionais na escala de três pontos, com bom grau de concordância na escala de dois pontos. O grau de concordância, dois a dois, entre os observadores adicionais e o primário foi bom na escala de três pontos, elevando-se na escala de dois pontos.

Deve-se lembrar que os observadores adicionais, ao contrário do observador primário, não apresentavam experiência prévia com o método nem tampouco foram submetidos a qualquer tipo de treinamento e realizaram os escores com os dados para identificação das estruturas da substância branca aqui descritos, assim como com a explanação aqui apresentada para os critérios dos escores. O ótimo grau de concordância intra-observador na escala de três pontos, com elevação do valor *kappa* na escala de dois pontos pode refletir a necessidade de uma curva de aprendizado para a familiarização com o método.

Utilizando-se uma escala de dois pontos no sistema de avaliação e simplesmente distinguindo-se normal de anormal poderiam ser desenvolvidas inúmeras aplicações tanto clínicas como em pesquisas futuras, havendo potencialmente a possibilidade de uso de uma escala de 3 pontos desde que haja uma curva de aprendizado para a leitura dos mapas codificados em cores. Estudos futuros com um número maior de pacientes poderão levar a um refinamento deste sistema de avaliação.

Em publicação pregressa do mesmo grupo ^[25], relatamos dois pacientes com LMP cujos tratos córtico-espinhais e fibras penetrando o braço posterior da cápsula

interna apresentavam-se relativamente preservados enquanto que a radiação talâmica posterior encontrava-se marcadamente acometida. Tal observação surpreendeu, já que os tratos córtico-espinhais e fibras penetrando o braço posterior da cápsula interna, relacionados a funções motoras, sempre foram considerados como os mais afetados nesta doença, enquanto que a radiação talâmica posterior, que conecta o tálamo aos lobos parietal e occipital está mais relacionada a funções sensoriais, e era antes considerada como relativamente preservada nestas situações.

A paraplegia espástica de Little, quadro clássico da LMP, sempre foi amplamente aceita num contexto clínico-patológico e propedêutico neurológico confortável de que as fibras periventriculares mais mediais, as mais acometidas neste quadro (ilustradas por escassez da substância branca periventricular e ventriculomegalia nos exames de imagem), correspondem às fibras motoras representativas dos membros inferiores no homúnculo de Penfield ^[88]. O maior acometimento destas fibras responsáveis pela motricidade dos membros inferiores justificaria o déficit mais intenso do quadro clínico.

No presente estudo, entretanto, observamos que tanto a porção retrolenticular da cápsula interna como a radiação talâmica posterior, que comportam como maiores componentes os tratos tálamo-corticais e córtico-talâmicos, foram os tratos de substância branca que demonstraram as lesões mais frequentes e significativas, reproduzindo os resultados da publicação anterior.

As vias talâmicas participam da complexa interação sensório-motora recebendo informações sensoriais da periferia e enviando projeções corticais, dentre

elas, ao córtex parieto-occipital por meio da radiação talâmica posterior. O córtex sensitivo somático apresenta conexões de associação córtico-cortical às áreas pré-motoras e pré-frontal, conexões calosas e projeções descendentes aos núcleos da base, tronco cerebral e medula espinhal. Por sua vez, os núcleos da base, que recebem aferência de praticamente todas as regiões do córtex cerebral, projetam-se por meio de relé no tálamo ao córtex frontal, comportando a alça motoresquelética, além das alças oculomotora, de associação e límbica.

Estabelece-se, portanto, uma complexa relação entre áreas corticais cerebrais, incluindo o córtex sensitivo somático, motor primário e pré-motor, que apresentam conexões com o núcleo lentiforme (putame e segmento interno do globo pálido) e *pars reticulata* da substância negra, que por sua vez apresentam conexões com os núcleos ventral anterior e ventral lateral do tálamo, conectando-se de volta ao córtex da área motora suplementar, pré-motor e motor primário ^[89].

Os nossos achados permitem especular sobre a possibilidade de uma maior complexidade dos circuitos neurais lesados para a determinação dos déficits motores na LMP, podendo se manifestar no circuito tálamo-cortical ^[90] acima descrito.

Tais resultados também são consistentes com publicação anterior sobre estudo *post-mortem* de padrão de lesões em LMP ^[91] e, em nosso conhecimento, a técnica de TD seria a primeira modalidade de imagem com capacidade para demonstrar tais achados *in vivo*.

Constituintes importantes da porção retrolenticular da cápsula interna / radiação talâmica posterior, além de fibras talâmicas e radiação óptica, incluiriam

fibras longas corticofugais (mais notadamente tratos parieto-occipito-pontinos) e tratos de associação córtico-cortical como o fascículo longitudinal inferior e o fascículo fronto-occipital inferior. Dentre estas fibras, as fibras de associação foram avaliadas em diferentes níveis de corte (Figuras 5-11,13,14) e foram avaliadas como relativamente preservadas na maioria dos pacientes.

Os tratos pontinos passam pelos pedúnculos cerebrais e são redirecionados aos pedúnculos cerebelares médios (fibras córtico-ponto-cerebelares) na ponte. O acometimento de tratos córtico-pontinos em LMP também é possível, porém a extensão de anormalidades dos pedúnculos cerebrais e pedúnculos cerebelares médios não foi tão evidente quanto na porção retrolenticular da cápsula interna/radiação talâmica posterior.

É importante que se destaque que os tratos córtico-espinhais também estavam acometidos em nossa população de pacientes, embora a porcentagem de tratos classificados como anormais tenha sido maior para a porção retrolenticular da cápsula interna e radiação talâmica posterior. Não podemos excluir a possibilidade de que nosso protocolo atual de classificação não apresente sensibilidade suficiente para perdas específicas de fibras motoras responsáveis pelas deficiências funcionais (como discutido acima).

Lesões das fibras comissurais também foram prevalentes nesta amostra de pacientes, o que está de acordo com observações prévias utilizando-se RM em pacientes com LMP ^[92-96]. Dentre as fibras comissurais, o esplênio do corpo caloso e o *tapetum* foram os mais significativamente afetados, os quais se acredita que

contenham projeções comissurais dos lobos parietais, occipitais e temporais. Em conjunto com a atrofia da porção retrolenticular da cápsula interna / radiação talâmica posterior, estes resultados sugerem fortemente a concentração de lesões da substância branca parietal e occipital.

Um número maior de pacientes no futuro próximo permitirá uma correlação clínica mais estreita e proverá informações quanto a quais estruturas ao longo do neuroeixo seriam mais sensíveis para avaliação de anormalidades clínicas específicas.

Uma das vantagens definitivas da técnica de TD seria a possibilidade de medidas quantitativas do diâmetro dos tratos bem como de seus parâmetros específicos [24, 26, 71] [97, 98] que poderão ser abordados como estudo complementar a este no futuro. No entanto, um problema potencial que já pode ser antecipado e previamente discutido seriam os efeitos de volume parcial devido às dimensões reduzidas do cérebro nesta faixa etária.

