

Universidade Federal de Pernambuco

Centro de Ciências da Saúde

Pós-graduação em Saúde do Adulto e do Idoso

**MARIA DE FÁTIMA VIANA VASCO ARAGÃO**

**ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS POR RESSONÂNCIA  
MAGNÉTICA NA AVALIAÇÃO DA GRADUAÇÃO  
HISTOLÓGICA DOS ASTROCITOMAS ENCEFÁLICOS**

RECIFE  
2006

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
REITOR**

Prof Amaro Henrique Pessoa Lins

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof Celso Pinto de Melo

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Prof José Tadeu Pinheiro

**DIRETOR SUPERINTENDENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

Profª Heloísa Mendonça de Moraes

**COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO  
ADULTO E DO IDOSO**

Prof. Dr. Edmundo P. de Almeida Lopes Neto

**VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO  
ADULTO E DO IDOSO**

Profª. Drª. Ana Lúcia Coutinho Domingues

**CORPO DOCENTE**

Ana Lúcia Coutinho Domingues

Ângela Luzía Branco Pinto Duarte

Antonio Roberto Leite Campelo

Armele de Fátima Dornelas de Andrade

Brivaldo Markman Filho

Edgar Guimarães Victor

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Ênio Torreão Soares Castellar

Fernando Tarciso Miranda Cordeiro

Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Hilton de Castro Chaves Júnior

Jair Carneiro Leão

José Ricardo Barros Pernambuco

Luciane Soares de Lima

Lurildo Cleano Ribeiro Saraiva

Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

**Aragão, Maria de Fátima Viana Vasco**

Espectroscopia de prótons por ressonância magnética na avaliação da graduação histológica dos astrocitomas encefálicos/ Maria de Fátima Viana Vasco Aragão . – Recife: O Autor, 2006.

**115 folhas : il., tab., quadros, gráf., fig.**

**Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Saúde do Adulto e do Idoso, 2006.**

**Inclui bibliografia, apêndices e anexos.**

**1. Medicina interna – Metabolismo. 2. Tumores cerebrais primários – Astrocitomas – Ressonância magnética. 3. Espectroscopia de prótons – Bioquímica. 4. Malignidade histológica – Graduação pela OMS . I. Título.**

**616-006.6  
616.82**

**CDU (2.ed.)  
CDD (22.ed.)**

**UFPE  
BC2006-039**



Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Ciências da Saúde  
Pós-graduação em Saúde do Adulto e do Idoso

**MARIA DE FÁTIMA VIANA VASCO ARAGÃO**

**ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS POR RESSONÂNCIA  
MAGNÉTICA NA AVALIAÇÃO DA GRADUAÇÃO  
HISTOLÓGICA DOS ASTROCITOMAS ENCEFÁLICOS**

Dissertação apresentada ao Colegiado do  
Programa de Pós-Graduação em Saúde do  
Adulto e do Idoso do Centro de Ciências  
da Saúde da Universidade Federal de  
Pernambuco, para obtenção do grau de  
Mestre

Orientador: Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor

Co-orientadores: Prof. Dr. Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Concepción Garcia Otaduy

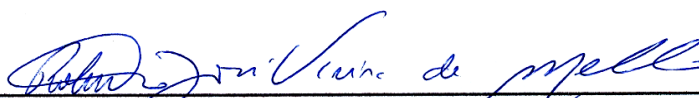
RECIFE  
2006



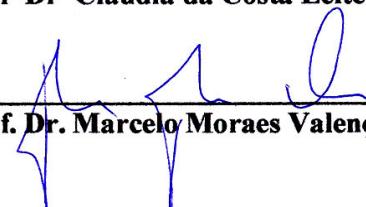
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO E DO IDOSO

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MARIA DE FÁTIMA VIANA VASCO ARAGÃO, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO E DO IDOSO, TURMA INICIADA EM 2004 (DOIS MIL E QUATRO)**

Às quinze horas, do dia dezessete de fevereiro de dois mil e seis, na sala Murilo La Grecca - CCS, tiveram início, pela Vice Coordenadora do Curso, Profª Ana Lucia Coutinho Domingues, os trabalhos de Defesa de Dissertação, da mestrandia Maria e Fátima Viana Vasco Aragão, para obtenção do **Grau de Mestre em Medicina Interna** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dr. Roberto José Vieira de Melo**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Patologia da UFPE, **Drª Cláudia da Costa Leite**, do Departamento de Radiologia da USP e **Dr. Marcelo Moraes Valença**, do Departamento de Neuropsiquiatria. A Dissertação apresentada versou sobre: **“Espectroscopia de Prótons por Ressonância Magnética na Avaliação da Graduação Histológica dos Astrocitomas Encefálicos”**, tendo como orientador o Prof. Dr. Edgar Guimarães Victor, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pela candidata, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pela candidata. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: Aprovada com Distinção. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 17 de fevereiro de 2006.

  
\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Roberto José Vieira de Melo (Presidente)**

  
\_\_\_\_\_  
**Profª Drª Cláudia da Costa Leite**

  
\_\_\_\_\_  
**Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença**

## DEDICATÓRIA

A minha mãe Janete pelo exemplo de vida dedicada à educação dos filhos, com muita luta, disciplina, compreensão e amor.

A José Maurício, meu companheiro, presença constante e amiga, cujo apoio foi importante na construção destas páginas.

Aos meus filhos, Lucas e João Pedro, no mais profundo desejo de um futuro feliz.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos pacientes que, com boa vontade, participaram da pesquisa.

Ao Dr. Edgar Guimarães Victor, pelo acolhimento ao nosso projeto possibilitando a consecução deste trabalho.

À Dr<sup>a</sup>. Maria Concepción Garcia Otaduy, pela orientação cuidadosa e rigorosa na análise das espectroscopias. Sua participação e intervenções inteligentes contribuíram, de forma decisiva, para a conclusão do estudo.

Ao Dr. Hildo da Rocha Cirne Azevedo Filho, cuja experiência profissional nos incentivou à produção científica.

Ao Dr. Roberto Vieira de Mello, pela colaboração e competente análise dos exames histopatológicos tão fundamentais para a realização desta pesquisa.

Ao amigo Dr. José Rocha de Sá, modelo de vida profissional, que nos tem guiado para a prudência e a perseverança. Agradeço por todas as oportunidades, confiança e apoio.

À Dr<sup>a</sup>. Ana Lúcia Antonino Brito, pelo esforço desenvolvido na identificação das lâminas de exame histopatológico da biópsia cerebral dos pacientes.

Ao Dr. José Laércio Silva, pela dedicação atemporal, desinteressada e envolvimento com os pacientes para realização desta pesquisa.

Aos amigos neurocirurgiões Dr<sup>a</sup>. Izabel Eugênia Sales da Costa e Silva, Dr<sup>a</sup>. Maria de Fátima Leal Griz, Dr<sup>a</sup>. Suzana Maria Bezerra Serra, Dr. Caio de Souza Leão, Dr. Artur Henrique Galvão Bruno da Cunha, Dr. Frederico Tavares de Melo de Lima, Dr. Marcelo Moraes Valença e Dr. Marcelo Ribeiro de Lima, por terem acolhido a idéia, compartilhado as dificuldades e permitido que meu caminho fosse mais ameno.

À amiga Dr<sup>a</sup>. Ivone Martins, por ter aceitado dividir responsabilidades profissionais, durante o período do mestrado, possibilitando disponibilidade de tempo para o estudo do tema deste trabalho.

Aos amigos Dr. Éolo Santana de Albuquerque Filho, Dr<sup>a</sup>. Ana Carolina Chiappetta Correia de Araújo Almeida e Dr<sup>a</sup>. Ana Rita Marinho Ribeiro Carvalho, por terem me compreendido e ajudado nos momentos necessários.

Às técnicas de Radiologia do Centro de Diagnóstico Multimagem, especialmente a Sr<sup>a</sup>. Alexsandra da Penha Souza, Sr<sup>a</sup>. Jecenete Ferreira Rito e Sr<sup>a</sup>. Rosângela Tavares Canuto de Melo, por compreenderem a importância e colaborarem com a realização dos exames desta pesquisa.

Ao Auxiliar Administrativo Sr. Fernando Roberto Souza dos Santos e a secretária Sr<sup>a</sup>. Elenita Nery de Mello, pela realização de diversas tarefas que foram essenciais à conclusão do presente trabalho.

A minha amiga Dr<sup>a</sup>. Maria Lúcia Mourão, pelos ensinamentos e por sempre me ajudar nas horas difíceis.

À Dr<sup>a</sup>. Laís Vieira, pela análise estatística dos dados.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste estudo, os meus agradecimentos.

## LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 1

|                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Criança com astrocitoma pilocítico (grau I) na região hipotálamo-quiásmática.....                                                 | 30 |
| Figura 2 – Aparelho de Ressonância Magnética .....                                                                                           | 33 |
| Figura 3 - Espectroscopia normal, em adulto (volume único, TE = 30 ms) .....                                                                 | 39 |
| Figura 4 – Glioblastoma multiforme - Padrão espectroscópico tumoral de alto grau na cápsula (técnica de múltiplos volumes, TE = 35 ms) ..... | 41 |
| Figura 5 – Diferenças dos gráficos da espectroscopia de prótons realizadas em pacientes normais .....                                        | 43 |
| Figura 6 – Glioblastoma multiforme.....                                                                                                      | 50 |
| Figura 7 Astrocitoma pilocítico (grau I) no hemisfério cerebelar esquerdo.....                                                               | 52 |
| Figura 8 - Astrocitoma difuso grau II .....                                                                                                  | 53 |
| Figura 9 – GBM residual e/ou recidivado na região parietal esquerda, após cirurgia e radioterapia.....                                       | 57 |

## LISTA DE QUADROS DO ARTIGO 1

|                                                                                                                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1 - Critérios histológicos, características evolutivas e tratamentos indicados conforme a graduação dos astrocitomas encefálicos proposta pela Organização Mundial de Saúde..... | 26 |
| Quadro 2– Tipos e subtipos dos astrocitomas encefálicos segundo frequência e correspondência com a classificação da Organização Mundial de Saúde.....                                   | 27 |
| Quadro 3 – Características epidemiológicas e anatômicas dos astrocitomas encefálicos .....                                                                                              | 29 |
| Quadro 4 – Características observadas nas imagem por ressonância magnética dos astrocitomas encefálicos .....                                                                           | 37 |
| Quadro 5 – Significado celular e localização dos principais metabólitos identificados por espectroscopia de prótons .....                                                               | 44 |

## LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 2

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| Figura 1– Astrocitoma grau I .....    | 79 |
| Figura 2 – Astrocitoma grau II .....  | 80 |
| Figura 3 – Astrocitoma grau III ..... | 81 |
| Figura 4 – Astrocitoma grau IV.....   | 82 |

## LISTA DE FÓRMULA DO ARTIGO 2

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Fórmula 1 – Cálculo dos índices entre metabólitos ..... | 76 |
|---------------------------------------------------------|----|

## LISTA DE GRÁFICO DO ARTIGO 2

|                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gráfico 1 – Índices tumor/contralateral das razões dos metabólitos/Cr e Co/NAA em todos os quatros graus do astrocitomas, nos 31 pacientes ..... | 85 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## LISTA DE ABREVIATURAS

$^1\text{H}^+$  ERM – Espectroscopia de prótons por ressonância magnética

Co – Colina

Cr – Creatina

FOV – *Field of view* (campo de visão)

Glx – Glutamina-glutamato

ICo/Cr – Índice da relação colina/creatina

ILip-Lac/Cr – índice da relação lipídeo-lactato/creatina

ImI/Cr – Índice da relação mioinositol/creatina

INAA/Cr – Índice da relação N-acetil-aspartato/creatina

IRM – Imagem por Ressonância magnética

Lac – Lactato

Lip – Lipídeo

ml – Mioinositol

NAA – N-acetil-aspartato

NEX – Número de excitações

OMS – Organização Mundial de Saúde

RM – Ressonância magnética

SNC – Sistema Nervoso Central

TE – Tempo de eco

TR – Tempo de repetição

# SUMÁRIO

|                                                                                                                                                                                     |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 1.....                                                                                                                                                   | X          |
| LISTA DE QUADROS DO ARTIGO 1 .....                                                                                                                                                  | X          |
| LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO 2.....                                                                                                                                                   | XI         |
| LISTA DE FÓRMULA DO ARTIGO 2.....                                                                                                                                                   | XI         |
| LISTA DE GRÁFICO DO ARTIGO 2.....                                                                                                                                                   | XI         |
| LISTA DE ABREVIATURAS.....                                                                                                                                                          | XII        |
| APRESENTAÇÃO.....                                                                                                                                                                   | 13         |
| <b>ARTIGO 1      A ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA NA AVALIAÇÃO DOS<br/>ASTROCITOMAS ENCEFÁLICOS .....</b>                                                                           | <b>19</b>  |
| RESUMO .....                                                                                                                                                                        | 20         |
| ABSTRACT .....                                                                                                                                                                      | 21         |
| INTRODUÇÃO .....                                                                                                                                                                    | 22         |
| CLASSIFICAÇÃO E GRADUAÇÃO DOS ASTROCITOMAS ENCEFÁLICOS .....                                                                                                                        | 24         |
| A IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA.....                                                                                                                                             | 32         |
| A ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA .....                                                                                                                         | 38         |
| <i>As aplicações da espectroscopia de prótons na avaliação dos astrocitomas encefálicos.....</i>                                                                                    | <i>50</i>  |
| Graduação tumoral pela espectroscopia.....                                                                                                                                          | 50         |
| Orientação da biópsia tumoral encefálica pela espectroscopia .....                                                                                                                  | 54         |
| Planejamento radioterapêutico pela espectroscopia.....                                                                                                                              | 55         |
| Diferenciação entre tumor primário de alto grau e metástase única pela espectroscopia.....                                                                                          | 55         |
| Diferenciação entre radionecrose e tumor encefálico residual ou recidivado pela espectroscopia .....                                                                                | 56         |
| CONCLUSÃO.....                                                                                                                                                                      | 58         |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                                                                                                                                                     | 59         |
| <b>ARTIGO 2      ASTROCITOMAS ENCEFÁLICOS - ALTERAÇÕES ESPECTROSCÓPICAS COM<br/>AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA DE MÚLTIPLOS VOLUMES DE INTERESSE,<br/>UTILIZANDO TEMPO DE ECO CURTO .....</b> | <b>65</b>  |
| RESUMO .....                                                                                                                                                                        | 66         |
| ABSTRACT .....                                                                                                                                                                      | 67         |
| INTRODUÇÃO .....                                                                                                                                                                    | 68         |
| PACIENTES E MÉTODOS .....                                                                                                                                                           | 71         |
| RESULTADOS.....                                                                                                                                                                     | 78         |
| DISCUSSÃO .....                                                                                                                                                                     | 86         |
| CONCLUSÃO .....                                                                                                                                                                     | 96         |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                                                                                                                                                    | 98         |
| <b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA MONOGRAFIA.....</b>                                                                                                                                | <b>102</b> |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                                                                                                                                                    | 103        |
| <b>APÊNDICES    110</b>                                                                                                                                                             |            |
| APÊNDICE 1 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO .....                                                                                                                         | 111        |
| APÊNDICE 2 – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS .....                                                                                                                                     | 113        |
| <b>ANEXOS        114</b>                                                                                                                                                            |            |
| ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE<br>PERNAMBUCO .....                                                                                   | 115        |

APRESENTAÇÃO

Entre as neoplasias intracranianas primárias, os astrocitomas infiltrativos difusos são os mais freqüentes. Representam mais de 60% de todos os tumores encefálicos primários e têm incidência anual de cinco a sete novos casos por 100.000 habitantes (CAVENEE *et al.*, 2000).