Uma reconstrução tridimensional (Figura 16) foi utilizada para evidenciar as fibras penetrantes do braço posterior da cápsula interna e da radiação talâmica posterior. Embora tal abordagem seja muito robusta para o entendimento da trajetória tridimensional do trato de interesse, seu uso em rotina diagnóstica pode ser limitado por diversas causas. Primeiro, a reconstrução depende da localização das regiões de interesse utilizadas como referência para a tratografia e edição subjetiva dos mesmos. O estabelecimento de protocolos para escolha de regiões de interesse poderia melhorar estes problemas [71-73, 98].

O estabelecimento de protocolos pode ser desafiador em pacientes com LMP, que comumente apresentam alterações anatômicas graves. Além disso, os resultados das reconstruções são influenciados pelos limites de AF e ângulos utilizados. Embora esta influência possa ser potencialmente removida pela utilização de limites semelhantes para todas as crianças, os valores de AF mudam no decorrer do desenvolvimento ^[15] e o mesmo limite de AF pode não resultar em reconstruções equivalentes para cérebros com diferentes idades, principalmente devido aos efeitos de volume parcial citados anteriormente. Portanto, o uso de reconstrução tridimensional pode estar limitado à compreensão visual de anormalidades significativas visibilizadas nos mapas de cores. Para a prática clínica de rotina, acreditamos que o exame bidimensional permita uma abordagem apropriada, prontamente disponível para interpretação e sem tempo adicional de processamento.

Em resumo, a variabilidade de lesões da substância branca de fibras motoras e sensoriais pode ser claramente demonstrada pela técnica de TD. Com o aumento do número de crianças avaliadas por tal modalidade de imagem, e aquisição de maior número de controles, esta técnica permitirá obter avanços no entendimento das lesões cerebrais em distúrbios neurológicos da infância, incluindo-se a PC. Estes resultados podem ser utilizados para melhora do entendimento da patogênese e podem levar, em última instância, a progressos na classificação clínica e no tratamento para crianças com PC e outros distúrbios neurológicos da infância pela possibilidade de prover opções de tratamento específico baseados no padrão de lesão da substância branca.

7 Conclusões

1. Foram estabelecidos critérios para a identificação de 26 tratos da substância branca através da técnica de imagem por tensores de difusão (TD), com atenção aos reparos anatômicos utilizados;
2. Foram estabelecidos critérios criando um escore qualitativo, baseado na inspeção visual dos tratos da substância branca, para a avaliação da normalidade destes tratos, com concordância percentual inter e intra-observador aceitáveis.
3. A aplicação desta metodologia na avaliação de uma amostra de 24 crianças com PC associada a LMP bem como a um grupo de 35 controles pareados por idade demonstrou grande variabilidade do padrão de lesões de substância branca na crianças com paralisia cerebral, de forma corroborativa em relação à frequência de acometimento de determinados tratos em estudos anatomopatológicos pregressos.

8 Referências

- [1] Osler S. The cerebral Palsies of Children. London: Mac Keith Press; 1987.
- [2] Keogh JM, Badawi N. The origins of cerebral palsy. *Curr Opin Neurol*. 2006 Apr;19(2):129-34.
- [3] Volpe JJ. Cerebral white matter injury of the premature infant-more common than you think. *Pediatrics*. 2003 Jul;112(1 Pt 1):176-80.
- [4] Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol*. 2000 Feb;5(1):3-16.
- [5] Rezaie P, Dean A. Periventricular leukomalacia, inflammation and white matter lesions within the developing nervous system. *Neuropathology*. 2002 Sep;22(3):106-32.
- [6] Folkerth RD, Keefe RJ, Haynes RL, Trachtenberg FL, Volpe JJ, Kinney HC. Interferon-gamma expression in periventricular leukomalacia in the human brain. *Brain Pathol. (Zurich, Switzerland)*. 2004 Jul;14(3):265-74.
- [7] Srinivasan L, Dutta R, Counsell SJ, Allsop JM, Boardman JP, Rutherford MA, et al. Quantification of deep gray matter in preterm infants at term-equivalent age using manual volumetry of 3-tesla magnetic resonance images. *Pediatrics*. 2007 Apr;119(4):759-65.
- [8] Huppi PS, Barnes PD. Magnetic resonance techniques in the evaluation of the newborn brain. *Clin Perinatol*. 1997 Sep;24(3):693-723.
- [9] Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan FM, Edwards AD. Magnetic resonance imaging of preterm brain injury. *Arch Dis Child*. 2003 Jul;88(4):F269-74.

- [10] Huppi PS, Amato M. Advanced magnetic resonance imaging techniques in perinatal brain injury. *Biol Neonate*. 2001 Jul;80(1):7-14.
- [11] Huppi PS, Inder TE. Magnetic resonance techniques in the evaluation of the perinatal brain: recent advances and future directions. *Semin Neonatol*. 2001 Apr;6(2):195-210.
- [12] Barkovich AJ. Brain and spine injuries in infancy and childhood. Barkovich, AJ, ed. *Pediatric Neuroimaging*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p.181-84.
- [13] Neil JJ, Shiran SI, McKinstry RC, Schefft GL, Snyder AZ, Almli CR, et al. Normal brain in human newborns: apparent diffusion coefficient and diffusion anisotropy measured by using diffusion tensor MR imaging. *Radiology*. 1998 Oct;209(1):57-66.
- [14] Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Philip JV, Nehra D, Snyder AZ, et al. Diffusion-tensor MR imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 Oct;23(9):1445-56.
- [15] Mukherjee P, Miller JH, Shimony JS, Conturo TE, Lee BC, Almli CR, et al. Normal brain maturation during childhood: developmental trends characterized with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. 2001 Nov;221(2):349-58.
- [16] Neil J, Miller J, Mukherjee P, Huppi PS. Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain - a technical review. *NMR Biomed*. 2002 Nov-Dec;15(7-8):543-52.

- [17] McKinstry RC, Miller JH, Snyder AZ, Mathur A, Schefft GL, Almlí CR, et al. A prospective, longitudinal diffusion tensor imaging study of brain injury in newborns. *Neurology*. 2002 Sep 24;59(6):824-33.
- [18] Miller SP, Vigneron DB, Henry RG, Bohland MA, Ceppi-Cozzio C, Hoffman C, et al. Serial quantitative diffusion tensor MRI of the premature brain: development in newborns with and without injury. *J Magn Reson Imaging*. 2002 Dec;16(6):621-32.
- [19] Horsfield MA, Jones DK. Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases - a review. *NMR Biomed*. 2002 Nov-Dec;15(7-8):570-7.
- [20] Huppi PS, Murphy B, Maier SE, Zientara GP, Inder TE, Barnes PD, et al. Microstructural brain development after perinatal cerebral white matter injury assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Pediatrics*. 2001 Mar;107(3):455-60.
- [21] Hoon AH, Jr., Belsito KM, Nagae-Poetscher LM. Neuroimaging in spasticity and movement disorders. *J Child Neurol*. 2003 Sep;18 Suppl 1:S25-39.
- [22] Glenn OA, Henry RG, Berman JI, Chang PC, Miller SP, Vigneron DB, et al. DTI-based three-dimensional tractography detects differences in the pyramidal tracts of infants and children with congenital hemiparesis. *J Magn Reson Imaging*. 2003 Dec;18(6):641-8.
- [23] Lee ZI, Byun WM, Jang SH, Ahn SH, Moon HK, Chang Y. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of microstructural abnormalities in children with brain injury. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003 Jul;82(7):556-9.

- [24] Thomas B, Eyssen M, Peeters R, Molenaers G, Van Hecke P, De Cock P, et al. Quantitative diffusion tensor imaging in cerebral palsy due to periventricular white matter injury. *Brain*. 2005 Nov;128(Pt 11):2562-77.
- [25] Hoon AH, Jr., Lawrie WT, Jr., Melhem ER, Reinhardt EM, Van Zijl PC, Solaiyappan M, et al. Diffusion tensor imaging of periventricular leukomalacia shows affected sensory cortex white matter pathways. *Neurology*. 2002 Sep 10;59(5):752-6.
- [26] Fan GG, Yu B, Quan SM, Sun BH, Guo QY. Potential of diffusion tensor MRI in the assessment of periventricular leukomalacia. *Clin Radiol*. 2006 Apr;61(4):358-64.
- [27] Anjari M, Srinivasan L, Allsop JM, Hajnal JV, Rutherford MA, Edwards AD, et al. Diffusion tensor imaging with tract-based spatial statistics reveals local white matter abnormalities in preterm infants. *Neuroimage*. 2007 Apr 15;35(3):1021-7.
- [28] Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Aug;47(8):571-6.
- [29] Mac Keith RC MI, Polani PE. The Little Club. Memorandum on terminology and classification of "cerebral palsy". *Cereb Palsy Bull*. 1959;1:27-35.
- [30] Folkerth RD. Neuropathologic substrate of cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2005 Dec;20(12):940-9.
- [31] Johnston MV, Hoon AH, Jr. Possible mechanisms in infants for selective basal ganglia damage from asphyxia, kernicterus, or mitochondrial encephalopathies. *J Child Neurol*. 2000 Sep;15(9):588-91.

- [32] Barkovich AJ. Chapter 4. Brain and Spine injuries in infancy and childhood. In: Barkovich AJ, ed. *Pediatric Neuroimaging*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. p.203-36.
- [33] Johnsen SD, Bodensteiner JB, Lotze TE. Frequency and nature of cerebellar injury in the extremely premature survivor with cerebral palsy. *J Child Neurol*. 2005 Jan;20(1):60-4.
- [34] Robinson MN, Peake LJ, Ditchfield MR, Reid SM, Lanigan A, Reddihough DS. Magnetic resonance imaging findings in a population-based cohort of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2009 Jan;51(1):39-45.
- [35] Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI correlates of cerebral palsy: the European Cerebral Palsy Study. *JAMA*. 2006 Oct 4;296(13):1602-8.
- [36] Soot A, Tomberg T, Kool P, Rein R, Talvik T. Magnetic resonance imaging in children with bilateral spastic forms of cerebral palsy. *Pediatr Neurol*. 2008 May;38(5):321-8.
- [37] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986 Nov;161(2):401-7.
- [38] Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med*. 1990 May;14(2):330-46.
- [39] Warach S, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelman RR. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology*. 1992 Sep;42(9):1717-23.

- [40] van Gelderen P, de Vleeschouwer MH, DesPres D, Pekar J, van Zijl PC, Moonen CT. Water diffusion and acute stroke. *Magn Reson Med*. 1994 Feb;31(2):154-63.
- [41] Makris N, Worth AJ, Sorensen AG, Papadimitriou GM, Wu O, Reese TG, et al. Morphometry of in vivo human white matter association pathways with diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1997 Dec;42(6):951-62.
- [42] Mori S, Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1999 Feb;45(2):265-9.
- [43] vanZijl PCM, Nagae-Poetscher LM, Mori S. Chapter 6. Quantitative diffusion imaging. In: Baert AL, Sartor K, eds. *MR imaging in white matter diseases of the brain and spinal cord*. Berlin: Springer-Verlag; 2005. p.63-81.
- [44] Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Apr;13(4):534-46.
- [45] Mori S, Barker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. *Anat Rec*. 1999 Jun 15;257(3):102-9.
- [46] Provenzale JM, Sorensen AG. Diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: theoretic considerations and clinical applications. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Dec;173(6):1459-67.
- [47] Stadnik TW, Demaerel P, Luypaert RR, Chaskis C, Van Rompaey KL, Michotte A, et al. Imaging tutorial: differential diagnosis of bright lesions on diffusion-weighted MR images. *Radiographics*. 2003 Jan-Feb;23(1):e7.

- [48] Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581-7.
- [49] da Rocha AJ, da Silva CJ, Gama HP, Baccin CE, Braga FT, Cesare Fde A, et al. Comparison of magnetic resonance imaging sequences with computed tomography to detect low-grade subarachnoid hemorrhage: Role of fluid-attenuated inversion recovery sequence. *J Comput Assist Tomogr*. 2006 Mar-Apr;30(2):295-303.
- [50] Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000 Nov;217(2):331-45.
- [51] Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol*. 1992 Sep;159(3):591-9.
- [52] Jones DK, Griffin LD, Alexander DC, Catani M, Horsfield MA, Howard R, et al. Spatial normalization and averaging of diffusion tensor MRI data sets. *Neuroimage*. 2002 Oct;17(2):592-617.
- [53] Jones DK, Horsfield MA, Simmons A. Optimal strategies for measuring diffusion in anisotropic systems by magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 1999 Sep;42(3):515-25.
- [54] Neil JJ, Inder TE. Imaging perinatal brain injury in premature infants. *Semin Perinatol*. 2004 Dec;28(6):433-43.
- [55] Barkovich AJ, Miller SP, Bartha A, Newton N, Hamrick SE, Mukherjee P, et al. MR imaging, MR spectroscopy, and diffusion tensor imaging of sequential studies in neonates with encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Mar;27(3):533-47.

- [56] Barkovich AJ, Westmark KD, Bedi HS, Partridge JC, Ferriero DM, Vigneron DB. Proton spectroscopy and diffusion imaging on the first day of life after perinatal asphyxia: preliminary report. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 Oct;22(9):1786-94.
- [57] Glenn OA, Ludeman NA, Berman JI, Wu YW, Lu Y, Barth A, et al. Diffusion tensor MR imaging tractography of the pyramidal tracts correlates with clinical motor function in children with congenital hemiparesis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Oct;28(9):1796-802.
- [58] Son SM, Ahn YH, Sakong J, Moon HK, Ahn SH, Lee H, et al. Diffusion tensor imaging demonstrates focal lesions of the corticospinal tract in hemiparetic patients with cerebral palsy. *Neurosci Lett*. 2007 Jun 8;420(1):34-8.
- [59] Son SM, Park SH, Moon HK, Lee E, Ahn SH, Cho YW, et al. Diffusion tensor tractography can predict hemiparesis in infants with high risk factors. *Neurosci Lett*. 2009 Feb 13;451(1):94-7.
- [60] Nagy Z, Lindstrom K, Westerberg H, Skare S, Andersson J, Hallberg B, et al. Diffusion tensor imaging on teenagers, born at term with moderate hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res*. 2005 Nov;58(5):936-40.
- [61] Murakami A, Morimoto M, Yamada K, Kizu O, Nishimura A, Nishimura T, et al. Fiber-tracking techniques can predict the degree of neurologic impairment for periventricular leukomalacia. *Pediatrics*. 2008 Sep;122(3):500-6.
- [62] Huang H, Zhang J, Wakana S, Zhang W, Ren T, Richards LJ, et al. White and gray matter development in human fetal, newborn and pediatric brains. *Neuroimage*. 2006 Oct 15;33(1):27-38.