Os astrocitomas encefálicos originam-se dos astrócitos e compreendem uma ampla variedade de neoplasias, que diferem quanto a sua localização dentro do sistema nervoso central (SNC), à distribuição por sexo e idade, ao potencial de crescimento, à capacidade de invasão, às características morfológicas, à tendência à progressão (CAVENEE *et al.*, 2000), ao comportamento clínico e à resposta a terapia, sendo a distinção entre eles essencial para o tratamento (MEYERAND *et al.*, 1999; TZIKA *et al.*, 2002). O tempo de sobrevida do paciente e a recorrência da doença estão relacionados com a biologia intrínseca da neoplasia, sendo praticamente avaliada por meio das características histopatológicas (atipia nuclear, atividade mitótica, celularidade, proliferação vascular e necrose), que são condensadas em um esquema de graduação (CAVENEE *et al.*, 2000).

Até o momento, o exame anatomopatológico, após a realização de procedimentos invasivos (biópsia ou cirurgia), é o padrão-ouro para a classificação histológica e graduação tumoral (ARAGÃO *et al.*, 2001).

A imagem por ressonância magnética (IRM), usada no diagnóstico e no seguimento de pacientes com tumores encefálicos, tem alta sensibilidade em detectar a lesão, mas tem especificidade limitada na classificação histológica dos tumores encefálicos, na avaliação do grau de malignidade (graduação histológica) e na estimativa da extensão do tumor, além das margens de impregnação (TZIKA *et al.*, 2002).

Com o advento da espectroscopia de prótons por ressonância magnética ( $1H^+$  ERM), que avalia a bioquímica encefálica sem a remoção de fragmento de tecido, obteve-se melhora da especificidade na avaliação do grau de malignidade. Melhorou também a estimativa da extensão da neoplasia para além das margens de impregnação e a possibilidade da identificação da região de maior malignidade. No entanto a  $1H^+$  ERM ainda não possibilitou diferenciar os quatro graus histológicos dos astrocitomas encefálicos entre si (MAJÓS *et al.*, 2004; MEYERAND *et al.*, 1999).

Diversas foram as tentativas de graduar as neoplasias encefálicas por meio da  $1H^+$  ERM, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS). Meyerand *et al.* (1999), por meio da  $1H^+$  ERM, fizeram uma diferenciação parcial da graduação da neoplasia em dois grupos: alto grau (correspondendo a grau III e grau IV) e baixo grau (correspondendo a grau I e grau II). Essa diferenciação baseou-se

principalmente na presença dos metabólitos encefálicos lipídeo-lactato (Lip-Lac) e no valor da relação colina/creatina (Co/Cr).

Os tumores de alto grau apresentam Lip-Lac e um maior valor da relação Co/Cr, enquanto que os de baixo grau não têm lactato. No entanto Hwang *et al.* (1998) identificaram que o astrocitoma pilocítico (grau I pela OMS) pode apresentar elevação de Lip- Lac.

Por outro lado, em recentes trabalhos de  $1H^+$  ERM com tempo de eco (TE) curto, verificou-se que o nível do mioinositol (ml) está elevado no astrocitoma grau II, podendo servir como marcador tumoral de baixo grau (CASTILLO; SMITH; KWOCK, 2000; LONDOÑO *et al.*, 2003; SARAF-LAVI *et al.*, 2003).

A maioria dos trabalhos publicados para avaliação do grau de malignidade de neoplasia encefálica utilizou a combinação dos parâmetros técnicos de espectroscopia: TE longo com a técnica de volume único ou com a técnica de aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse (ARAGÃO *et al.*, 2001; HENRY *et al.*, 2000; MAJÓS *et al.*, 2004; MEYRAND *et al.*, 1999; TZITKA, *et al.*, 2002). Outra combinação foi TE curto com a técnica de volume único (CASTILLO; SMITH; KWOCK, 2000; DANIELSEN; ROSS, 1999; LONDOÑO, 2003). O TE longo possibilita a identificação de menor número de metabólitos, enquanto que a técnica de volume único apresenta como limitação, para a avaliação da graduação histológica das neoplasias, a obtenção de apenas um gráfico de uma única área relativamente grande da neoplasia (ARAGÃO *et al.*, 2001; MAJÓS *et al.*, 2004; MEYRAND *et al.*, 1999; ROSS, 2000).

Na literatura consultada, não se identificou qualquer artigo relatando a correspondência unívoca de alterações dos metabólitos encefálicos com cada graduação histológica. Também não se localizou artigo associando  $1H^+$  ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse com TE curto para a avaliação da graduação de neoplasia encefálica.

Por obter múltiplos espectros de diferentes pequenas áreas do tumor e avaliar um maior número de metabólitos, a utilização da  $1H^+$  ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse, com TE curto, poderia permitir, por meio de um exame não invasivo, a identificação de diferentes padrões específicos das razões dos metabólitos encefálicos. Cada padrão de metabólitos poderia corresponder, respectivamente, a um grau histológico da classificação da OMS dos astrocitomas encefálicos.

Dessa forma, a  $1H^+$  ERM, com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse com TE curto, poderia produzir gráficos que corresponderiam à graduação histológica, indicativa do prognóstico, passando a ser útil para o planejamento terapêutico. Teria grande importância, principalmente, quando fosse impossível obter o diagnóstico histológico, como nos casos em que existisse contra-indicação cirúrgica, naqueles localizados em áreas eloqüentes<sup>1</sup> ou quando a biópsia fosse inconclusiva.

---

<sup>1</sup> São as áreas encefálicas que possuem função, cuja agressão resulta num déficit permanente (córtex sensório-motor, área da linguagem, córtex visual, hipotálamo, tálamo, cápsula interna, tronco encefálico, pedúnculos cerebelares e os núcleos cerebelares profundos).

A presente dissertação está composta por dois artigos a serem publicados em revistas científicas da área de Radiologia, catalogadas na base de dados do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME) e do *Medline*. No primeiro artigo, fez-se uma revisão da literatura nacional e internacional, abordando a classificação e a graduação dos astrocitomas encefálicos, caracterizando suas diferenças epidemiológicas e os problemas técnicos envolvidos nessa graduação, tanto na histopatologia como na radiologia.

Foram apresentadas, então, a IRM e a  $1H^+$  ERM como métodos complementares para auxiliar na graduação dos astrocitomas encefálicos, enfatizando a evolução histórica dos critérios adotados. Por fim, fez-se o detalhamento das atuais aplicações da  $1H^+$  ERM associada à IRM na avaliação dos astrocitomas encefálicos.

No segundo artigo, foi apresentado o estudo de uma série de casos de 31 pacientes, com diagnóstico de astrocitomas encefálicos, com o objetivo de descrever as características metabólicas espectroscópicas desses tumores, pela técnica de  $1H^+$  ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse, com TE curto. Essa técnica foi escolhida porque, na literatura consultada, não se localizou qualquer artigo que a tenha utilizado para diferenciar os quatro graus histológicos de astrocitomas encefálicos. Fato que despertou o interesse para o desenvolvimento dessa pesquisa. Espera-se, assim, contribuir para o conhecimento radiológico dos astrocitomas, tentando preencher essa lacuna.

ARTIGO 1    A ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA NA  
AVALIAÇÃO DOS ASTROCITOMAS  
ENCEFÁLICOS

## A espectroscopia por ressonância na avaliação dos astrocitomas encefálicos

Maria de Fátima Vasco Aragão<sup>2</sup>

### RESUMO

O objetivo foi revisar as principais aplicações da espectroscopia de prótons por ressonância magnética ( $1H^+$  ERM) associada à imagem por ressonância magnética (IRM), na avaliação dos astrocitomas encefálicos, enfatizando seu desempenho na graduação tumoral, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde. Foram selecionados 54 artigos, publicados no período de 1973 a 2005, a partir dos bancos de dados do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), *Medline*, *Cochrane* e *American Society of Neuroradiology (ASNR)*, além de cinco livros, publicados no período de 1999 a 2004. A revisão abordou a graduação dos astrocitomas encefálicos, caracterizando suas diferenças epidemiológicas e os problemas técnicos envolvidos nessa graduação, tanto na histopatologia como na radiologia. Também apresentou a IRM e a  $H^+$  ERM que avalia a bioquímica encefálica como métodos complementares para auxiliar na graduação dos astrocitomas, enfatizando a evolução histórica dos critérios adotados. Por fim, foram explicadas as atuais aplicações da  $1H^+$  ERM associada à IRM, na avaliação dos astrocitomas encefálicos, incluindo: a graduação, a orientação para biópsia, o planejamento radioterápico e cirúrgico, a diferenciação entre tumor primário e secundário e a distinção entre astrocitoma residual ou recorrente e radionecrose.

Palavras-chave: 1. Medicina interna – Metabolismo. 2. Tumores encefálicos primários – Astrocitomas – Ressonância magnética. 3. Espectroscopia de prótons – Bioquímica. 4. Malignidade histológica – Graduação pela OMS

---

<sup>2</sup> Médica Neurorradiologista, Mestranda de Pós-graduação em Saúde do Adulto e do Idoso da Universidade Federal de Pernambuco – Recife – PE, Brasil.

## ABSTRACT

The aim was to revise the principal applications of magnetic resonance spectroscopy ( $1\text{H}^+$  MRS) associated to Magnetic Resonance Imaging (MRI) in evaluating encephalic astrocytomas, highlighting their performance in tumoral grading, according to the World Health Organization criteria. Forty-four articles, published from 1973 to 2005, were selected, based on Latin American and Caribbean Centre for Information on Health Sciences (*BIREME*), Medline, Cochrane and American Society of Neuroradiology (ASNR) databases, as well as on five books published from 1999 to 2004. The review covered encephalic astrocytomas grading, characterizing their epidemiological differences and the technical problems involved both in histopathology and in radiology grading. It also presented MRI and  $1\text{H}^+$  MRS, that evaluates the encephalic biochemistry, as complementary methods in helping grading astrocytomas, emphasising the historic evolution of adopted criteria. Finally, the author explained the current applications of  $1\text{H}^+$  MRS associated with MRI in evaluating the encephalic astrocytomas including: grading, orientation for biopsy, radiotherapeutic and surgery planning, differentiation between a primary and a secondary tumour and the distinction between recurrent or residual astrocytomas and radiation therapy necrosis.

Key-words: 1. Internal Medicine – Metabolism. 2. Primary Encephalic Tumours – Astrocytomas. 3. Proton Spectroscopy – Biochemistry. 4. Histological Disease – Grading by WHO.

## ***Introdução***

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) foram encontrados em 2% das autópsias e corresponderam a 1% das admissões hospitalares, nos Estados Unidos da América, em 2004 (OSBORN *et al.*, 2004). No mesmo país, sua incidência igualou-se a 14,4:100.000 habitantes brancos e 10,2:100.000 habitantes negros, no período de 1997 a 2001 (STATISTICAL REPORT, 2001). Todavia não foram encontrados dados de prevalência desses tumores, no Brasil, na literatura consultada.

A classificação e a graduação dos tumores encefálicos são fatores de suma importância na avaliação do prognóstico e na escolha do tratamento mais adequado (KAMINOGO *et al.*, 2001; LAW *et al.*, 2003). O processo de investigação diagnóstica dos tumores encefálicos envolve exames de imagem para determinar algumas características da lesão e nortear o planejamento terapêutico.

A imagem por ressonância magnética (IRM), usada na detecção e no seguimento dos tumores encefálicos, fornece excelente contraste dos tecidos e importantes detalhes anatômicos. No entanto, essa modalidade diagnóstica apresenta sensibilidade e especificidade limitadas em definir o tipo tumoral e o grau de malignidade, bem como estimar a extensão do tumor ativo além das margens de impregnação. Além disso, o exame não possibilita a diferenciação entre processo

neoplásico e alterações teciduais secundárias ao tratamento cirúrgico ou radioterápico (DEAN *et al.*, 1990; EARNEST *et al.*, 1988; TZITKA *et al.*, 2002).

Para superar essas limitações da IRM, foram desenvolvidas novas modalidades de imagem que avaliam as propriedades funcionais e metabólicas dos tumores, entre as quais estão os métodos cintilográficos de medicina nuclear e as novas técnicas de ressonância magnética. Estas últimas permitiram redução de custo e maior conforto ao paciente, pois, em um único equipamento, são obtidas as informações anatômicas, funcionais e metabólicas.

Três são as novas técnicas de ressonância magnética: a perfusão, que avalia a microvasculatura tumoral; a difusão, a qual investiga a arquitetura e celularidade tumoral, e a espectroscopia de prótons ( $1H^+$  ERM), que identifica e quantifica a bioquímica tumoral, mantendo correspondência com algumas características histopatológicas tumorais (ARAGÃO *et al.*, 2001; ARAGÃO, 2004; HENRY *et al.*, 2000; LAW *et al.*, 2003; NELSON, 2001).

O objetivo deste artigo foi fazer uma revisão sobre as aplicações da associação da  $1H^+$  ERM à IRM na avaliação dos astrocitomas encefálicos, enfatizando seu desempenho na graduação tumoral, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS). Nos bancos de dados do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), *Medline*, *Cochrane* e *American Society of Neuroradiology (ASNR)*, utilizando os descritores astrocitoma, tumor encefálico, IRM,  $1H^+$  ERM, graduação, histologia, classificação da OMS, metabólitos cerebrais e seus correspondentes nos vernáculos inglês, espanhol e francês, foram selecionados 54 artigos, publicados no período de 1973 a

2005, Foram também colhidas informações técnico-científicas em cinco livros, publicados no período de 1999 a 2004.

Para que se possa compreender a evolução dos exames complementares por imagem, empregados no diagnóstico de astrocitomas encefálicos, é necessário o conhecimento de sua classificação e graduação.

### ***Classificação e graduação dos astrocitomas encefálicos***

A classificação dos tumores é feita pelo anatomopatologista por meio da observação da amostra da lesão do SNC, obtida por biópsia. Os tumores encefálicos podem ser classificados em dois grandes grupos: primários e secundários. Os tumores primários originam-se no encéfalo, enquanto que os secundários, segundo a OMS, originam-se em qualquer lugar do corpo e metastatizam para o encéfalo. Os tumores primários podem ser classificados de acordo com o tipo celular encefálico que lhe deu origem (CAVENEY *et al.*, 2000).

Os gliomas são os tumores primários mais comuns do SNC e representam 42,1% de todos os tumores intracranianos primários. Originam da glia, células do SNC que interagem com os neurônios, aumentando as transmissões neuronais e sinápticas (TEMBURNI; JACOB, 2001). Como as células da glia incluem astrócitos, oligodendrócitos e células ependimais, os gliomas podem ser astrocitomas, oligodendrogliomas ou ependimomas. Os astrocitomas constituem a

variedade mais freqüente, correspondendo a 76% de todos os gliomas (CAVENEY *et al.*, 2000).

Os astrocitomas são classificados quanto ao tipo histológico em dois grandes grupos: infiltrativos difusos e circunscritos. Os astrocitomas infiltrativos, mais freqüentes, correspondem a 75% dos astrocitomas e mais de 60% de todos os tumores primários do SNC, compreendendo as subclasses de astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico e glioblastoma multiforme. Os astrocitomas circunscritos perfazem aproximadamente 15% dos astrocitomas, nas subclasses de astrocitoma pilocítico, xantoastrocitoma pleomórfico e astrocitoma de células gigantes subependimário (ATLAS, 2002).