- [63] Berman JI, Mukherjee P, Partridge SC, Miller SP, Ferriero DM, Barkovich AJ, et al. Quantitative diffusion tensor MRI fiber tractography of sensorimotor white matter development in premature infants. *Neuroimage*. 2005 Oct 1;27(4):862-71.
- [64] Hermoye L, Saint-Martin C, Cosnard G, Lee SK, Kim J, Nassogne MC, et al. Pediatric diffusion tensor imaging: normal database and observation of the white matter maturation in early childhood. *Neuroimage*. 2006 Jan 15;29(2):493-504.
- [65] Laundre BJ, Jellison BJ, Badie B, Alexander AL, Field AS. Diffusion tensor imaging of the corticospinal tract before and after mass resection as correlated with clinical motor findings: preliminary data. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Apr;26(4):791-6.
- [66] Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, Wang R, Benner T, Sorensen AG, et al. Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery. *Neurosurgery*. 2005;56(1):130-7; discussion 8.
- [67] Nimsky C, Ganslandt O, Fahlbusch R. Implementation of fiber tract navigation. *Neurosurgery*. 2006 Apr;58(4 Suppl 2):ONS-292-303; discussion ONS--4.
- [68] Woods RP, Cherry SR, Mazziotta JC. Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. *J Comput Assist Tomogr*. 1992 Jul-Aug;16(4):620-33.
- [69] Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med*. 1996 Dec;36(6):893-906.

- [70] Pajevic S, Pierpaoli C. Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med*. 1999 Sep;42(3):526-40.
- [71] Stieltjes B, Kaufmann WE, van Zijl PC, Fredericksen K, Pearlson GD, Solaiyappan M, et al. Diffusion tensor imaging and axonal tracking in the human brainstem. *Neuroimage*. 2001 Sep;14(3):723-35.
- [72] Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, van Zijl PC, Mori S. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*. 2004 Jan;230(1):77-87.
- [73] Mori S, van Zijl PC. Fiber tracking: principles and strategies - a technical review. *NMR Biomed*. 2002 Nov-Dec;15(7-8):468-80.
- [74] Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage*. 2002 Sep;17(1):77-94.
- [75] Conturo TE, Lori NF, Cull TS, Akbudak E, Snyder AZ, Shimony JS, et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Aug 31;96(18):10422-7.
- [76] Huang H, Zhang J, van Zijl PC, Mori S. Analysis of noise effects on DTI-based tractography using the brute-force and multi-ROI approach. *Magn Reson Med*. 2004 Sep;52(3):559-65.
- [77] Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage*. 2007 Jul 1;36(3):630-44.

- [78] Rosner B. Fundamentals of biostatistics. Cengage Learning; 2006.
- [79] Nagae-Poetscher LM, Jiang H, Wakana S, Golay X, van Zijl PC, Mori S. High-resolution diffusion tensor imaging of the brain stem at 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Sep;25(8):1325-30.
- [80] Maenpaa H, Salokorpi T, Jaakkola R, Blomstedt G, Sainio K, Merikanto J, et al. Follow-up of children with cerebral palsy after selective posterior rhizotomy with intensive physiotherapy or physiotherapy alone. *Neuropediatrics*. 2003 Apr;34(2):67-71.
- [81] Chang CH, Albarracin JP, Lipton GE, Miller F. Long-term follow-up of surgery for equinovarus foot deformity in children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop*. 2002 Nov-Dec;22(6):792-9.
- [82] Bartlett DJ, Palisano RJ. Physical therapists' perceptions of factors influencing the acquisition of motor abilities of children with cerebral palsy: implications for clinical reasoning. *Phys Ther*. 2002 Mar;82(3):237-48.
- [83] Krach LE. Pharmacotherapy of spasticity: oral medications and intrathecal baclofen. *J Child Neurol*. 2001 Jan;16(1):31-6.
- [84] Arzoumanian Y, Mirmiran M, Barnes PD, Woolley K, Ariagno RL, Moseley ME, et al. Diffusion tensor brain imaging findings at term-equivalent age may predict neurologic abnormalities in low birth weight preterm infants. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Sep;24(8):1646-53.
- [85] Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 1996 Dec;27(12):2262-70.

-
- [86] Loes DJ, Hite S, Moser H, Stillman AE, Shapiro E, Lockman L, et al. Adrenoleukodystrophy: a scoring method for brain MR observations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994 Oct;15(9):1761-6.
- [87] Simon EM, Hevner R, Pinter JD, Clegg NJ, Miller VS, Kinsman SL, et al. Assessment of the deep gray nuclei in holoprosencephaly. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Nov-Dec;21(10):1955-61.
- [88] Martin JH. Sistemas de projeção descendente e o funcionamento motor da medula espinhal. In: Martin JH, ed. *Neuroanatomia: Texto e Atlas*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1998. p.268-9.
- [89] Martin JH. Os núcleos da base. In: Martin JH, ed. *Neuroanatomia: Texto e Atlas*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1998. p.323-31.
- [90] Hoon AH, Jr. Sensory and motor deficits in children with cerebral palsy born preterm correlate with diffusion tensor imaging abnormalities in thalamocortical pathways. *Dev Med Child Neurol*. 2009; in press.
- [91] Okoshi Y, Itoh M, Takashima S. Characteristic neuropathology and plasticity in periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol*. 2001 Sep;25(3):221-6.
- [92] Davatzikos C, Barzi A, Lawrie T, Hoon AH, Jr., Melhem ER. Correlation of corpus callosal morphometry with cognitive and motor function in periventricular leukomalacia. *Neuropediatrics*. 2003 Jun;34(5):247-52.
- [93] Baker LL, Stevenson DK, Enzmann DR. End-stage periventricular leukomalacia: MR evaluation. *Radiology*. 1988 Sep;168(3):809-15.
- [94] Flodmark O, Roland EH, Hill A, Whitfield MF. Periventricular leukomalacia: radiologic diagnosis. *Radiology*. 1987 Jan;162(1 Pt 1):119-24.
-

- [95] Flodmark O, Lupton B, Li D, Stimac GK, Roland EH, Hill A, et al. MR imaging of periventricular leukomalacia in childhood. *AJR Am J Roentgenol*. 1989 Mar;152(3):583-90.
- [96] Truwit CL, Barkovich AJ, Koch TK, Ferriero DM. Cerebral palsy: MR findings in 40 patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1992 Jan-Feb;13(1):67-78.
- [97] Xue R, van Zijl PC, Crain BJ, Solaiyappan M, Mori S. In vivo three-dimensional reconstruction of rat brain axonal projections by diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med*. 1999 Dec;42(6):1123-7.
- [98] Mori S, Kaufmann WE, Davatzikos C, Stieltjes B, Amodei L, Fredericksen K, et al. Imaging cortical association tracts in the human brain using diffusion-tensor-based axonal tracking. *Magn Reson Med*. 2002 Feb;47(2):215-23.

Anexos

ANEXO A. Documentos de aprovação pelo Comitê de Ética Institucional da Johns Hopkins University

Institutional Review Boards

Office of Human Subjects Research

East Baltimore Campus (JHM IRBs 1 – 4)
Turner Building, Room 36
720 Rutland Avenue
Baltimore, MD 21205-2196
(410) 955-3008 FAX (410) 955-4367

Bayview Campus (JHM IRB 5)
Asthma & Allergy Building, Rm. 3B74
5501 Hopkins Bayview Circle
Baltimore, MD 21224
(410) 550-1853 FAX (410) 550-0877

JHM-IRB 2

PROTOCOL EXPEDITED APPROVAL NOTICE

TO : Alexander H. Hoon, Jr., MD
Associate Professor, Pediatrics
Room 121
Kennedy Krieger Institute

FROM: David Cornblath, M.D.
Chairman - JHM-IRB 2

DATE: February 18, 2003

RE : **Application NO:03-01-07-01, entitled, Diffusion Tensor Imaging in Cerebral Palsy: New Techniques to Improve Rehabilitation (with Christos Davatzikos, Eric Levey, Elias Melhem, Michael Johnston, Susumu Mori, James Pekar, Lidia Poetscher, Elaine Stashinko, Peter van Zijl) WITH REVISED CONSENT Approved Under 45.CFR46.404**

In the Committee's opinion, the project qualified for expedited review. After review of the protocol, approval was granted on **02/06/2003**. Approval of the protocol and the consent form(s) is for the period of **02/06/2003 to 02/06/2004**. As principal investigator of the project, you are responsible for fulfilling the following requirements of approval:

- 1) The co-investigators listed on the application should be kept informed of the status of the project.
- 2) Changes, amendments, and addenda to the protocol or the consent form must be submitted to the JHM-IRB 2 for re-review and approval prior to the activation of the changes. The application number assigned to the project should be cited in any correspondence.
- 3) Only consent forms with a valid approval stamp may be presented to subjects. All consent forms signed by subjects enrolled in the study should be retained on file. The JHM-IRB 2 conducts periodic audits of protocol records, and consent documentation is part of such audits.
- 4) Federal regulations require review of an approved study not less than once per 12-month period. **Therefore, a renewal application must be submitted to the JHM-IRB 2 office SIX WEEKS prior to the above expiration date of 02/06/2004. This will allow sufficient time for review of the renewal application to be completed prior to the anniversary of the original approval date.** Failure to submit a renewal application in a timely fashion will result in termination of the study, at which point new subjects may not be enrolled and currently enrolled subjects must be taken off of the study.

DRC:bbs
CC KKI
Enclosure

INITIAL APPLICATION

Institutional Review Boards

Office of Human Subjects Research

1620 McElderry Street
 Reed Hall, Suite B-130
 Baltimore, MD 21205-1911
 Phone: (410) 955-3008
 Fax: (410) 955-4367 or (443) 287-5353

E-mail: jhmirb@jhmi.edu

TO : Alexander H. Hoon, Jr., MD
 Associate Professor, Pediatrics
 Room 121
 Kennedy Krieger Institute

FROM: David Cornblath, M.D.
 Chairman - JHM-IRB 2

DATE: September 22, 2004

RE : **Application NO:NA_000237, entitled, Diffusion Tensor Imaging in Children with Cerebral Palsy: Sensorimotor Correlates of Refined White Matter Imaging Classification (with Amy Bastian, Michael Johnston, Eric Levey, Lidia Poetscher, Elaine Stashinko, Peter VanZijl)**

APPROVAL NOTICE

EXPEDITED REVIEW

With Consent Form(s) Revised
 By **JHM-IRB 2**

**Pediatric Risk Category
 45CFR46.404**

I am pleased to inform you that **JHM-IRB 2** voted to approve the above-referenced protocol on **09/16/2004**. Approval of the protocol is for the period of **09/16/2004 to 09/16/2005**. The enclosed consent form(s) has been revised and approved by **JHM-IRB 2** on **09/16/2004**. It is approved for the period of **09/16/2004 to 09/16/2005**. We have also provided a copy of the track and change consent form(s) marking the changes made by **JHM-IRB 2**. As principal investigator of the project, you are responsible for fulfilling the following requirements of approval:

- 1) The co-investigators listed on the application should be kept informed of the status of the project.
- 2) Changes, amendments, and addenda to the protocol or the consent form(s) must be submitted to the **JHM-IRB 2** for re-review and approval prior to the activation of the changes. The application number assigned to the project should be cited in any correspondence.
- 3) Adverse Events should be reported in accordance with the new protocol deviation policy: **"JHM IRB GUIDANCE PROTOCOL EVENT AND PROTOCOL DEVIATION REPORTING REQUIREMENTS"** (as listed on the *JHM-IRB Website: <http://irb.jhmi.edu>*). New information that becomes available which could change the risk:benefit ratio must be submitted promptly for review. The JHM-IRB 2 and outside agencies must review the information to determine if the protocol should be modified, discontinued, or continued as originally approved.
- 4) Only consent forms with a valid approval stamp may be presented to subjects. All consent forms signed by subjects enrolled in the study should be retained on file. The JHM-IRB conducts periodic audits of protocol records, and consent documentation is part of such audits.
- 5) Federal regulations require review of an approved study not less than once per 12-month period. **Therefore, a continuing review application must be submitted to the JJHM-IRB 2 office SIX WEEKS prior to the above expiration date of 09/16/2005. This will allow sufficient time for review of the continuing review application to be completed prior to the anniversary of the original approval date.** Failure to submit a application in a timely fashion will result in termination of the study, at which point new subjects may not be enrolled and currently enrolled subjects must be taken off of the study.

**Office of Human Subjects Research
Institutional Review Boards**

1620 McElderry Street / Reed Hall, Suite B-130
Baltimore, MD 21205-1911
(410) 955-3008
(410) 955-4367 Fax
E-mail: jhmirb@jhmi.edu

JHM-IRB 2

**CONTINUING REVIEW
APPROVAL NOTICE
EXPEDITED REVIEW**

Protocol is closed to new enrollment

TO : Alexander H. Hoon, Jr., MD
Associate Professor, Pediatrics
Room 121, Kennedy Krieger Institute

FROM: David Cornblath, M.D.
Chairman - JHM-IRB 2

DATE: May 5, 2008

RE : **Application Number: 03-01-07-01, entitled, Diffusion Tensor Imaging in Cerebral Palsy: New Techniques to Improve Rehabilitation (with Christos Davatzikos, Eric Levey, Elias Melhem, Michael Johnston, Susumu Mori, James Pekar, Lidia Poetscher, Elaine Stashinko, Peter van Zijl, Doris Lin, Weihong Zang)**

I am pleased to inform you that the **JHM-IRB 2** approved the continuing review application for the above-referenced research on **04/24/2008**. Approval of the research is for the period of **04/24/2008 to 4/23/2009**. As principal investigator of the research, you are responsible for fulfilling the following requirements of approval:

- 1) The co-investigators listed on the application should be kept informed of the status of the research.
- 2) Changes to the research must be submitted on a "**Changes in Research Application**" to the JHM IRB for review and approval prior to the activation of the changes, with the following exception: changes made to eliminate apparent immediate hazards to the research participant may be instituted immediately and the JHM IRB should be informed of such changes promptly. The application number assigned to the research should be cited in all correspondence.
- 3) Reports of unanticipated problems involving risks to participants or others must be submitted to the JHM IRB in accord with the JHM IRB Guidance: Report of Unanticipated Problems Involving Risks to Participants or others, using the Problem/Event Report Form (on the JHM IRB Website).
- 4) Federal regulations require review of approved research not less than once per year. **Therefore, a continuing review application must be submitted to the JHM IRB office six weeks prior to the expiration date of 4/23/2009. This will allow sufficient time for review of the application to be completed prior to the expiration date.** Failure to submit a continuing review application prior to the expiration date will result in termination of the research, at which point new participants may not be enrolled and currently enrolled participants must discontinue participation in the study.