Os astrocitomas encefálicos são tumores histologicamente heterogêneos, apresentando um *continuum* biológico com vários graus de: hiper celularidade, pleomorfismo celular e nuclear, atividade mitótica, proliferação vascular e necrose. Na dependência da presença e da combinação de cada uma dessas características histológicas, os astrocitomas são graduados de I a IV, segundo a classificação da OMS, a qual pode ser condensada em baixo grau, compreendendo grau I e grau II, e alto grau, incluindo grau III e grau IV (YANG *et al.*, 2002). Em outras palavras, a graduação histológica do tumor se refere à morfologia das células, ou seja, o quanto células tumorais lembram as células normais do mesmo tipo de tecido. Células tumorais de alto grau têm maior alteração morfológica e, geralmente, crescem mais rapidamente do que as células de baixo grau (Quadro 1).

**Quadro 1 - Critérios histológicos, características evolutivas e tratamentos indicados conforme a graduação dos astrocitomas encefálicos proposta pela Organização Mundial de Saúde**

| GRADUAÇÃO SEGUNDO A OMS <sup>†</sup> | CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS <sup>†</sup>                                             | CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS <sup>†</sup>                                       |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Grau I                               | -                                                                               | Estável, podendo involuir. Raramente evolui com anaplasia                     |
| Grau II                              | um critério histológico, geralmente com atipia nuclear                          | Possui risco de anaplasia progressiva, podendo evoluir para os graus III e IV |
| Grau III                             | dois critérios histológicos, geralmente com atipia nuclear e atividade mitótica | Possui anaplasia progressiva, podendo evoluir para grau IV                    |
| Grau IV                              | três critérios; com atipia nuclear, mitoses, proliferação endotelial ou necrose | Tumor altamente maligno                                                       |

Fonte: † Adaptado de Cavenee *et al.* (2000)

As características histológicas referentes a hipercelularidade, proliferação vascular e necrose, observadas na classificação dos tipos dos astrocitomas encefálicos, podem ser identificadas por exame não invasivo, como a IRM e a  $1H^+$  ERM, e servem de base para o diagnóstico provável inicial, quando da detecção da massa tumoral.

Cada grau histológico relaciona-se diretamente com a biologia intrínseca da neoplasia e com a recorrência da doença, mas inversamente com o tempo de sobrevida do paciente, com o comportamento clínico e com a resposta à terapia (CAVENEY *et al.*, 2000), sendo a distinção entre eles essencial para o tratamento (MEYERAND *et al.*, 1999; TZIKA *et al.*, 2002). Por esse motivo, na

prática, cada astrocitoma deve ser classificado e graduado, conforme se apresenta no Quadro 2.

**Quadro 2– Tipos e subtipos dos astrocitomas encefálicos segundo frequência e correspondência com a classificação da Organização Mundial de Saúde**

| TIPOS DE ASTROCITOMAS                                                                                           | SUBTIPOS E CARACTERÍSTICAS                                  |                                                                                                 |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                                                                                                                 | Subtipos                                                    | Frequência entre os tumores                                                                     | Grau (OMS) |
| astrocitomas infiltrativos difusos (grau II a IV pela OMS) <sup>*</sup><br><br>75% dos astrocitomas encefálicos | Astrocitomas difusos <sup>†</sup>                           | 10%-15% dos astrocitomas encefálicos                                                            | grau II    |
|                                                                                                                 | Astrocitomas anaplásicos <sup>†</sup>                       | 33% dos astrocitomas encefálicos                                                                | grau III   |
|                                                                                                                 | Glioblastoma multiforme <sup>‡</sup>                        | 60% dos astrocitomas encefálicos<br>12%-15% de todos os tumores intracranianos                  | grau IV    |
| astrocitomas circunscritos (grau I e, às vezes, grau II pela OMS)<br><br>15% dos astrocitomas encefálicos       | Astrocitoma pilocítico <sup>‡</sup>                         | 10% dos astrocitomas encefálicos e 85% dos cerebelares<br><br>É o glioma mais comum da infância | grau I     |
|                                                                                                                 | Xantastrocitoma pleomórfico <sup>§</sup>                    | 1% dos astrocitomas encefálicos em criança e adulto jovem                                       | grau II    |
|                                                                                                                 | Astrocitoma de células gigantes subependimário <sup>§</sup> | 6%-16% dos pacientes com esclerose tuberosa<br>1,4% dos tumores na faixa etária pediátrica      | grau I     |

FONTE: \* Adaptado de Cavenne *et al.* (2000)

<sup>†</sup> Adaptado de Kleihues *et al.* (2000)

<sup>‡</sup> Adaptado de Burger *et al.* (2000)

<sup>§</sup> Adaptado de Wiestler *et al.* (2000)

As principais características epidemiológicas dos astrocitomas, referentes à distribuição por sexo e faixa etária, localização no encéfalo e prognóstico estão resumidas no Quadro 3, sobre as quais é importante tecer alguns comentários.

Os astrocitomas apresentam características epidemiológicas distintas quanto à distribuição por sexo e por idade, informações que devem ser valorizadas

durante a interpretação do exame por imagem, juntamente com a localização no SNC (Quadro 3).

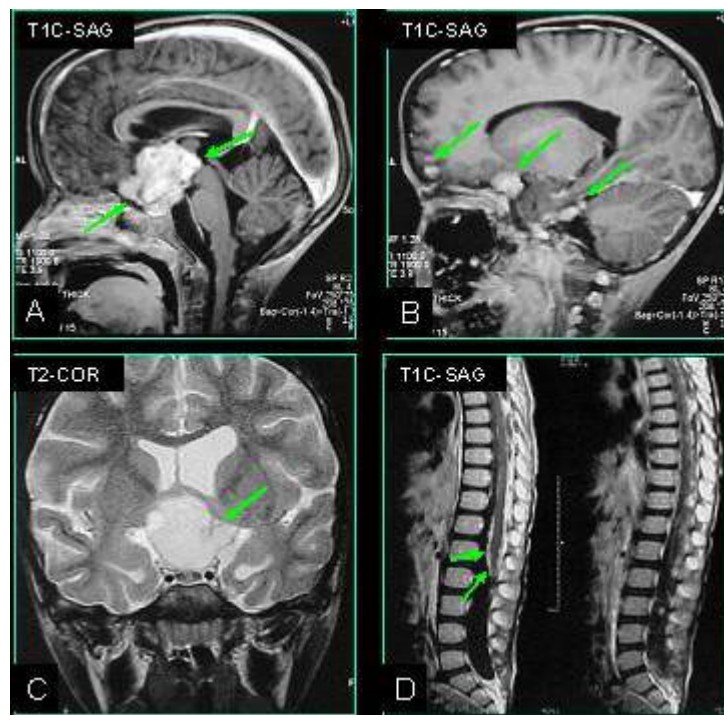
Os astrocitomas circunscritos (grau I) são geralmente tumores estáveis e não tendem a progredir para maior grau histológico. O astrocitoma pilocítico, por se tratar de um tumor grau I, mantém esse estado durante anos ou décadas, apresentando-se como massa de crescimento lento a qual, em qualquer época da evolução, pode se estabilizar ou mesmo regredir sem tratamento ou após ressecção parcial ou biópsia. No entanto há relatos de transformação maligna, sendo então denominado de astrocitoma pilocítico anaplásico. A disseminação liquórica pode ocorrer, sem malignização sendo o hipotálamo geralmente o sítio primário (Figura 1) (CAVENEE *et al.*, 2000).

Já os astrocitomas difusos (grau II e grau III) apresentam tendência de progressão para glioblastoma multiforme (GBM – grau IV), independente de sua graduação na época do diagnóstico (REES *et al.*, 1996).

**Quadro 3 – Características epidemiológicas e anatômicas dos astrocitomas encefálicos**

| CARACTERÍSTICAS DOS ASTROCITOMAS | Astrocitoma difuso grau II                   | Astrocitoma anaplásico grau III | Glioblastoma multiforme (GBM) – grau IV                              | Astrocitomas pilocíticos – grau I                   | Xantoblastoma pleiomórfico – grau II ou III    |
|----------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Razão M/F                        | 1,18:1                                       | 1,8:1                           | 1,5:1                                                                | 1:1                                                 | -                                              |
| Distribuição etária              | 0-19 → 10%<br>20-45 → 60%<br>≥ 45 → 30%      | 40 - 50 → mais comum            | 45 - 60 → mais comum<br>Primário → 55 anos<br>Secundário → < 45 anos | 0 – 20 anos → 80%                                   | < 18 anos → 66,7%                              |
| Localização                      |                                              |                                 |                                                                      |                                                     |                                                |
| Hemisférios cerebrais            | 66,7                                         | mais comum                      | -                                                                    | -                                                   | adjacente à superfície, envolvendo as meninges |
| Lobos frontais                   | 50%                                          | mais comum                      | 23%                                                                  | -                                                   | -                                              |
| Lobos temporais                  | 50%                                          | mais comum                      | 31%                                                                  | -                                                   | maior acometimento                             |
| Lobos parietais                  | -                                            | --                              | 24%                                                                  | -                                                   | -                                              |
| Lobos occipitais                 | -                                            | -                               | 16%                                                                  | -                                                   | -                                              |
| Infra-tentorial                  | 33,3% (50% em tronco encefálico em crianças) | -                               | -                                                                    | 60% em cerebelo e 25%-30% em nervo óptico e quiasma | -                                              |
| Sobrevida                        | 6 – 10 anos                                  | 2 – 3 anos                      | 9 – 12 meses                                                         | > 20 anos → > 70%                                   | 10 anos → 70%                                  |
| Recorrência                      | 50% - 65%                                    | -                               | -                                                                    | baixa após excisão cirúrgica                        | -                                              |

FONTE: Adaptado de Cavenee *et al.* (2000) e Atlas (2002)



**Figura 1 – Criança com astrocitoma pilocítico (grau I) na região hipotálamo-quiasmática**

(A) - No sagital  $T_1$  do encéfalo, pós-contraste, a lesão demonstra impregnação. (B) – Nódulos subependimários impregnados, relacionados à disseminação líquórica da lesão. (C) No coronal  $T_2$ , a lesão é hiperintensa. (D) – Disseminação líquórica no canal raquiano tóraco-lombar com nódulos impregnados pelo contraste, no sagital  $T_1$ .

Um importante conceito é a heterogeneidade dos astrocitomas difusos. Um único astrocitoma difuso, seja ele grau III ou IV, freqüentemente contém múltiplas áreas de características histológicas variadas, ou seja, dentro de um único astrocitoma grau IV (GBM), existem áreas com características de grau III e grau II (HAKYEMEZ *et al.*, 2005; REES *et al.*, 1996). Por isso, um processo expansivo encefálico aparentemente com características na IRM de astrocitoma grau II, poderá

ter uma pequena parte da lesão que evoluiu para um grau mais elevado. Assim sendo, uma das principais funções dos métodos diagnósticos de imagem associado às técnicas avançadas funcionais, é fazer uma estimativa da graduação, identificando a área de maior malignidade, a qual deverá ser obtida fragmentos para que seja feita a graduação correta pelo exame anatomopatológico, evitando a subgraduação e o tratamento inadequado.

Considerando que a graduação histológica é baseada no seu componente de maior malignidade, uma biópsia limitada pode retirar uma amostra de área de menor grau histológico dentro do tumor. Esse erro da amostra pode significar uma importante subgraduação do tumor e, conseqüentemente, um erro de classificação (HAKYEMEZ *et al.*, 2005; REES *et al.*, 1996).

Por esse motivo, a graduação feita pelos métodos de imagem e pelas técnicas funcionais se constitui numa complementação para o diagnóstico histopatológico. Por exemplo, se os achados da IRM,  $1H^+$  ERM e técnicas funcionais sugerirem fortemente GBM por identificarem necrose e outras características de malignidade, e a graduação histopatológica indicar um astrocitoma difuso grau II, estará indicada repetição da biópsia (BATRA; TRIPATHI; SINGH, 2004), guiada para a área de maior graduação tumoral, indicada pela IRM, pela  $1H^+$  ERM e pelas técnicas funcionais (BATRA; TRIPATHI; SINGH, 2004; HAKYEMEZ *et al.*, 2005).

Apesar de todas estas dificuldades, o diagnóstico histopatológico após a realização de procedimentos invasivos (biópsia e cirurgia) é considerado padrão ouro para classificação e graduação dos astrocitomas. No entanto uma taxa de 1,7% de letalidade foi identificada com os procedimentos de biópsia, 8% dos pacientes

apresentavam abscessos ou processo inflamatório, 2,2% tinham outras lesões, 3,4% não tiveram diagnóstico firmado e 8% sofreram complicações (HOWE *et al.*, 2003).

Por esse motivo, têm-se investigado métodos não invasivos e acurados como preditores do tipo da lesão, que poderiam reduzir o número de procedimentos desnecessários de biópsia cirúrgica para lesão não cancerosa e para tumores não acessíveis, que seriam tratados por radioterapia ou quimioterapia, como a IRM e a  $^1\text{H}$  ERM.

### ***A imagem por ressonância magnética***

Desde a descoberta dos raios X, em 1895, e durante toda a evolução da radiologia, muitos métodos foram desenvolvidos, dentre eles a IRM, em 1973 (Figura 2) (LATERBUR, 1973; MANSFIELD, 1977).



**Figura 2 – Aparelho de Ressonância Magnética**

No mesmo equipamento, podem-se realizar IRM e as técnicas avançadas de imagem como a espectroscopia.

No início da década de 1980, com o advento do gadolínio como agente de contraste intravenoso seguro, também foi possível, na IRM, a identificação de áreas tumorais que se impregnam, assemelhando-se a tomografia computadorizada com contraste iodado. Essas áreas que sofrem impregnação se correlacionam com áreas de neovascularização e proliferação tumoral dentro de tumor sólido que apresenta quebra da barreira hematoencefálica (EARNEST *et al.*, 1988; RIEMANN *et al.*, 2002).

Por sua elevada resolução espacial e resolução de contraste entre os tecidos, a IRM fornece detalhes anatômicos importantes para o diagnóstico dos

tumores encefálicos e o seguimento desses pacientes (EARNEST *et al.*, 1988; RIEMANN *et al.*, 2002).

Buscou-se, então, determinar parâmetros de IRM que correspondessem à graduação histopatológica dos astrocitomas. Asari *et al.*, em 1994, propuseram nove critérios: heterogeneidade, formação cística ou necrose, hemorragia, invasão do tumor para além da linha média, edema ou efeito de massa, definição das margens tumorais, ausência de sinal devido à presença de estruturas vasculares com fluxo, grau de impregnação e heterogeneidade da impregnação. No entanto esses critérios não foram suficientes para permitir uma graduação fidedigna dos astrocitomas pela IRM.

Entre esses nove critérios propostos por Asari *et al.* (1994), somente três (formação de cisto ou necrose, grau e heterogeneidade da impregnação pelo contraste) mostraram-se capazes de discriminar, de forma estatisticamente significativa, os gliomas de baixo grau dos gliomas grau IV, no estudo realizado por Riemann *et al.* (2002). Desse modo, a IRM tem demonstrado limitação para avaliar o grau histológico, ou seja, a malignidade do tumor. Na verdade, nenhum conjunto de critérios de IRM tem correspondido corretamente à graduação de malignidade dos gliomas da OMS (ASARI *et al.*, 1994; RIEMANN *et al.*, 2002).

Entre as características sugestivas dos astrocitomas difusos de alto grau (grau III e grau IV) estão a acentuada impregnação pelo contraste (FULHAM *et al.*, 1993; LEITE *et al.*, 2004; RIEMANN *et al.*, 2002). Os astrocitomas difusos grau II, que são classificados como baixo grau, tipicamente são tumores que não impregnam após a injeção do gadolínio (NELSON, 2001).

Segundo a literatura, o astrocitoma pilocítico juvenil apresenta características paradoxais na histologia, radiologia e medicina nuclear para um tumor de baixo grau, com comportamento biológico benigno e com bom prognóstico. O astrocitoma pilocítico é geralmente um tumor sólido-cístico que mostra impregnação pelo contraste da porção sólida (FULHAM *et al.*, 1993; OSBORN *et al.*, 2004).