DC:bscherer
CC: KKI, GCRC

ANEXO B. Permissão para uso dos dados pelo Investigador Principal do projeto, Dr. Alexander H. Hoon Jr.

February 9, 2009

*A comprehensive
resource for children
with disabilities*

Dr. Leandro Tavares Lucato

I am pleased to be able to write this letter for Dr. Lidia Mayumi Nagae in support of her PhD thesis. She is welcome to present the data from our DTI study of children with cerebral palsy.

Sincerely,

Alexander H. Hoon Jr, MD, MPH
Associate Professor of Pediatrics
Johns Hopkins University School of Medicine
Director, Phelps Center for Cerebral Palsy
Kennedy Krieger Institute

Lidia Mayumi Nagae

ANEXO C. Dados demográficos

paciente	Gênero	Idade ao exame	Idade gestacional	Tipo de PC
1-	masculino	16 m	25 sem	Diplegia espástica
2-	masculino	6 a e 7 m	29 sem	Quadriplegia espástica
3-	feminino	7 a	29 sem	Diplegia espástica
4-	masculino	2 a e 10 m	27 sem	Diplegia espástica
5-	masculino	4 a e 7 m	28 sem	Diplegia espástica
6-	masculino	26 m	29 sem	Diplegia espástica
7-	feminino	7 a e 3 m	26 sem	Quadriplegia espástica
8-	feminino	13 a e 3 m	34 sem	Diplegia espástica
9-	masculino	2 a e 7 m	26 sem	Diplegia espástica
10-	masculino	4 a e 3 m	32 sem	Quadriplegia espástica
11-	masculino	7 a e 7 m	28 sem	Diplegia espástica
12-	feminino	6 a e 4 m	26 sem	Diplegia espástica
13-	masculino	8 anos	26 sem	Diplegia espástica
14-	masculino	4 a e 11 ms	26 sem	Diplegia espástica
15-	masculino	4 a e 11 m	26 sem	Hemiplegia
16-	feminino	7 a	30 sems	Atáxico
17-	feminino	8 a e 6 m	32 sem	Diplegia espástica
18-	masculino	9 a e 3 m	26 sem	Diplegia espástica
19-	feminino	6 a e 3 m	31 sem	Diplegia espástica
20-	masculino	8 a e 11 m	25 sem	Diplegia espástica
21-	masculino	5 a e 8 m	28 sem	Diplegia espástica
22-	masculino	5 a e 11 m	30 sem	Diplegia espástica
23-	feminino	5 a	29 sem	Quadriplegia espástica
24-	feminino	4 a e 5 m	24 sem	Diplegia espástica

a = anos; m = meses; sem = semanas

ANEXO D. Escores do observador principal para toda a amostra de pacientes

Paciente	Tratos de projeção; tratos/estruturas cerebelares							
	D-TCP/TCS	E- TCP/TCS	D-BPCI	E-BPCI	D-PCe	E-PCe	PCM	DPCS
1	2	1	1	1	0	0	0	2
2	0	0	0	0	0	1	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	1	0	0	0	0	0	0
7	0	1	1	1	0	1	1	0
8	0	1	0	1	0	1	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	1	1	1	1	0	0
11	0	0	1	1	0	0	1	0
12	1	1	0	0	1	1	1	1
13	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	1	0	1	0	1	0	0
16	1	1	1	1	1	1	1	1
17	0	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	1	1	0	0	0	0
23	1	1	1	1	1	1	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0

Resultados finais: a primeira coluna identifica os pacientes por números; as demais colunas apresentam os escores correspondentes. D: direito; E: esquerdo; TCP/TCS: tratos córtico-pontino/córtico-espinhal; BPCI: braço posterior da cápsula interna; PCe: pedúnculo cerebelar; PCM: pedúnculo cerebelar médio; DPCS: decussação dos pedúnculos cerebelares superiores.

Tratos de projeção								
Paciente	D-PRLCI	E- PRLCI	D-RTP	E-RTP	D-CRS	E-CRS	D-TAL	D-TAL
1	2	2	2	2	2	2	1	1
2	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	2	2	1	1
4	2	2	2	2	1	1	0	0
5	2	2	2	2	1	1	0	0
6	1	2	1	2	2	2	1	1
7	2	2	2	2	2	2	1	1
8	0	1	0	1	0	1	0	1
9	2	2	2	2	1	1	1	1
10	2	2	2	2	2	2	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1
12	1	1	1	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1	1	0	0
14	2	2	2	2	1	1	1	1
15	0	2	0	2	0	2	0	1
16	2	2	2	2	1	1	1	1
17	1	2	1	2	1	1	1	1
18	1	2	1	2	1	1	0	0
19	1	1	1	1	1	1	0	0
20	1	1	1	1	1	1	0	0
21	1	1	1	1	0	0	0	0
22	2	2	2	2	2	2	1	1
23	2	2	2	2	2	2	1	1
24	0	0	0	0	0	0	0	0

Resultados finais: a primeira coluna identifica os pacientes por números; as demais colunas apresentam os escores correspondentes. D: direito; E: esquerdo; PRLCI: porção retrolenticular da cápsula interna; RTP: radiação talâmica posterior; CRS: coroa radiada superior; TAL: tálamos.

Fibras de associação e comissurais										
Paciente	D- FFOI/FLI	E- FFOI/FLI	D- FLS	E- FLS	D- UNC/FOI	E- UNC/FOI	D- CGI	E- CGI	D- CRS	E- CRS
1	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
4	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
5	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
6	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
7	2	2	2	2	1	1	0	0	2	2
8	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
11	0	0	2	2	0	0	1	1	2	2
12	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1
13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	1	0	2	0	0	0	1	0	1
16	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
17	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
19	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
20	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
23	1,0	1,0	2	2	0	0	0	0	2	2
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Resultados finais: a primeira coluna identifica os pacientes por números; as demais colunas apresentam os escores correspondentes. D: direito; E: esquerdo; FFOI/FLI: fascículos fronto-occipital inferior/longitudinal inferior; FLS: fascículo longitudinal superior; UNC/FOI: fascículos uncinado/fronto-occipital inferior; CGI: cíngulo inferior; CRS: coroa radiada superior.