A impregnação pelo contraste parece derivar do aumento da vasculatura ou do aumento da fenestração da parede dos vasos, por redução das pontes intercelulares, o que permite o extravasamento do meio de contraste, anormalidades vasculares mais comumente encontradas em tumores malignos (FULHAM *et al.*, 1993; JACKSON *et al.*, 2002; TAKEUCHI *et al.*, 2004).

O xantoastrocitoma pleomórfico, que representa 1% de todos os astrocitomas (CAVENEE, 2000; NCI, 2006), e, apesar de ser um grau II, geralmente é sólido cístico, com impregnação (MCLENDON *et al.*, 2000), por muitos anos, foi erroneamente classificado devido a simular um glioblastoma multiforme (grau IV), tanto pela avaliação histopatológica como pela imagem, apesar de ter comportamento biológico mais benigno. O diagnóstico é firmado histopatologicamente pela presença característica de células multinucleadas e abundante citoplasma espumoso (ATLAS, 2002).

Os astrocitomas de células gigantes subependimário acometem 6% a 16% dos pacientes com esclerose tuberosa e são considerados tumores circunscritos, classificados como grau I pelos critérios da OMS (WIESTLER *et al.*, 2000).

Outro fato importante, relacionado à heterogeneidade dos componentes do astrocitoma difuso, é que edema e impregnação pelo contraste não demarcam as margens histológicas do tumor. Podem existir áreas de baixo grau ou mesmo pequenas áreas de alto grau não perceptíveis pela IRM, imediatamente adjacentes às áreas de anormalidades (NELSON, 2001; PIRZKALL *et al.*, 2004). Desse modo a IRM também é imprecisa para estimar a extensão do tumor além das margens de impregnação, pois não permite diferenciação entre edema vasogênico e infiltração neoplásica de menor grau (TZIKA *et al.*, 2002).

No pós-tratamento, a IRM, embora apresente alta sensibilidade em detectar alteração estrutural no tecido encefálico, possui baixa especificidade em caracterizar a natureza das lesões, visto que as imagens de neoplasia residual e recidivada, radionecrose, alterações pós-cirúrgicas e gliose, podem ser semelhantes entre si (HENRY *et al.*, 2000).

No Quadro 4, estão resumidas as características dos astrocitomas que devem ser valorizadas durante a interpretação das imagens por ressonância magnética para elaborar a hipótese diagnóstica.

**Quadro 4 – Características observadas nas imagem por ressonância magnética dos astrocitomas encefálicos**

| CARACTERÍSTICAS À IRM | astrocitoma difuso grau II       | astrocitoma anaplásico grau III        | glioblastoma multiforme (GBM) – grau IV                            | astrocitoma pilocítico – grau I                                                            | Xantastrocitoma pleomórfico – grau II                                           | Astrocitoma de células gigantes subependimário – grau I |
|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| aspecto               | Homogêneas limites mal definidos | limites mal definidos                  | lesão expansiva, infiltrante de limites mal definidos              | massa cística com nódulo mural em cerebelo                                                 | Massa cística com nódulo mural – 50% - 60%                                      | Sólido, com limite bem definidos e contorno lobulado    |
| hemorragia            | ausente                          | raro                                   | presente                                                           | ausente                                                                                    | rara                                                                            |                                                         |
| necrose               | ausente                          | ausente                                | presente                                                           | ausente                                                                                    | 10% - 15%                                                                       |                                                         |
| seqüência T2*         | hiperintensa                     | hiperintensa                           | hiperintensa, variável segundo produto de degradação de hemorragia | hiperintensa                                                                               | porção cística - isointensa ao líquido<br>porção sólida – hiperintensa ou misto | heterogêneo – hiper e isointensa                        |
| seqüência T1†         | hipointensa                      | iso ou hipointensa                     | hipointensa, variável segundo produto de degradação de hemorragia  | iso ou hipointensa                                                                         | porção cística - isointensa ao líquido<br>porção sólida – hipo ou iso intensa   | hipo ou isointensa                                      |
| impregnação           | ausente                          | focal, nodular, irregular ou homogênea | acentuada, anelar, grosseira                                       | em cerebelo - nódulo mural e ocasionalmente em parede cística em quiasma óptico – variável | dural em 70%                                                                    | presente                                                |
| edema vasogênico      | ausente                          | ausente                                | distribuído em substância branca peri-impregnação                  | ausente                                                                                    | -                                                                               | -                                                       |

FONTE: Adaptado de Cavenee *et al.* (2000) e Atlas (2002)

NOTA: Seqüência T<sub>2</sub> → obtida com a utilização de tempo de repetição alto e tempo de eco longo, sendo reconhecida por apresentar hiperintensidade de sinal do líquido nas imagens

Seqüência T<sub>1</sub> → obtida com a utilização de tempo de repetição baixo e tempo de eco curto, sendo reconhecida por apresentar hipointensidade de sinal do líquido nas imagens

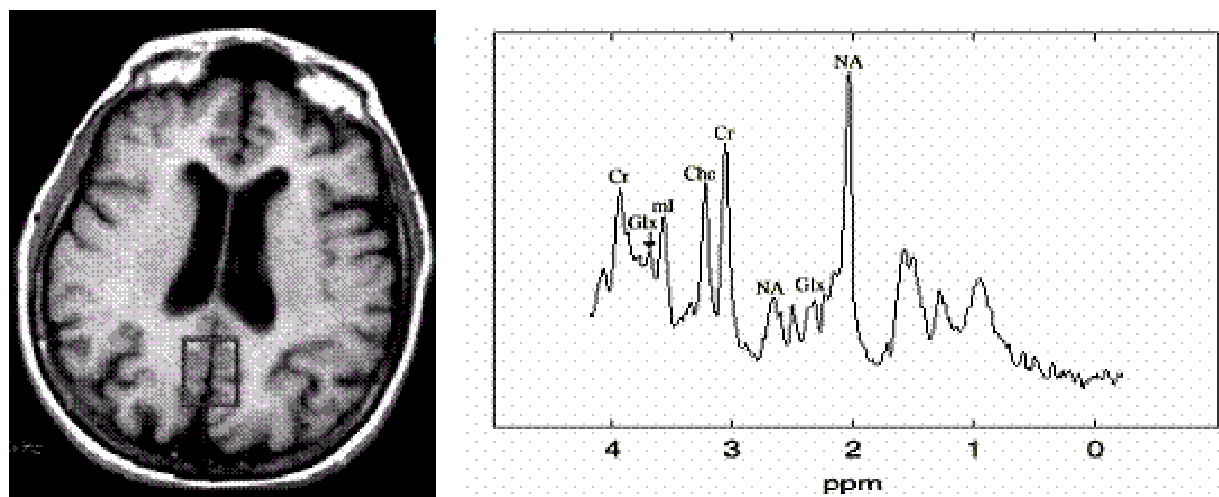
Em resumo, a IRM é ambígua em definir a graduação, a área de maior malignidade, as margens do tumor e distinguir tumor recidivado de necrose ou gliose induzida pelo tratamento. Para superar essas dificuldades e limitações da IRM, tem sido proposta avaliação metabólica feita pela  $1H^+$  ERM, uma técnica de identificação de alguns metabólitos, sem a remoção de qualquer fragmento encefálico (SMITH; CASTILLO; KWOCK, 2003), que pode adicionar dados importantes na caracterização dessas lesões (HOWE; OPSTAD, 2003; NELSON, 2001; SIJENS; OUDKERK, 2002; SOHER *et al.*, 2000).

### ***A espectroscopia de prótons por ressonância magnética***

Durante a evolução da radiologia, houve uma preocupação constante em melhorar a qualidade da imagem e reduzir o tempo de realização dos exames, oferecendo maior conforto ao paciente. Atualmente o objetivo da neurorradiologia não é, tão somente, dar informação anatômica, mas, também, fornecer informação funcional e bioquímica, esta última por meio da  $1H^+$  ERM, na tentativa de aumentar a acurácia da IRM no diagnóstico das diversas patologias do SNC (ARAGÃO *et al.*, 2001).

A  $1H^+$  ERM e a IRM utilizam-se dos mesmos princípios físicos, diferindo apenas na forma em que os dados são processados e apresentados. Ao invés de imagens anatômicas, o que se obtém na  $1H^+$  ERM é um gráfico (Figura 3),

no qual estão identificados alguns metabólitos encefálicos não visíveis na IRM (DANIELSEN; ROSS, 1999).



**Figura 3 - Espectroscopia normal, em adulto (volume único, TE = 30 ms)**

LEGENDA: Cr – creatina, Glx – Glutamina-glutamato, ml – mioinositol, Cho – colina, NA – n-acetil-aspartato

À esquerda observa-se a localização do volume de interesse (emoldurado em preto) numa imagem de encéfalo no plano axial T1, volume no qual foi feita a espectroscopia, cujo gráfico apresenta os picos correspondentes aos metabólitos.

A espectroscopia pode ser obtida de vários átomos como hidrogênio ( $^1\text{H}$ ), fósforo ( $^{31}\text{P}$ ) e carbono ( $^{13}\text{C}$ ). No entanto, do ponto de vista clínico, a espectroscopia mais usada é de hidrogênio (espectroscopia de prótons) devido à abundância desse átomo no organismo e a fornecer um sinal muito mais intenso (ROSS, 2000).

Só podem ser detectados os metabólitos encefálicos que apresentam prótons  $\text{H}^+$  em sua molécula e cuja concentração seja maior que 0,5 mM/L. Devido à água ter concentração quase 100 vezes maior que os metabólitos, é necessária a

supressão de seu pico, para que os metabólitos encefálicos possam ser visualizados (ROSS, 2000).

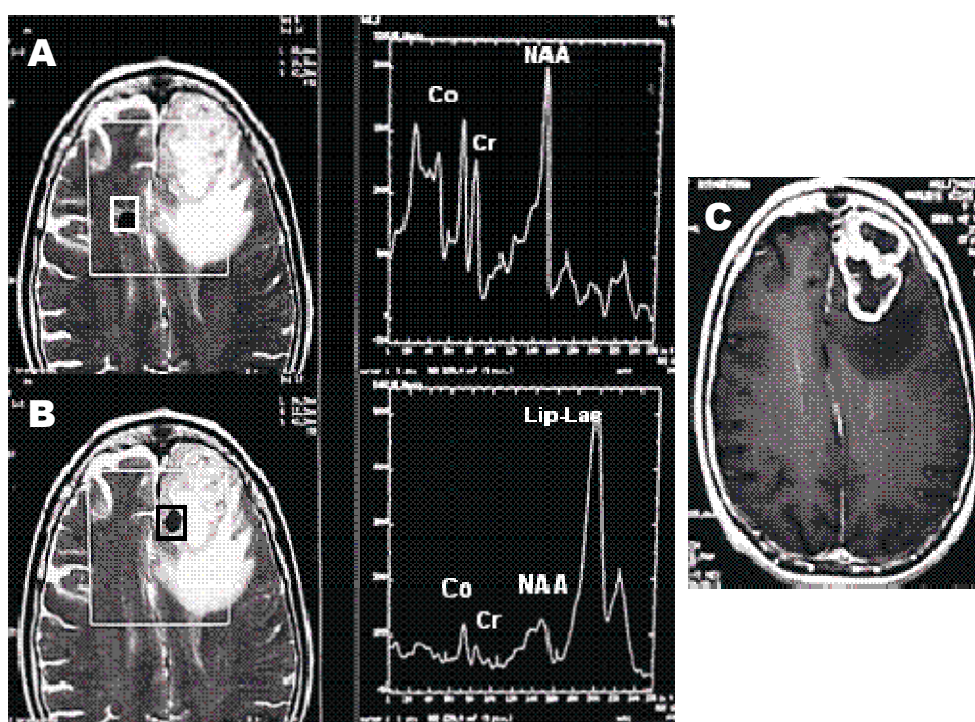
Na avaliação do gráfico da  $1H^+$  ERM, cada metabólito é identificado por ocupar uma localização específica no eixo das abscissas, que é expressa em partes por milhão (ppm). No eixo da ordenadas, a altura do pico, por meio da qual o aparelho calcula a área, corresponde à concentração de cada um dos metabólitos (Figura 3) (ARAGÃO *et al.*, 2001; DANIELSEN; ROSS, 1999).

Três são as principais características técnicas da espectroscopia de prótons: o volume de interesse, o método de localização e o tempo de eco. A escolha do tipo de técnica e dos parâmetros que serão utilizados é feita pelo radiologista, estando na dependência do tipo de doença que está sendo investigado, da experiência do radiologista com determinado protocolo e dos recursos do aparelho de RM que está sendo utilizado.

Após a aquisição de uma seqüência de IRM, o radiologista dá início à  $1H^+$  ERM, escolhendo e delimitando uma região do encéfalo, denominada volume de interesse, local em que será realizada a avaliação bioquímica por meio da  $1H^+$  ERM. De acordo com o volume de interesse, a  $1H^+$  ERM pode ser dividida tecnicamente em: espectroscopia de volume único e espectroscopia de múltiplos volumes de interesse.

Com a técnica de volume único, só se pode obter um gráfico de  $1H^+$  ERM do volume encefálico de interesse escolhido pelo radiologista, medindo preferencialmente  $8\text{ cm}^3$  (Figura 3).

A técnica  $1H^+$  ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse é mais recente e mais utilizada na avaliação dos tumores (NELSON, 2001), pois permite delimitar e analisar uma área maior do encéfalo, de tamanho suficiente para englobar, em uma única aquisição de espectroscopia; o tumor e a zona contralateral normal por imagem. Por meio de técnicas de codificação espacial, este volume é dividido em pequenos subvolumes e pode-se, assim, obter gráficos correspondentes aos espectros de diferentes regiões da lesão encefálica e do tecido encefálico contralateral, o qual é considerado padrão de normalidade (NELSON, 2001) (Figura 4).



**Figura 4 – Glioblastoma multiforme - Padrão espectroscópico tumoral de alto grau na cápsula (técnica de múltiplos volumes, TE = 35 ms)**

Na figura A, observa-se localização do volume de interesse (emoldurado em branco), correspondente ao espectro normal (gráfico na lateral direita). Na Figura B, se observa localização de volume de interesse (emoldurada na cor preta), na projeção da cápsula que se impregna pelo contraste, conforme identificado na figura C. O padrão espectroscópico pode corresponder a um tumor de alto grau (gráfico à direita da figura B), com acentuado aumento da colina (Co), redução do N-acetil-aspartato (NAA) e presença de pico de lipídeo-lactato (Lip-Lac), quando comparado ao espectro da figura A, tomado como padrão de normalidade.

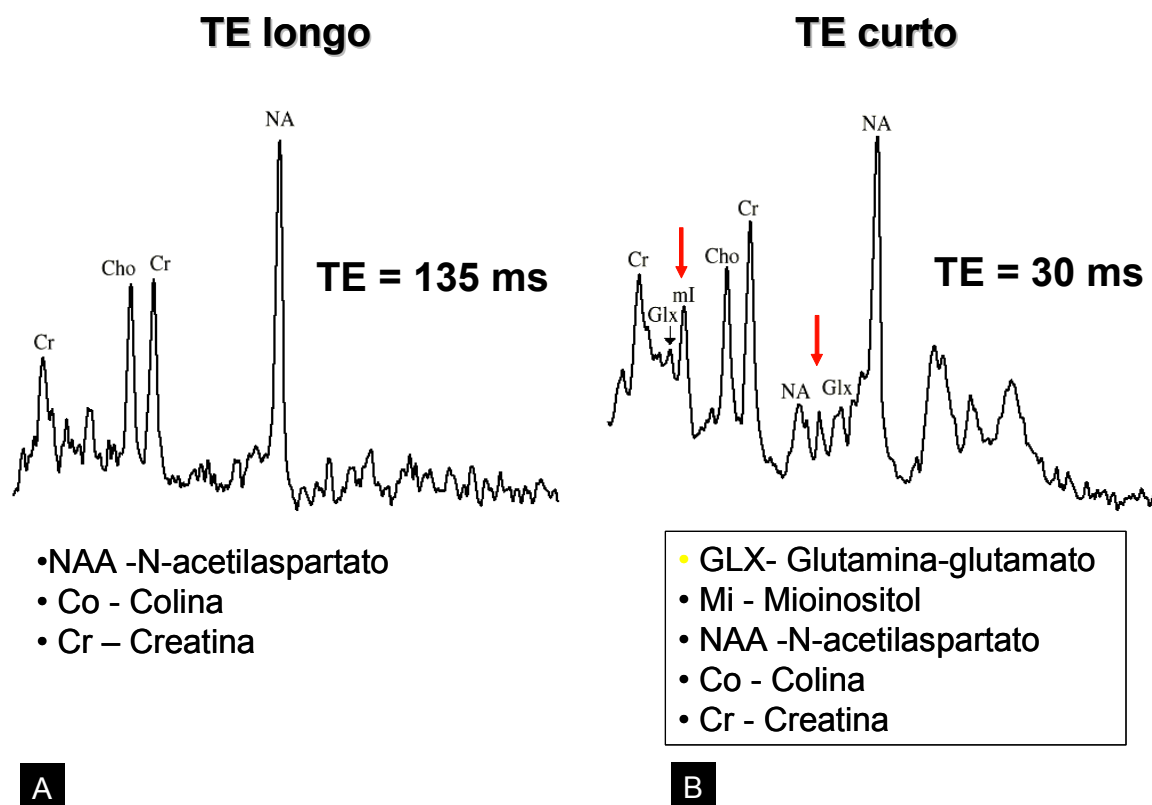
Não se deve incluir no volume de interesse ou em suas proximidades: osso, líquido (necrose ou cisto), sangue, ar e gordura. Eles podem causar a não homogeneidade do campo magnético, prejudicando a aquisição da  $1H^+$  ERM (HOWE; OPSTAD, 2003; ROSS, 2000).

A escolha da dimensão e posição do volume de interesse pode ser feita pela opção de um dos dois principais métodos de localização da  $1H^+$  ERM: *STEAM* ou *PRESS*. O *STEAM*, sigla de *stimulated echo acquisition mode*, é usado apenas na técnica de volume único. O *PRESS*, sigla de *point resolved spectroscopy*, pode ser usado tanto na técnica de volume único como na técnica de múltiplos volumes, tendo a vantagem de ter um sinal duas vezes maior do que o *STEAM* (ROSS, 2000).

Em relação ao tempo de eco (TE), pode-se empregar TE curto ou longo. O TE é um parâmetro físico da ressonância, escolhido pelo radiologista para realizar a  $1H^+$  ERM. Com TE longo (superior a 100 ms), é possível identificar quatro metabólitos (N-acetil-aspartato, creatina, colina e lipídeo-lactato) (Figura 5A). Com TE curto (em torno de 30 ms), além desses, mais dois metabólitos são detectados: o mio-inositol e a glutamina-glutamato (Figura 5B) (DANIELSEN; ROSS, 1999; MAJÓS *et al.*, 2004; ROSS, 2000).

Um dos aspectos operacionais mais importantes para o sucesso da  $1H^+$  ERM é sempre usar a mesma técnica (*STEAM* ou *PRESS*) com os mesmos parâmetros, para facilitar a caracterização da normalidade e, conseqüentemente, identificar alterações patológicas por meio da relação entre os picos (ROSS, 2000).

Em tumores encefálicos, recomenda-se a técnica com múltiplos volumes de interesse (*PRESS*), com TE curto ou longo.



**Figura 5 – Diferenças dos gráficos da espectroscopia de prótons realizadas em pacientes normais**

(A) – com TE longo, no qual se identificam três metabólitos (Cr, Co, NAA) (B) – Com TE curto, além desses, mais dois metabólitos são identificados: mi e Glx

Na prática clínica, a análise do espectro pelo radiologista pode ser feita pela inspeção visual (análise subjetiva) ou computadorizada (análise quantitativa relativa).

Na análise subjetiva, uma vez que se conheça o espectro normal para uma determinada técnica utilizada, por meio da relação entre as alturas dos metabólitos, pode-se então reconhecer o espectro anormal. Na análise computadorizada, a avaliação quantitativa relativa é feita por meio de programas de computador que avaliam a relação da área do pico de cada metabólito em relação a outro metabólito. Geralmente, compara-se cada metabólito com a creatina (Cr) por ser, segundo a literatura, a mais estável nas diversas doenças do SNC (DANIELSEN; ROSS, 1999; HENRY *et al.*, 2000).

No Quadro 5, estão expressos os significados celulares dos principais metabólitos identificados à espectroscopia de prótons.

**Quadro 5 – Significado celular e localização dos principais metabólitos identificados por espectroscopia de prótons**

| METABÓLITO                | SIGNIFICADO CELULAR DOS METABÓLITOS                                                                                                                                                       | PICO (ppm)                                    |         |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------|
|                           |                                                                                                                                                                                           | primeiro                                      | outros  |
| NAA – N-acetil-aspartato  | marcador do número e da viabilidade de neurônios                                                                                                                                          | 2,02                                          | 2,6     |
| Cr – creatina             | Marcador dos sistemas energéticos das células do encéfalo                                                                                                                                 | 3,03                                          | 3,9     |
| Co – colina               | Marcador de membrana. Relaciona-se ao ciclo de produção e destruição da membrana celular<br>Em concentração alta, indica hiper celularidade (tumores encefálicos) e destruição de mielina | 3,2                                           | -       |
| Lac – lactato             | Ausente no tecido normal<br>Em concentração alta, indica falha da respiração oxidativa celular                                                                                            | 1,32                                          | -       |
| Lip – lipídeos            | Marcador de necrose (tumores de alto grau)                                                                                                                                                | 0,8                                           | 1,2–1,5 |
| GLX – glutamina-glutamato | Neurotransmissor neuroexcitatório, detoxificação e regulador da atividade de neurotransmissão                                                                                             | $\alpha$ – 3,65 a 3,8<br>$\beta$ – 2,05 a 2,5 | -<br>-  |
| ml – mioinositol          | Osmólito (regulador osmolar do volume celular)<br>Marcador glial                                                                                                                          | 3,56                                          | -       |

Fonte: Adaptado de Danielsen e Ross (1999)

O N-acetil-aspartato, localizado em 2,02 ppm, é reconhecido como um marcador neuronal encontrado somente nos neurônios. Desde que a maioria dos tumores encefálicos é de origem não-neuronal, o NAA está reduzido ou ausente (DANIELSEN; ROSS, 1999; HOWE; OPSTAD, 2003).

A creatina, localizada em 3,03 ppm e 3,9 ppm, compreende sinal de fosfocreatina e de creatina. Está reduzida nos astrocitomas e quase ausente nos meningiomas (HOWE *et al.*, 2003), nos schwannomas (MURPHY *et al.*, 2002) e nas metástases (ISHIMARU *et al.*, 2001). O significado da redução da Cr no metabolismo tumoral ainda não foi elucidado (HOWE *et al.*, 2003). A redução da fosfocreatina é identificada em tumores encefálicos, entretanto Estéve *et al.* (1999) relataram, pioneiramente, o aumento da Cr e da fosfocreatina em dois astrocitomas difusos talâmicos bilaterais grau II, sugerindo que formam um grupo peculiar de tumores, tendo um metabolismo não usual.

A colina, localizada em 3,2 ppm, tem o sinal composto pela fosfocolina e pela glicerofosfocolina. É um marcador dos tumores encefálicos, pois está mais alta no tecido tumoral que no tecido encefálico normal (HOWE; OPSTAD, 2003; LEE *et al.*, 2002). O nível de Co *in vivo* tem mostrado correlação com o potencial proliferativo determinado por análise imunohistoquímica de células tumorais de biópsias, usando o KI-67 (TAMIYA *et al.*, 2000; TEDESCHI *et al.*, 1997). Isto possibilita embasar a idéia de que a Co se relaciona com malignidade, provavelmente por aumento de síntese de membrana das células cancerígenas, que rapidamente se dividem (TAMIYA *et al.*, 2000; TEDESCHI *et al.*, 1997). No entanto esse comportamento não pode ser admitido como regra geral, já que os

meningeomas, tumores benignos e de crescimento lento, na maioria dos casos, podem ter concentração da colina comparável com a dos astrocitomas grau III (HOWE; OPSTAD, 2003; SHIMIZU *et al.*, 1996).

O lactato, pico duplo, está localizado em 1,33 ppm. Embora a média do lactato aumente com o grau dos astrocitomas, recentes estudos, empregando TE curto, têm demonstrado que sua concentração não se correlacionou significativamente com os graus, devido a sua alta variabilidade em cada grupo tumoral. Esse fato foi atribuído à dificuldade de identificar acuradamente o lactato, na presença de concentração elevada de Lip. A concentração de Lac depende do equilíbrio entre a síntese, por glicólise anaeróbica, e a depuração. Uma depuração reduzida, em regiões necróticas ou císticas, poderia aumentar o nível de Lac, independente do aumento da glicólise, que se associa ao aumento da graduação tumoral (HOWE *et al.*, 2003).

Os lipídeos, avaliados com mais facilidade nos espectros com TE curto, localizam-se em 1,3 ppm e 0,9 ppm e se constituem também em característica de tumores de alto grau (YAMASAKI *et al.*, 2005), indicando necrose comprovada por estudos de biópsia. São observados somente em 41% dos espectros de tumores de alto grau adquiridos com TE longo, devido ao relaxamento de T2 dos Lip ser muito mais curto (HOWE *et al.*, 2003). Empregando-se TE curto, o sinal dos Lip, às vezes, pode obscurecer os sinais da alanina e do Lac. Por esse motivo, dá-se preferência a fazer essa avaliação com TE longo. Embora os Lip estejam presentes em menor quantidade em tecido não-necrótico, in vivo essa elevação pode se correlacionar

com o prognóstico de pacientes com astrocitomas (HOWE *et al.*, 2003; LI *et al.*, 2005).

A glutamina/glutamato apresenta-se como um largo sinal múltiplo com dois picos de espectro, o alfa entre 3,65 ppm e 3,8 ppm e o beta, entre 2,05 ppm e 2,5 ppm, sendo exclusivamente observada com TE curto. Esse metabólito está elevado nos meningeomas, assim como a alanina, seu produto final de metabolização (HOWE *et al.*, 2003).

O mioinositol, reconhecido como marcador astrocitário, está localizado em 3,56 ppm e só pode ser observado com TE curto. É o precursor do metabolismo do Lip e um osmólito, que pode estar elevado em razão da proliferação celular (HOWE *et al.*, 2003; NORFRAY *et al.*, 1999). Admite-se que tem concentração aumentada na gliomatose cerebral e nos astrocitomas de baixo grau. Quanto aos astrocitomas de alto grau, há autores que informaram concentração baixa (LONDOÑO *et al.*, 2003; SARAF-LAVI *et al.*, 2003), fato que tem sido atribuído a sua metabolização em fosfatidil-inositol (CASTILLO; SMITH; KWOCK, 2000; TONG *et al.*, 2004). No entanto Kinoshita *et al.* (1994) constataram, em estudo *in vitro*, aumento desse metabólito em glioblastomas e em tumores metastáticos.

Outros metabólitos podem ser investigados por meio da  $1H^+$  ERM, como a glicina, a taurina e a alanina.

A glicina, o mais simples dos aminoácidos, envolvido em diversas vias metabólicas, pode oferecer uma importante indicação diagnóstica e prognóstica (CHENG *et al.*, 1998). Tem ressonância detectada, na espectroscopia com TE curto,

na mesma localização do mioinositol, em 3,56 ppm (HOWE *et al.*, 2003; TONG *et al.*, 2004), fato que justifica o emprego da denominação mioinositol/glicina (HOWE *et al.*, 2003). Em voluntários saudáveis, um único pico nessa localização é geralmente atribuído ao ml, com uma contribuição de aproximadamente 10% da glicina (SARAF-LAVI *et al.*, 2003).

Uma estimativa grosseira da contribuição da glicina, no espectro com TE curto, pode ser feita realizando a espectroscopia com TE longo, pois a persistência de um pico em 3,56 ppm é indicativa da glicina e seu desaparecimento sugere o ml (SARAF-LAVI *et al.*, 2003). A presença da glicina foi observada em muitos tumores neuroectodérmicos, como glioblastoma independente da fração necrótica, meduloblastoma e ependimoma (KINOSHITA *et al.*, 1994). No entanto existem experiências de espectroscopia *in vitro*, que sugerem que o aumento da glicina ocorre em tumores de alto grau, como, por exemplo, GBM, mais do que em tumores de baixo grau (KINOSHITA *et al.*, 1994; SARAF-LAVI *et al.*, 2003). Nos astrocitomas com componente oligodendrogliol, o aumento de sua concentração foi atribuído à presença das células oligodendrogliais (LONDOÑO *et al.*, 2003).

A taurina é um beta-aminoácido, presente em todos os tecidos de todas as espécies animais, com função desconhecida, embora se avenge a hipótese de exercer função protetora ligada à modulação dos níveis de cálcio, osmorregulação e estabilização de membrana (TONG *et al.*, 2004). O pico da taurina localiza-se em 3,3 ppm, fato que pode se confirmar pela alteração do TE. No TE curto, de 30 ms, o pico da taurina projeta-se acima da linha de base do gráfico, enquanto com TE longo, de 144 ms, localiza-se abaixo da linha de base (TONG *et*

*al.*, 2004). Tem sido descrito, recentemente, que o nível da taurina deve ser expressão do aumento da proliferação celular e da agressividade tumoral. A taurina está aumentada em meduloblastomas, diferente dos gliomas nos quais não é detectada, sugerindo que esse metabólito possa fazer o diagnóstico diferencial entre esses tumores (TONG *et al.*, 2004). Está também aumentada no retinoblastoma, que apresenta similaridade morfológica com o meduloblastoma, parecendo envolver um mecanismo comum.

A alanina apresenta um pico duplo localizado em 1,4 ppm, podendo assim ser confundida com o pico Lac. A alanina está aumentada em meningeoma, glioblastoma e meduloblastoma (CASTILLO; SMITH; KWOCK, 2000; TONG *et al.*, 2004).

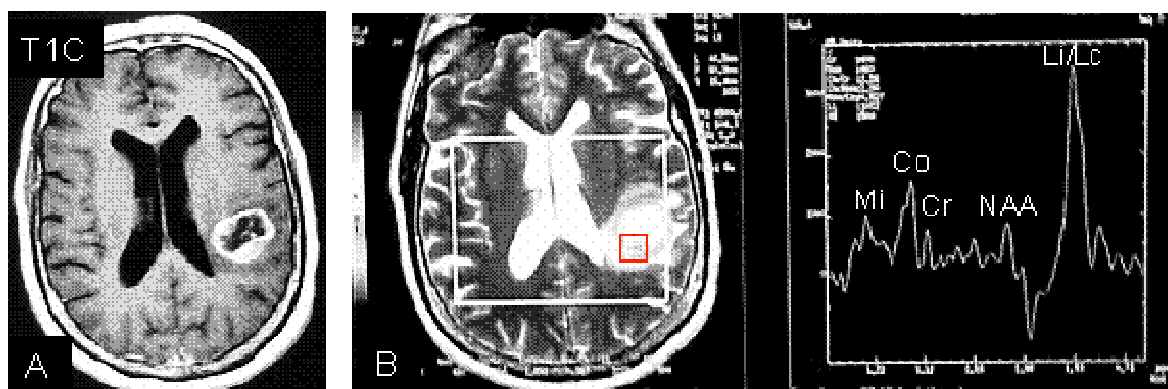
A  $1H^+$  ERM, por avaliar de uma maneira não invasiva a bioquímica encefálica, pode fornecer importantes informações adicionais aos achados obtidos pela IRM. Estudos recentes têm demonstrado que esta técnica pode identificar diferenças substanciais no espectro *in vivo* entre tecido neoplásico e parênquima encefálico normal (ARAGÃO *et al.*, 2004; HENRY *et al.*, 2000; TZIKA *et al.*, 2002), o que tem estimulado novas pesquisas.