Paciente	Fibras de associação e comissurais										
	R- FFOS/RTA	E- FFOS/RTA	D- FXI	D- FXI	CC- joelho	CC- corpo	CC- esplênio	D- TAP	E- TAP	D- CA	E- CA
1	1	1	0	0	1	2	1	2	2	0	0
2	0	0	0	0	0	1	1	2	2	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
4	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	1	1	2	2	0	0
6	0	0	0	0	0	1	0	2	2	0	0
7	0	0	0	0	1	2	1	2	2	0	0
8	0	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0
9	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
10	2	2	0	0	0	2	1	2	2	1	1
11	1	1	0	0	1	2	1	2	2	1	1
12	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1
13	0	0	0	0	0	1	0	2	2	0	0
14	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
15	0	2	0	0	1	1	1	0	2	0	1
16	0	0	0	0	0	1	1	2	2	0	0
17	0	0	0	0	0	1	0	2	2	0	0
18	0	0	0	0	0	1	0	2	2	0	0
19	1	1	0	1	0	2	2	2	2	0	0
20	0	0	0	0	1	2	1	2	2	0	0
21	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
22	0	0	0	0	0	2	1	2	2	0	0
23	2	2	0	0	1	2	2	2	2	1	1
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Resultados finais: a primeira coluna identifica os pacientes por números; as demais colunas apresentam os escores correspondentes. D: direito; E: esquerdo; FFOS/RTA: fascículo fronto-occipital superior/radiação talâmica anterior; FXI: fórnix inferior; CC: corpo caloso; TAP: *tapetum*; CA:comissura anterior.

ANEXO E. Resultados de testes de reprodutibilidade por concordância percentual

Teste de reprodutibilidade inter-observador para escores de estruturas da substância branca.

	Observadores		
	1-2	2-3	1-3
Concordância percentual (escala de três pontos)	0,775 (77,5%)	0,73	0,68
Concordância percentual (escala de dois pontos)	0,835	0,79	0,77

Teste de reprodutibilidade intra-observador para escores de estruturas da substância branca.

Observador principal	
	Observações 1-2
Concordância percentual (escala de três pontos)	0,861
Concordância percentual (escala de dois pontos)	0,907

ANEXO F. Resultados de concordância percentual na escala de três pontos para as diferentes estruturas da substância branca

100% de concordância:

Pedúnculos cerebrais direito e esquerdo
Pedúnculo cerebelar médio no plano sagital
Fascículos fronto-occipital inferior/longitudinal inferior direito e esquerdo
Fascículo longitudinal superior direito
Fascículos fronto-occipital superior direito e esquerdo

89% de concordância:

Braços posteriores da cápsula interna direito e esquerdo
Porção retrolenticular da cápsula interna esquerda
Tálamos direito e esquerdo
Tratos uncinado/fronto-occipital inferior direito e esquerdo
Cíngulos inferiores direito e esquerdo
Cíngulo superior esquerdo
Fórnix inferior direito
Joelho do corpo caloso
Tronco do caloso

78% de concordância:

Porção retrolenticular da cápsula interna direita
Fascículo longitudinal superior esquerdo
Cíngulo superior direito
Fórnix esquerdo

67% de concordância:

Coroa radiada superior esquerda

< 55% de concordância:

Tratos córtico-pontino/córtico-espinhal direito e esquerdo
Decussação dos pedúnculos cerebelares superiores
Radiações talâmicas posteriores direita e esquerda
Coroa radiada superior direita
Esplênio do corpo caloso
Comissuras anteriores direita e esquerda
Tapetum direito e esquerdo

ANEXO G. Resultados da estatística *kappa* inter-observadores

Escala de três pontos:

Observadores	lado	TCP/TCS	BPCI	PCe	PRLCI	RTP	CRS	TAL	FFOI/FLI
1-2	D	0,750/ 0,002	CI	CI	0,308/ 0,201	0,308/ 0,183	0,654/ 0,003	0,400/ 0,134	-0,174/ 0,571
	E	0,182/ 0,571	CI	CI	0,438/ 0,068	CI	CI	0,400/ 0,134	CI
2-3	D	CI	CI	1,000/ <0,001	0,280/ 0,197	0,654/ 0,005	0,654/ 0,003	0,500/ 0,134	-0,125/ 0,708
	E	0,526/ 0,073	CI	CI	0,413/ 0,061	CI	CI	0,308/ 0,343	CI
1-3	D	CI	0,400/ 0,134	CI	0,280/ 0,197	0,609/ 0,256	1,000/ <0,001	0,400/ 0,134	0,609/ 0,047
	E	0,308/ 0,343	0,182/ 0,571	0,357/ 0,284	0,400/ 0,095	0,500/ 0,134	1,000/ 0,003	0,270/ 0,236	0,609/ 0,047

Observadores	lado	FLS	UNC/FLI	CGI	CGS	FFOS/RTA	FXI	TAP	CA
1-2	D	0,250/ 0,303	CI	CI	1,000/ <0,001	CI	1,000/ <0,001	0,250/ 0,302	CI
	E	0,341/ 0,148	NC1/ <0,001	CI	CI	CI	NC1 <0,001	CI	CI
2-3	D	0,471/ 0,046	1,000/ <0,001	CI	CI	1,000/ <0,001	1,000/ <0,001	0,460/ 0,034	CI
	E	0,224/ 0,215	CI	CI	1,000/ <0,001	CI	CI	0,250/ 0,302	CI
1-3	D	0,471/ 0,046	CI	CI	CI	CI	1,000/ <0,001	0,250/ 0,211	CI
	E	0,390/ 0,025	-0,125/ 0,708	CI	CI	CI	CI	CI	CI

Observadores	lado	PCM	DPCS	CC-JOELHO	CC-TRONCO	CC-ESPLÊNIO
1-2	D	CI	0,438/ 0,063	0,571/ 0,058	CI	0,280/ 0,243
	E					
2-3	D	CI	CI	CI	0,182/ 0,410	0,460/ 0,057
	E					
1-3	D	CI	CI	CI	CI	0,135/ 0,560
	E					

Os valores são dispostos como *kappa*p-valor em cada célula. P-valor < 0,005 em negrito. D: direito; E: esquerdo; TCP/TCS: tratos córtico-pontino/córtico-espinhal; BPCI: braço posterior da cápsula interna; PCe: pedúnculo cerebelar; PCM: pedúnculo cerebelar médio; DPCS: decussação dos pedúnculos cerebelares superiores; PRLCI: porção retrolenticular da cápsula interna; RTP: radiação talâmica posterior; CRS: coroa radiada superior; TAL: tálamos; FFOI/FLI: fascículos fronto-occipital inferior/longitudinal inferior; FLS:fascículo longitudinal superior; UNC/FOI: fascículos uncinado/fronto-occipital inferior; CGI: cíngulo inferior; CRS: coroa radiada superior; FFOS/RTA: fascículo fronto-occipital superior/radiação talâmica anterior; FXI: fórnix inferior; CC: corpo caloso; TAP: *tapetum*; CA:comissura anterior. CI: coluna incompatível. NC1: número de colunas igual a 1.