Entre as aplicações da  $1H^+$  ERM na avaliação dos astrocitomas encefálicos, estão: a graduação, a orientação para biópsia, o planejamento radioterápico e cirúrgico, a diferenciação entre tumor primário e secundário e a distinção entre radionecrose e astrocitoma recorrente e residual.

## As aplicações da espectroscopia de prótons na avaliação dos astrocitomas encefálicos

### Graduação tumoral pela espectroscopia

As neoplasias do SNC, em geral, apresentam aumento da Co, por *turnover* de membrana, e diminuição do NAA, devido à redução do número de neurônios ou à disfunção neuronal. Teoricamente, quanto maior o grau de malignidade histológica, maiores as relações de Co/Cr (indicando multiplicação celular) e de Lip-Lac/Cr (por necrose), associadas à menor relação de NAA/Cr (Figura 6), decorrente da substituição da população neuronal por células neoplásicas (DANIELSEN; ROSS, 1999; MEYRAND *et al.*, 1999).

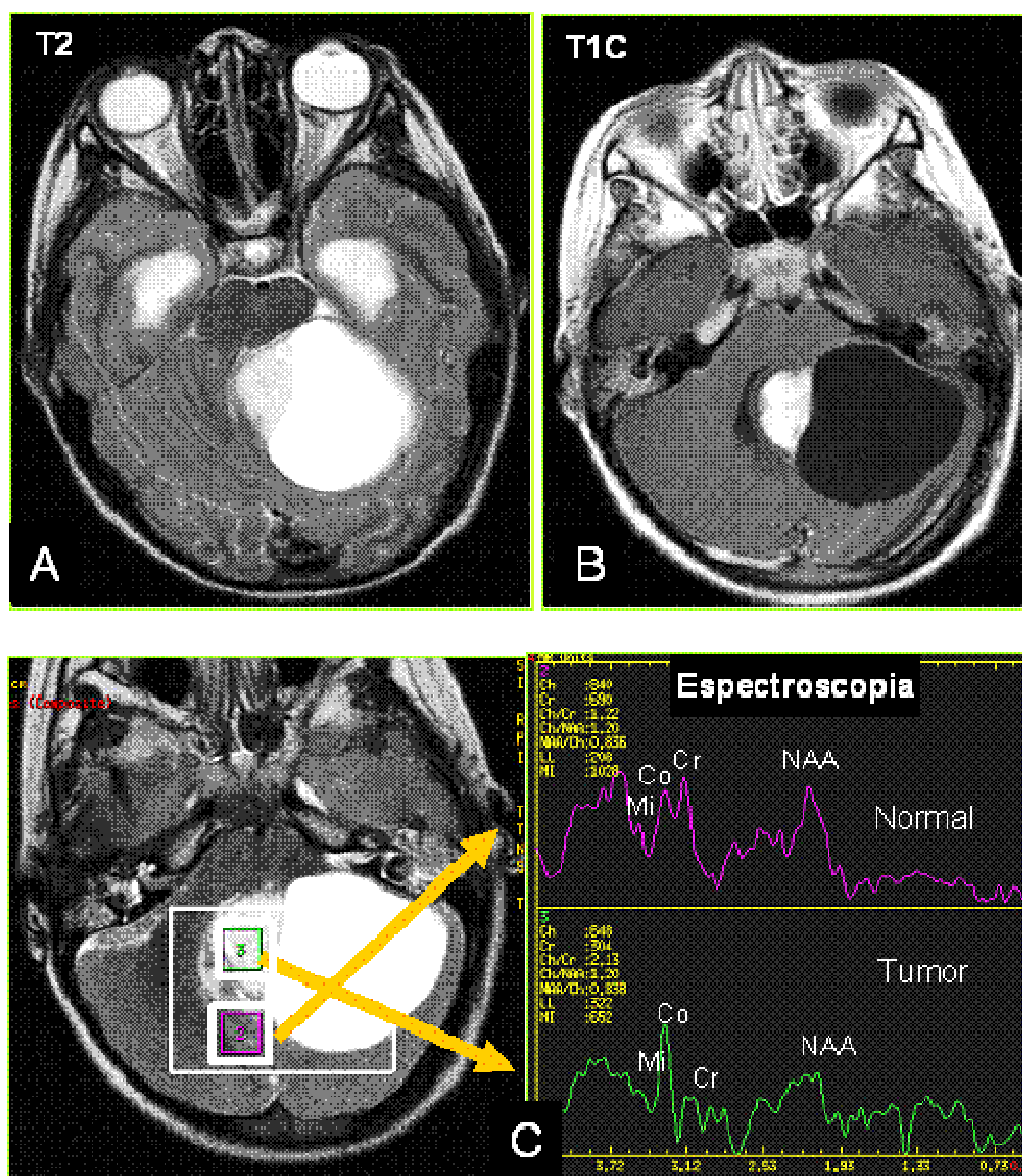


**Figura 6 – Glioblastoma multiforme**

(A) – No axial T<sub>1</sub>, mostra lesão com impregnação e centro necrótico na região parietal esquerda. (B) – A espectroscopia, cujo volume de interesse está localizado na cápsula da lesão, mostra padrão metabólico de tumor de alto grau, com grande pico de Lip/Lac, redução do NAA e aumento da colina, em relação à Cr

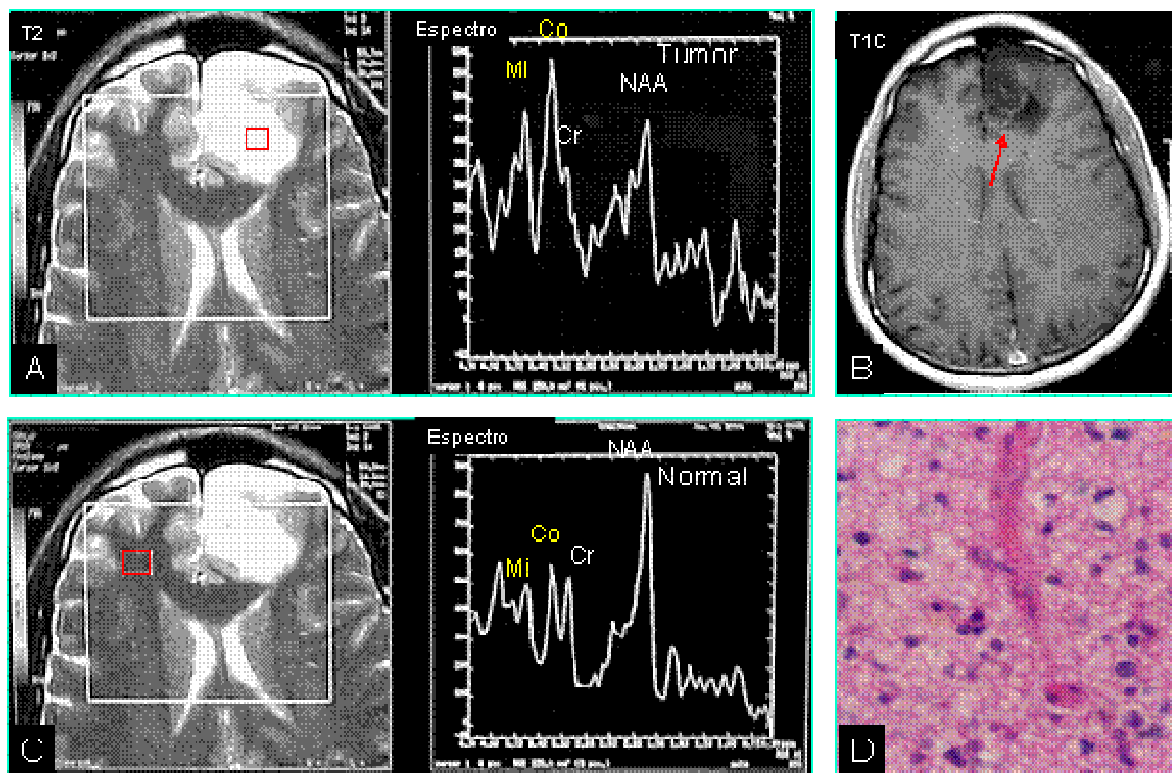
Na maioria dos trabalhos, utilizando  $1\text{H}^+$  ERM para a avaliação da graduação tumoral, os autores empregaram a técnica de volume único com TE longo ou curto, ou a técnica de múltiplos volumes de interesse com TE longo. Nesses trabalhos não se conseguiu identificar quatro padrões diferentes de metabólitos, que correspondessem aos quatro graus histológicos da classificação da OMS (ARAGÃO *et al.*, 2001; HENRY *et al.*, 2000; MAJÓS *et al.*, 2004; MEYERAND *et al.*, 1999; TZITKA *et al.*, 2002). No entanto, os estudos têm permitido o acúmulo de informações que indicam essa possibilidade.

Meyerand *et al.*, em 1999, sugeriram o grau tumoral alto (graus III e IV) (Figura 6) ou baixo (graus I e II) (Figuras 7 e 8), com base na relação Co/Cr e Lip-Lac/Cr, pois não existe sobreposição entre esses dois grupos, porque o tumor de baixo grau não tem lactato. Por outro lado um estudo avaliando astrocitoma pilocítico juvenil mostrou que, embora esse tumor seja grau I, freqüentemente apresenta pico de Lip-Lac (HWANG *et al.*, 1998).



**Figura 7** Astrocitoma pilocítico (grau I) no hemisfério cerebelar esquerdo

(A) – No axial T<sub>2</sub>, identifica-se que o cisto é acentuadamente hiperintenso e o nódulo mural é levemente hiperintenso (B) – Axial T1 pós-contraste. Mostra que o nódulo mural se impregna e as paredes do cisto não se impregnam (C) Espectroscopia de prótons no nódulo sólido mural mostra redução do NAA e aumento da colina em relação à creatina e também o padrão espectroscópico normal que serviu para comparação



**Figura 8 - Astrocitoma difuso grau II**

(A) – Espectroscopia com volume de interesse localizado na lesão, em região frontal esquerda, hiperintensa no axial T<sub>2</sub> e cujo padrão metabólico é compatível com tumor de baixo grau, observando-se aumento da Co em relação à Cr, aumento do ml, redução do NAA, sem aumento do Lip-Lac. (B) – No axial T<sub>1</sub>, a lesão é hipointensa sem impregnação (C) Espectroscopia normal, do lobo frontal direito, normal por imagem, que serviu para comparações. (D) Histopatologia da lesão

Utilizando TE curto (CASTILLO; SMITH; KWOCK, 2000; LONDOÑO et al., 2003; SARAF-LAVI *et al.*, 2003), tem-se observado que a concentração relativa do ml pode ser útil na graduação dos astrocitomas, obedecendo a uma sequência decrescente da relação ml/Cr, seguindo na ordem: astrocitomas de baixo grau (grau II) (Figura 8), parênquima cerebral normal e astrocitomas de alto grau (grau III e grau IV) (Figura 6).

A classificação acurada dos astrocitomas por <sup>1</sup>H<sup>+</sup> ERM *in vivo* requer determinação da relação entre o perfil metabólico e o tipo tumoral, mas

isso é dificultado por diversos fatores. Os astrocitomas freqüentemente são muito heterogêneos, portanto componentes de tecidos diferentes podem contribuir para seu espectro. Em uma região examinada pela  $1\text{H}^+$  ERM além de células tumorais viáveis, podem existir tecido necrótico, cístico e tecido encefálico normal (HOWE; OPSTAD, 2003).

A despeito das variações devidas à heterogeneidade dos tumores, tem sido possível estabelecer padrões espectrais estatisticamente compatíveis com uma variedade de tipos tumorais (HOWE; OPSTAD, 2003).

O crescimento tumoral também contribui para essa heterogeneidade. Por se caracterizar pela desregulação, ocorrem variações no metabolismo e na densidade celular, de tal forma que, com a progressão da anaplasia, estarão presentes células de diferentes graus (HOWE; OPSTAD, 2003). É plausível supor que o diagnóstico histopatológico de tecido encefálico obtido por biópsia pode não espelhar toda a gama de características do tumor e, portanto, o diagnóstico da área de maior malignidade.

### ***Orientação da biópsia tumoral encefálica pela espectroscopia***

Outra aplicação da  $1\text{H}^+$  ERM é a possibilidade de orientar a biópsia encefálica. A partir da avaliação da heterogeneidade das alterações metabólicas, pode a  $1\text{H}^+$  ERM orientar a biópsia em direção à área de maior grau histológico dentro da área sólida de impregnação do tumor ou, mesmo, dentro do tumor que não se impregna (LAW *et al.*, 2003).

***Planejamento radioterapêutico pela espectroscopia***

A  $1\text{H}^+$  ERM pode também contribuir para o planejamento radioterápico dos astrocitomas. A periferia da impregnação tumoral, que é normal ou hiperintensa no T2, pode ter alterações metabólicas na  $1\text{H}^+$  ERM, indicativas de infiltração microscópica neoplásica, não detectadas na IRM. Dessa forma a hiperintensidade de sinal no T2 na periferia da impregnação pode representar a associação de edema vasogênico com alterações metabólicas microscópicas neoplásicas, podendo servir para planejamento radioterapêutico dos tumores primários, principalmente dos astrocitomas difusos (NELSON, 2001).

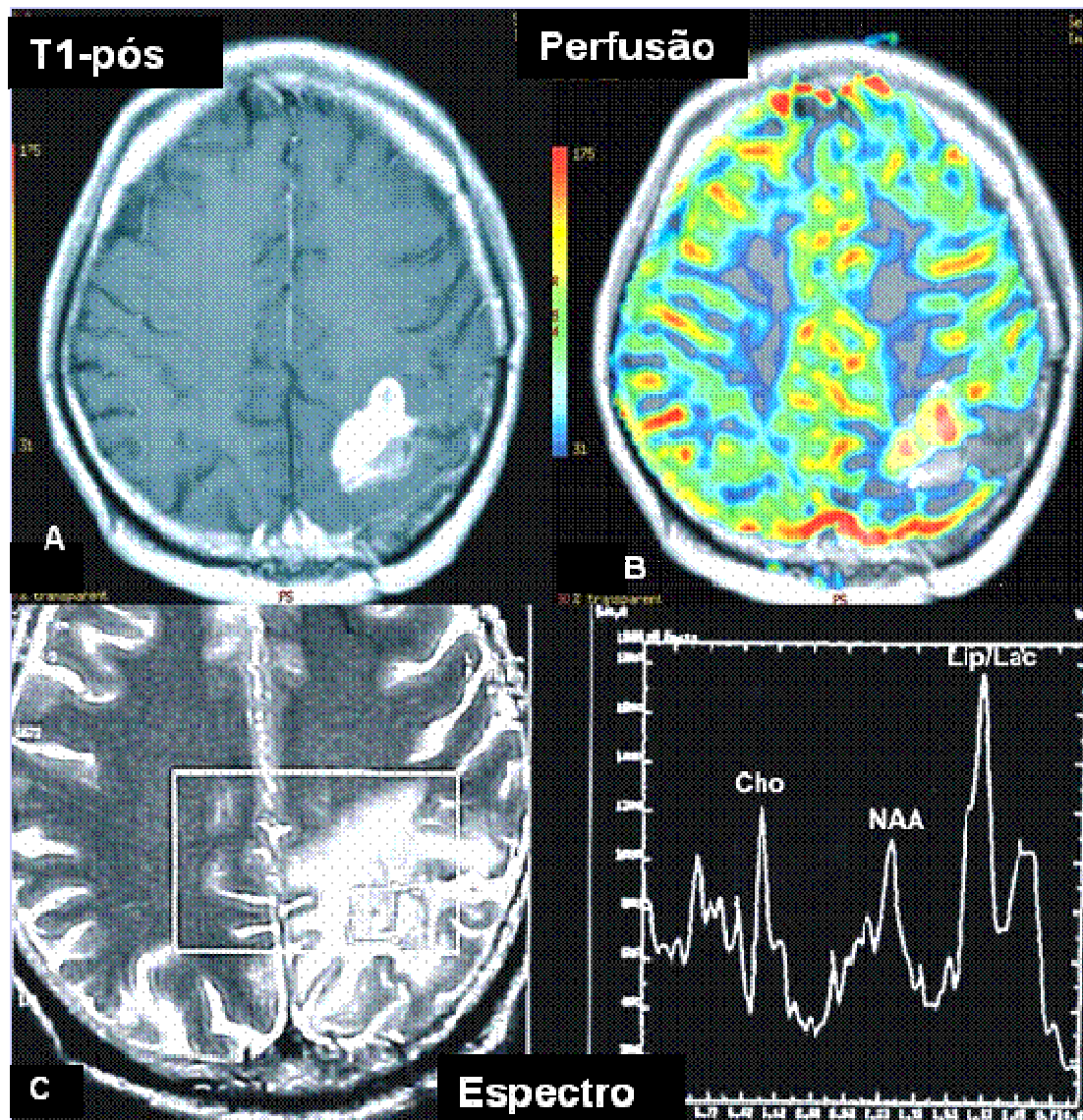
***Diferenciação entre tumor primário de alto grau e metástase única pela espectroscopia***

A  $1\text{H}^+$  ERM pode ajudar na diferenciação entre tumor primário e secundário. É difícil diferenciar tumor primário de tumor secundário encefálico, quando se obtém apenas o espectro da área de impregnação tumoral (LAW *et al.*, 2003; ROSS, 2000). A diferenciação entre metástase única e tumor primário encefálico de alto grau, com a técnica de volumes múltiplos, é feita pela avaliação da periferia da impregnação (hiperintensa no T2, que não se impregna pelo contraste): a presença de alteração metabólica tumoral na periferia da impregnação indica infiltração neoplásica, característica de tumor primário de alto grau. A ausência dessa alteração indica metástase (LAW *et al.*, 2003).

***Diferenciação entre radionecrose e tumor encefálico residual ou recidivado pela espectroscopia***

A radionecrose é uma complicação da radioterapia, indistinguível dos tumores residuais ou recidivados por meio da IRM. Como essa diferenciação entre radionecrose e tumor recorrente tem importante implicação terapêutica, era, até recentemente, necessário submeter o paciente à biópsia ou à ressecção cirúrgica, por serem as únicas maneiras de diferenciar essas duas entidades (HENRY *et al.*, 2000; NELSON, 2001) (Figura 9).

Diversos estudos com  $^1\text{H}^+$  ERM de volumes múltiplos de interesse têm mostrado a capacidade de diferenciar tumor residual ou recidivado, radionecrose e tecido encefálico normal após o tratamento (HENRY *et al.*, 2000; NELSON, 2001; TZIKA *et al.*, 2002). Enquanto a resposta imediata à radioterapia é caracterizada por redução na colina, na radionecrose ocorre queda de todos os metabólitos do espectro e aparecimento de picos de lipídeos e lactato (NELSON, 2001; ROSS, 2000). No entanto, em tecido encefálico normal exposto à radioterapia, após um período de três a quatro meses, observou-se redução do NAA e aumento da Co, semelhante ao que ocorre nos tumores. Isso tem que ser levado em consideração quando se avaliam tumores encefálicos tratados com radioterapia (ESTÉVE *et al.*, 1999; KAMADA *et al.*, 1997).



**Figura 9 – GBM residual e/ou recidivado na região parietal esquerda, após cirurgia e radioterapia**

(A) – O axial T1, pós-contraste, mostra lesão com impregnação na região parietal esquerda (B) – Aumento da perfusão no volume sanguíneo cerebral relativo na lesão (C) – Espectroscopia de prótons com volume de interesse na lesão mostra padrão sugestivo de alto grau (aumento da Co em relação à Cr e picos de Lip-Lac),

A aplicação clínica da  $1H^+$  ERM está gradativamente fazendo parte da rotina do exame diagnóstico inicial das massas encefálicas. O benefício de incluir a  $1H^+$  ERM dentro da rotina da IRM tem mostrado 15,4% de aumento no diagnóstico clínico, 6,2% menos diagnósticos incorretos e 16% menos diagnósticos equívocos do que a IRM isoladamente (MOLLER-HARTMANN *et al.*, 2002).

## **Conclusão**

Embora a IRM permita diferenciar tumor de tecido cerebral normal, a  $1H^+$  ERM, associada à IRM, pode fazê-lo mais facilmente. Tem implicações na classificação do tumor encefálico, em direcionar biópsia e no planejamento da ressecção cirúrgica e da radioterapia. Pode ainda avaliar mais precocemente a resposta à terapêutica instituída, seja cirurgia, radioterapia ou quimioterapia. Assim a  $1H^+$  ERM complementa a IRM, permitindo enunciar hipóteses diagnósticas mais precisas, tomar condutas mais adequadas, avaliar a evolução de quadro clínico pós-tratamento e reduzir o número de exames invasivos.

### **Referências Bibliográficas<sup>3</sup>**

ARAGÃO, M. F. V. *et al.* **Neurospectroscopy** – a pictorial essay and review of how to obtain and interpret MR spectroscopy. In: ASNR 2001: proceedings. Boston, MA. 2001. p. 484.

ARAGÃO, M. F. V. Espectroscopia de prótons por RM: aplicações em tumores e demências. XVI Congresso da Sociedade Ibero-latinoamericana de Neurorradiologia Diagnóstica e Terapêutica – SILAN. VI Congresso da Sociedade Brasileira de Neurorradiologia Diagnóstica e Terapêutica – SBNRDT. **Rev Silan Brasil**, p. 17-20, 2004.

ASARI, S. *et al.* Assessment of the pathological grade of astrocytic gliomas using an MRI score. **Neuroradiology**, v. 36, p. 308, 1994.

ATLAS, S. W. **Magnetic resonance imaging of the brain and spine**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. v. 1, 1240p.

BATRA, A.; TRIPATHI, R. P.; SINGH, A. K. Perfusion magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy of cerebral gliomas showing imperceptible contrast enhancement on conventional magnetic resonance imaging. **Australasian Radiology**, v. 48, p. 324-332, 2004.

BURGER, P. C. *et al.* Pilocytic astrocytoma. In: KLEIHUES, P.; CAVENEE, W. K. **Pathology and genetics of tumours of the nervous system**. World Health Organization Classification Tumors (WHO). Lyon: IARC Press, 2000. p. 45-50.

CASTILLO, M.; SMITH, J.; KWOCK, L. Correlation of myo-inositol levels and grade of cerebral astrocytomas. **Am J Neuroradiol**, v. 21, p. 1645-1649, 2000.

---

<sup>3</sup> Referências Bibliográficas elaboradas segundo a NBR-6023 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT, 2003)

CAVENEY, W. K. *et al.* Diffusely infiltrating astrocytomas. In: KLEIHUES, P.; CAVENEY, W. K. **Pathology and genetics of tumours of the nervous system.** World Health Organization Classification Tumors (WHO). Lyon: IARC Press. 2000. p. 10-21.

CHENG, L. L.; CHANG, I. W.; LOUIS, D. N.; GONZALEZ, R. G. Correlation of high-resolution magic angle spinning proton magnetic resonance spectroscopy with histopathology of intact human brain tumors specimens. **Cancer Res**, v. 58, p. 1825-1932, 1998.

DANIELSEN, E. R.; ROSS, B. **Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of surgical diseases.** USA: Marcel Dekker. 1999. p. 327.

DEAN, B. L. *et al.* Gliomas: classification with MR imaging. **Radiology**, v. 174, n. 2, p. 411-415, 1990.

EARNEST, F. I. V. *et al.* Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. **Radiology**, v. 166, p. 823-827, 1988.

ESTÉVE, F. *et al.* MR spectroscopy of bilateral thalamic gliomas. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 20, p. 876-881, 1999.

FULHAM, M. J. *et al.* Neuroimaging of juvenile pilocytic astrocytomas: an enigma. **Radiology**, v. 189, n. 1, p. 221-225, 1993.

HAKYEMEZ, B. *et al.* High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. **Clin Radiology**, v. 60, p. 493-502, 2005.

HENRY, R. G. *et al.* Comparison of relative cerebral blood volume and proton spectroscopy in patients with treated gliomas. **Am J Neuroradiol**, v. 21, p. 357-366, 2000.

HOWE, F. A. *et al.* Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo  $^1\text{H}$  magnetic resonance spectroscopy. **Magn Reson Med**, v. 49, p. 223-232, 2003.

HOWE, F. A.; OPSTAD, K. S.  $^1\text{H}$  MR spectroscopy of brain tumours and masses. **NMR Biomed**, v. 16, p. 1232-131, 2003.

HWANG, J. H. *et al.* Proton MR spectroscopic characteristics of pediatric pilocytic astrocytomas. **Am J Neuroradiol**, v. 19, p. 535-540, 1998.

ISHIMARU, H. *et al.* Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. **Eur Radiol**, v. 9, p. 1784-1791, 2001.

JACKSON, A. *et al.* Abnormalities in the recirculation phase of contrast agent bolus passage in cerebral gliomas: comparison with relative blood volume and tumor grade. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 23, p. 7-14, 2002.

KAMADA, K. *et al.* Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by proton magnetic resonance spectroscopy. **Neurologia Medico-Chirurgica**, v. 37. n. 3, p. 250-256, 1997.

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

KINOSHITA, Y.; KAJIWARA, H.; YOKOTA, A. KOGA, Y. Proton magnetic resonante spectroscopy of brain tumors: an in vitro study. **Neurosug**, v. 35, n. 4, p. 606-614, 1994.

KLEIHUES, P.; DAVIS, R. L.; COONS, S. W.; BURGER, P. C. Anaplastic astrocytoma. In: KLEIHUES, P.; CAVENEE, W. K. In: KLEIHUES, P.; CAVENEE, W. K. **Pathology and genetics of tumours of the nervous system**. World Health Organization Classification Tumors (WHO). Lyon: IARC, 2000. p. 27-28.

LAUTERBUR, P. C. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. **Nature**, v. 242, p. 190-191, 1973.

LAW, M. *et al.* Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. **Am J Neuroradiol**, v. 24, n. 10, p. 1989-1998, 2003.

LEE, J. *et al.* Clinical evaluation of choline measurement by proton MR spectroscopy in patients with malignant tumors. **Radiation Med**, v. 22, n. 3, p. 148-154, 2004.

LEITE, C. C. *et al.*, Achados de ressonância magnética quanto à extensão do acometimento e realce em pacientes com astrocitomas cerebrais difusos. **Rev Imagem**, v. 26, sup 1, p. 37, 2004.

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

LONDOÑO, A. *et al.* Unusual MR spectroscopic imaging pattern of an astrocytoma: lack of elevated choline and high myo-inositol and glycine levels. **Am J Neuroradiol**, v. 24, p. 942-945, 2003.

MAJÓS, C. *et al.* Brain tumor classification by proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long TE. **ANJR Am J Neuroradiol**, v. 25, p. 1696-1704, 2004.

MANSFIELD, P. Multiplanar image formation using NMR spin echoes. **J Phys C**, v. 10, p. L55-L58, 1977.

MCLENDON, R. E.; BIGNER, D. D.; BIGNER, S. H.; PROVENZALE, J. M. **Pathology of tumors of the central nervous system**. A guide to histologic diagnosis. London: Arnold, 2000. 313p.

MEYERAND, M. E. *et al.* Classification of biopsy-confirmed brain tumours using single-voxel MR spectroscopy. **Am J Neuroradiol**, v. 20, n. 1, p. 117-123, 1999.

MOLLER-HARTMANN, W. *et al.* Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. **Neuroradiol**, v. 44, p. 371-381, 2002.

MURPHY, M. *et al.* The contribution of  $^1\text{H}$  MRS to clinical brain tumor diagnosis. **J Neurosurg**, v. 16, p. 329-334, 2002.

NCI. National Cancer Institute. U. S. National Institutes of Health. **Adult brain tumor treatment**. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultbrain/healthprofessional/allpages/print>. Acesso em: 14/01/2006.

NELSON, S. J. MR spectroscopy: tools of radiation therapy planning and follow-up. **ASNR**, p. 37-43, 2001.

NORFRAY, J. F. *et al.* Clinical impact of MR spectroscopy when MR imaging is indeterminate for pediatric brain tumors. **Am J Roentgenol**, v. 173, p. 119-125, 1999.

OSBORN, A. G. *et al.* **Diagnostic imaging brain**. 1. ed. 2004.

PIRZKALL, A. *et al.* 3D MRSI for resected high-grade gliomas before RT: tumor extent according to metabolic activity in relation to MRI. **Int J Radiation Oncol Biol Phys**, v. 59, n. 1, p. 126-137, 2004.

REES, J. H. *et al.* Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation<sup>1</sup>. **Radio Graphics**, v. 16, p. 1413-1438, 1996.

RIEMANN, B. *et al.* Noninvasive grading of untreated gliomas: a comparative study of MR imaging and 3- (Iodine 123)-L-methyltyrosine SPECT. **Radiology**, v. 225, p. 567-574, 2002.

ROSS, B. D. A biochemistry primer for neuroradiologists. In: Advanced imaging symposium: preparing the neuroradiologist for the new millennium. **ASNR, Atlanta**. 2000, p. 13-27.

SARAF-LAVI, E. *et al.* Proton MR spectroscopy of gliomatosis cerebri: case report of elevated myoinositol with normal choline levels. **Am J Neuroradiol**, v. 24, p. 946-951, 2003.

SHIMIZU, H. *et al.* Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 21, p. 659-665, 2000.

SIJENS, P. E.; OUDKERK, M. <sup>1</sup>H chemical shift imaging characterization of human brain tumor and edema. **Eur Radiol**, v. 12, p. 2056-2061, 2002.

SMITH, J. K.; CASTILLO, M.; KWOCK, L. MR spectroscopy of brain tumors. **Magn Reson Imaging Clin N Am**, v. 11, p. 415-429, 2003.

SOHER, B. J. *et al.* Short TE in vivo <sup>1</sup>H MR spectroscopic imaging at 1.5 T: acquisition and automated spectral analysis. **Magn Reson Imaging**, v. 18, p. 1159-1165, 2000.

STATISTICAL REPORT. **Primary brain tumors in the United States, 1992-1997**: central brain tumor registry of the United States. Washington DC: Central Brain Tumor Registry. 2001.

TAKEUCHI, H.; KUBOTA, T.; SATO, K.; ARISHIMA, H. Ultrastructure of capillary endothelium in pilocytic astrocytomas. **Brain Tumor Pathol**, v. 21, n. 1, p. 23-26, 2004.