Escala de dois pontos:

Observadores	lado	TCP/TCS	BPCI	PCe	PRLCI	RTP	CRS	TAL	FFOI/FLI
1-2	D	0,727/ 0,023	CI	CI	1,000/ 0,003	0,609/ 0,047	0,400/ 0,134	0,400/ 0,134	-0,174/ 0,571
	E	0,182/ 0,571	CI	CI	0,727/ 0,023	CI	CI	0,400/ 0,134	CI
2-3	D	0,609/ 0,047	CI	1,000/ <0,001	0,400/ 0,134	0,609/ 0,047	0,400/ 0,134	0,500/ 0,134	-0,125/ 0,708
	E	0,526/ 0,073	CI	CI	0,400/ 0,134	CI	1,000/ <0,001	0,308/ 0,343	CI
1-3	D	0,400/ 0,134	0,400/ 0,134	CI	0,400/ 0,134	1,000/ 0,003	1,000/ 0,003	0,400/ 0,134	0,609/ 0,047
	E	0,308/ 0,343	0,182/ 0,571	0,357/ 0,284	0,609/ 0,047	1,000/ <0,001	1,000/ <0,001	0,270/ 0,236	0,609/ 0,047

Observadores	lado	FLS	UNC/FLI	CGI	CGS	FFOS/RTA	FXI	TAP
1-2	D	0,100/ 0,764	CI	1,000/ 0,003	1,000/ 0,003	CI	1,000/ <0,001	-0,125/ 0,708
	E	0,500/ 0,134	CI	0,609/ 0,047	0,609/ 0,047	CI	1,000/ <0,001	CI
2-3	D	0,341/ 0,294	1,000/ <0,001	CI	0,609/ 0,047	1,000/ <0,001	1,000/ <0,001	0,400/ 0,134
	E	0,250/ 0,257	CI	CI	1,000/ 0,003	CI	CI	0,609/ 0,047
1-3	D	0,341/ 0,294	CI	CI	0,609/ 0,047	CI	1,000/ <0,001	0,400/ 0,134
	E	0,250/ 0,257	-0,125/ 0,708	CI	0,609/ 0,047	-0,125/ 0,708	CI	CI

Observadores	lado	CA	PCM	DPCS	CC-JOELHO	CC-TRONCO	CC-ESPLÊNIO
1-2	D	0,143/ 0,635	CI	0,571/ 0,058	0,571/ 0,058	CI	0,143/ 0,635
	E	0,182/ 0,343					
2-3	D	CI	0,727/ 0,023	0,182/ 0,343	0,550/ 0,099	0,053/ 0,858	0,500/ 0,134
	E	CI					
1-3	D	CI	CI	0,400/ 0,134	0,571/ 0,058	CI	0,143/ 0,653
	E	CI					

Os valores são dispostos como *kappa*/p-valor em cada célula. P-valor < 0,005 em negrito. D: direito; E: esquerdo; TCP/TCS: tratos córtico-pontino/córtico-espinhal; BPCI: braço posterior da cápsula interna; PCe: pedúnculo cerebelar; PCM: pedúnculo cerebelar médio; DPCS: decussação dos pedúnculos cerebelares superiores; PRLCI: porção retrolenticular da cápsula interna; RTP: radiação talâmica posterior; CRS: coroa radiada superior; TAL: tálamos; FFOI/FLI: fascículos fronto-occipital inferior/longitudinal inferior; FLS: fascículo longitudinal superior; UNC/FOI: fascículos uncinado/fronto-occipital inferior; CGI: cíngulo inferior; CRS: coroa radiada superior; FFOS/RTA: fascículo fronto-occipital superior/radiação talâmica anterior; FXI: fórnix inferior; CC: corpo caloso; TAP: *tapetum*; CA:comissura anterior. CI: coluna incompatível. NCI: número de colunas igual a 1.

ANEXO H. Resultados da estatística *kappa* intra-observador

Observadores	lado	TCP/TCS	BPCI	PCe	PRLCI	RTP	CRS	TAL
Escala de três pontos:	D	CI	1,000/ 0,003	1,000/ <0,001	0,609/ 0,020	0,609/ 0,020	0,813/ 0,002	0,000/ 1,000
	E	0,780/ 0,016	1,000/ 0,003	1,000/ 0,003	0,500/ 0,134	0,500/ 0,134	0,769/ 0,018	-0,286/ 0,391
Escala de dois pontos:	D	0,609/ 0,047	1,000/ 0,003	1,000/ <0,001	1,000/ 0,003	1,000/ 0,003	1,000/ 0,003	0,000/ 1,000
	E	0,780/ 0,016	1,000/ 0,003	1,000/ 0,003	1,000/ <0,001	1,000/ <0,001	1,000/ <0,001	-0,286/ 0,391

Observadores	lado	FFOI/FLI	FLS	UNC/FLI	CGI	CGS	FFOS/RTA	FXI
Escala de três pontos:	D	CI	0,526/ 0,007	1,000/ 0,003	1,000/ <0,001	1,000/ <0,001	1,000/ <0,001	1,000/ <0,001
	E	0,500/ 0,039	0,438/ 0,029	1,000/ 0,003	1,000/ 0,003	1,000/ <0,001	CI	1,000/ 0,003
Escala de dois pontos:	D	0,609/ 0,047	0,230/ 0,151	1,000/ 0,003	1,000/ <0,001	1,000/ <0,001	1,000/ <0,001	1,000/ <0,001
	E	0,727/ 0,023	0,400/ 0,134	1,000/ 0,003	1,000/ 0,003	1,000/ <0,001	CI	1,000/ 0,003

Observadores	lado	TAP	CA	PCM	DPCS	CC-JOELHO	CC-TRONCO	CC-ESPLÊNIO
Escala de três pontos:	D	0,000/ 1,000	1,000/ <0,001	1,000/ 0,003	CI	0,769/ 0,018	CI	CI
	E	CI	1,000/ <0,001					
Escala de dois pontos:	D	-0,174/ 0,571	1,000/ <0,001	1,000/ 0,003	0,400/ 0,134	0,769/ 0,018	CI	0,500/ 0,134
	E	CI	1,000/ <0,001					

Os valores são dispostos como *kappa*/p-valor em cada célula. P-valor < 0,005 em negrito. D: direito; E: esquerdo; TCP/TCS: tratos córtico-pontino/córtico-espinhal; BPCI: braço posterior da cápsula interna; PCe: pedúnculo cerebelar; PCM: pedúnculo cerebelar médio; DPCS: decussação dos pedúnculos cerebelares superiores; PRLCI: porção retrolenticular da cápsula interna; RTP: radiação talâmica posterior; CRS: coroa radiada superior; TAL: tálamos; FFOI/FLI: fascículos fronto-occipital inferior/longitudinal inferior; FLS: fascículo longitudinal superior; UNC/FOI: fascículos uncinado/fronto-occipital inferior; CGI: cíngulo inferior; CRS: coroa radiada superior; FFOS/RTA: fascículo fronto-occipital superior/radiação talâmica anterior; FXI: fórnix inferior; CC: corpo caloso; TAP: *tapetum*; CA:comissura anterior. CI: coluna incompatível. NCI: número de colunas igual a 1.