TAMIYA, T. *et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy reflects cellular proliferative activity in astrocytomas. **Neuroradiol**, v. 42, p. 333-338, 2000.

TEDESCHI, G. *et al.* Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. **J Neurosurg**, v. 87, p. 516-524, 1997.

TEMBURNI, M. K.; JACOB, M. H. New functions for glia in the brain. **PNAS**, v. 98, n. 7, p. 3631-3632, 2001.

TONG, Z.; YAMAKI, T.; HARADA, K.; HOUKIN, K. In vivo quantification of the metabolites in normal brain and brain tumors by proton MR spectroscopy using water as an internal standard. **Magn Reson Imaging**, v. 22, p. 1017-1024, 2004.

TZITKA, A. A. *et al.* Neuroimaging in pediatric brain tumors: Gd-DTPA-enhanced, hemodynamic, and diffusion MR imaging compared with MR spectroscopic imaging. **Am J Neuroradiol**, v. 23, n. 2, p. 322-333, 2002.

WIESTLER, O. D.; LOPES, B. S.; GREEN, A. J.; VINTERS, H. V. Tuberous sclerosis complex and subependymal giant cell astrocytoma. In: KLEIHUES, P.; CAVENEE, W. K. **Pathology and genetics of tumours of the nervous system**. World Health Organization Classification Tumors (WHO). Lyon: IARCPress, 2000. p. 227-230.

YAMASAKI, F. *et al.* Detection and differentiation of lactate and lipids by single-voxel proton MR spectroscopy. **Neurosurg Rev**, v. 28, p. 267-277, 2005.

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

ARTIGO 2    ASTROCITOMAS ENCEFÁLICOS -  
ALTERAÇÕES ESPECTROSCÓPICAS COM  
AQUISIÇÃO SIMULTÂNEA DE MÚLTIPLOS  
VOLUMES DE INTERESSE, UTILIZANDO  
TEMPO DE ECO CURTO

## Astrocitomas encefálicos - alterações espectroscópicas com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse, utilizando tempo de eco curto

Maria de Fátima Vasco Aragão<sup>4</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever as características metabólicas espectroscópicas dos astrocitomas cerebrais graduados pelos critérios histopatológicos da Organização Mundial de Saúde, empregando técnica de espectroscopia de prótons ( $1H^+ERM$ ) com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse, com tempo de eco (TE) baixo. **Pacientes e Método:** Por estudo descritivo, prospectivo, tipo série de casos, foram analisados 31 pacientes, atendidos no Serviço de Radiologia Multimagem do Hospital Sabin, Recife, PE, Brasil, no período de dezembro de 2004 a agosto de 2005, submetidos a exame de imagem por ressonância magnética (IRM) com contraste e  $1H^+ERM$  com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse, com TE curto, com diagnóstico histopatológico de astrocitoma, na ausência de: hepatopatia, insuficiência renal, diabetes mellitus, hiperglicemia, soropositividade para vírus da imunodeficiência e Síndrome de Alzheimer, sem história de neurocirurgia, radioterapia ou quimioterapia. A  $1H^+ERM$  foi realizada pela técnica *point resolved spectroscopy* (PRESS), com tempo de repetição = 1500 ms, TE = 35 ms, espessura do volume de interesse = 10 mm, *field of view* = 18 cm, codificação de fase = 16x16, número de excitações = 1 e direção ântero-posterior da frequência. No pós-processamento, usou-se o programa SA/GE (*General Electric*®). As variáveis foram: grau histopatológico de malignidade e índices das razões de metabólitos tumor/contralateral. **Resultados:** Houve 16,1%, 22,6%, 12,9% e 48,4% de astrocitomas grau I, II, III e IV, respectivamente. Os astrocitomas grau I apresentaram comportamento metabólico próprio, todavia, nos demais graus, houve grande variabilidade dos índices das razões dos metabólitos tumor/contralateral em relação à graduação. **Conclusão:** Apesar das limitações da técnica, foi possível identificar diferenças metabólicas entre os astrocitomas, por meio da  $1H^+ERM$  com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse, com TE curto, sendo ainda necessárias pesquisas com amostras maiores.

**Palavras-chave:** 1. Medicina interna – Metabolismo. 2. Tumores cerebrais primários – Astrocitomas – Ressonância magnética. 3. Espectroscopia de prótons – Bioquímica. 4. Malignidade histológica – Graduação pela OMS

---

<sup>4</sup> Médica Neurorradiologista, Mestranda de Pós-graduação em Saúde do Adulto e do Idoso da Universidade Federal de Pernambuco – Recife – PE, Brasil.

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the spectroscopic metabolic characteristics of cerebral astrocytomas, graded according to World Health Organization histopathological criteria, using multivoxel proton spectroscopy ( $1H^+$  ERM) technique with short echo time (ET). **Patients and Method:** According to a descriptive, prospective, series of cases study, 31 patients were analyzed. The patients, attempted at Albert Sabin Hospital Multimagem Radiology Service in Recife, PE, Brazil, from December 2004 to August 2005, were submitted to image examination by magnetic resonance (IRM) with contrast and multivoxel  $1H^+$  ERM with short ET. They had histopathologic diagnosis of astrocytoma, in the absence of hepatopathy, renal insufficiency, diabetes mellitus, hyperglycemia, seropositivity for immunodeficiency virus and Alzheimer Syndrome, without history of neurosurgery, radiotherapy or chemotherapy. A  $1H^+$  ERM was carried out by the point resolved spectroscopy (PRESS) technique with repetition time = 1500 ms, ET = 35 ms, voxel thickness = 10 mm, field of view = 18 cm, phase codification =  $16 \times 16$ , number of excitations = 1 and anterior/posterior frequency direction. Post-processing was performed with SA/GE (General Electric) Program. The variables were histopathologic degree of malignance and tumour/contralateral indexes of metabolic ratios. **Results:** There were 16.1%, 22.6%, 12.9% and 48.4% astrocytomas grade I, II, III and IV, respectively. Grade I astrocytomas presented their own metabolic behavior. Nevertheless, on the other grades, there was a great variability of tumour/contralateral indexes of metabolic ratios related to grading. **Conclusion:** In spite of technique limitations, it was possible to identify metabolic differences between the astrocytomas by multivoxel  $1H^+$  ERM with short ET, but it is still necessary to carry out further research with greater samples.

Key-words: 1. Internal Medicine – Metabolism. 2. Primary cerebral tumours – Astrocytomas – Magnetic Resonance Imaging. 3. Proton Spectroscopy – Biochemistry. 4. Histological malignance – WHO grading

## ***Introdução***

Os astrocitomas encefálicos são os tumores primários mais freqüentes do sistema nervoso central (SNC). São graduados de I a IV, segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (CAVENEE *et al.*, 2000), sendo a distinção da graduação essencial para se estabelecer o prognóstico e para planejamento terapêutico. Quanto maior a graduação histológica, mais freqüente e mais rápida é a recorrência da doença e menor o tempo de sobrevida do paciente (CAVENEE *et al.*, 2000; YANG *et al.*, 2002).

O exame histopatológico, após a realização de procedimentos invasivos (biópsia e cirurgia), é o padrão-ouro para a classificação e a graduação tumoral. No entanto, devido à heterogeneidade dos astrocitomas, como a histopatologia é um método amostra-dependente, poderá haver subgraduação tumoral, caso não seja retirada para análise uma amostra da região mais representativa de sua malignidade (CAVENEE *et al.*, 2000; HOWE; OPSTAD, 2003; MAGALHÃES *et al.*, 2005). Além disso, com os procedimentos de biópsia, 1,7% foi a taxa de letalidade, 8% dos pacientes sofreram complicações, 10,2%, tinham outras lesões e 3,4%, não tiveram diagnóstico firmado (HOWE; OPSTAD, 2003).

Por esse motivo, têm-se investigado métodos não invasivos e acurados para prognosticar o tipo da lesão e a graduação, possibilitando redução dos procedimentos invasivos. Poderão ter também grande utilidade quando for impossível obter o diagnóstico histológico, como nos casos em que existirem: contra-indicação cirúrgica, quando os tumores forem não acessíveis, naqueles localizados em áreas eloqüentes e quando a biópsia for inconclusiva.

A espectroscopia de prótons por ressonância magnética ( $1H^+$  ERM), realizada juntamente com a imagem por ressonância magnética (IRM), tem mostrado utilidade em avaliar, de forma não invasiva, a graduação tumoral, por associar informações bioquímicas às anormalidades anatômicas (CASTILLO, 2003; DANIELSEN; ROSS, 1999; NELSON, 2001).

Os principais metabólitos identificados pela  $1H^+$  ERM são: N-acetil-aspartato (NAA - marcador neuronal), creatina (Cr - marcador energético), colina (Co - marcador da multiplicação celular), lipídeo-lactato (Lip-Lac - marcador da necrose e da glicólise anaeróbica) e mioinositol (ml - marcador astrocitário). Esses metabólitos fornecem informações que correspondem a alguns dos critérios histológicos usados pelo patologista para a avaliação do tecido cerebral (DANIELSEN; ROSS, 1999).

A associação da IRM à  $1H^+$  ERM poderia, de uma maneira não invasiva, estimar a graduação pré-operatória dos astrocitomas e ser útil na avaliação do prognóstico e orientação do planejamento terapêutico.

Diversos trabalhos têm mostrado que, com o advento da  $1H^+$  ERM, capaz de avaliar a bioquímica cerebral, obteve-se melhora da especificidade na

avaliação do grau histológico. No entanto a  $1H^+$  ERM ainda não possibilitou diferenciar os quatro graus histológicos dos astrocitomas, com as técnicas que foram utilizadas (MAJÓS *et al.*, 2004; MEYERAND *et al.*, 1999; NELSON, 2001; ROSS, 2000).

Esses trabalhos combinaram parâmetros técnicos do tempo de eco (TE) longo (que detecta os metabólitos: NAA, Cr, Co e Lip-Lac) ou curto (que detecta mais dois metabólitos: ml e glutamina-glutamato) com as técnicas de volume único de interesse (que adquire apenas um gráfico) ou de aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse (que adquire simultaneamente uma grade de múltiplos pequenos volumes de interesse contíguos, que correspondem a múltiplos espectros individuais).

A maioria dos trabalhos publicados para avaliação do grau de malignidade de neoplasia cerebral com  $1H^+$  ERM utilizou TE longo e técnica de volume único (BULAKBASI *et al.*, 2003; CHANG *et al.*, 2003; GUPTA *et al.*, 1999; HENRY *et al.*, 2000; MAJÓS, 2003; MAJÓS *et al.*, 2004; MEYRAND *et al.*, 1999; TZIKA *et al.*, 2002). Outros trabalhos combinaram TE longo com a técnica de múltiplos volumes (NELSON, 2001; MCKNIGHT *et al.*, 2002; TEDESCHI *et al.*, 1997; YANG *et al.*, 2002) ou ainda empregaram TE curto com a técnica de volume único (CASTILLO; SMITH; KWOCK, 2000; CHANG *et al.*, 2003; DANIELSEN; ROSS, 1999; FAYED; MODREGO, 2005; LONDOÑO *et al.*, 2003; MAJÓS *et al.*, 2004; SARAF-LAVI *et al.*, 2003; TONG *et al.*, 2004).

Apesar das diversas tentativas para a graduação histológica dos astrocitomas, na literatura consultada, não se identificou qualquer artigo relatando a correspondência unívoca de alterações dos metabólitos cerebrais com cada grau histológico. Também não se localizou artigo associando  $1\text{H}^+$  ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse com TE curto, para a avaliação dessa graduação, o que serviu de motivação para o presente trabalho.

Por obter múltiplos espectros de pequenas áreas diferentes do tumor e avaliar um maior número de metabólitos, a utilização de  $1\text{H}^+$  ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes, com TE curto, poderia permitir a identificação de diferentes padrões específicos das razões dos metabólitos encefálicos, que correspondessem, respectivamente, a cada grau histológico dos astrocitomas.

O objetivo do presente artigo foi identificar e descrever as características metabólicas espectroscópicas dos astrocitomas encefálicos, classificados segundo a graduação histopatológica da OMS, empregando a técnica de  $1\text{H}^+$  ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse, com TE curto.

## ***Pacientes e Métodos***

O estudo foi descritivo, prospectivo, tipo série de casos, envolvendo pacientes atendidos no serviço Multimagem do Hospital Albert Sabin, Recife –

Pernambuco, Brasil, por busca espontânea ou referenciados, no período de dezembro de 2004 a agosto de 2005, e que obedeceram aos critérios de inclusão.

Foram incluídos no estudo pacientes submetidos a exame de IRM com contraste e  $1H^+$  ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse, com TE curto; com diagnóstico histopatológico de astrocitoma, firmado até três meses após a realização desses exames; com ausência de diagnóstico de: hepatopatia, insuficiência renal, diabetes mellitus ou hiperglicemia. Outros critérios foram soronegatividade para o vírus da imunodeficiência humana, ausência de Síndrome de Alzheimer, de neurocirurgia, radioterapia ou quimioterapia e concordância em participar da pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Apêndice 1). Foram excluídos da pesquisa os pacientes com diagnóstico histopatológico de astrocitoma misto ou concomitância de astrocitoma com abscessos encefálicos.

Dos pacientes com diagnóstico de astrocitomas, foram excluídos três, dos quais dois com diagnóstico de astrocitoma grau III, e um paciente, com astrocitoma grau IV, todos localizados em linha média cerebral, cuja grande dimensão impossibilitou a avaliação espectroscópica da área contralateral ao tumor.

Resultou uma casuística de 31 pacientes, com diagnóstico histopatológico de astrocitoma encefálico pelos critérios da OMS, sendo 18 (58,1%) do sexo masculino e 13 (41,9%) do sexo feminino, com idade variando entre oito e 66 anos.

Para a realização da  $1H^+$  ERM e da IRM, foi utilizado aparelho de ressonância magnética de 1,5 Tesla, modelo *Signa Infinity (General Electric Health Care, Milwaukee, Wi, USA)*.

O exame de  $1H^+$  ERM foi composto por três fases: a primeira fase foi a aquisição dos dados brutos e das seqüências de imagem da espectroscopia, com o paciente no aparelho de ressonância magnética, realizada no Multimagem Hospital Albert Sabin, Recife, Pernambuco, Brasil; a segunda fase foi o pós-processamento dos dados brutos para obtenção dos gráficos, numa estação de trabalho no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil, e a terceira fase foi a de análise dos dados.

A primeira fase do exame consistiu na aquisição das imagens, que serviram para a localização da lesão, com a finalidade de delimitar o volume de interesse da espectroscopia. Obtiveram-se as seqüências de imagens T1 e T2 da ressonância magnética do encéfalo, pré-contraste, no plano axial, com o paciente em decúbito dorsal na mesa de exame.

Os parâmetros usados para aquisição das imagens axiais *spin-echo* ponderadas em T1 foram: tempo de repetição (TR) de 500 ms, tempo de eco (TE) de 14 ms, espessura do corte de 5 mm, intervalo dos cortes de 2,5 mm, matriz de 256x192 e número de excitações (NEX) igual a 2. As imagens axiais ponderadas em T2, com a técnica *spin-echo* rápido (*fast spin-echo*), foram obtidas com TR = 4000 ms, TE = 100 ms, espessura de corte = 5 mm e intervalo dos cortes = 2,5 mm, matriz = 320x224 e NEX = 2. Para a realização da  $1H^+$  ERM com aquisição de

múltiplos volumes de interesse, utilizou-se uma imagem axial ponderada em T2 do encéfalo, como referência. Nessa imagem, localizou-se o tumor e escolheu-se a região na qual foi realizada a  $1H^+$  ERM, por meio da delimitação de um volume de interesse, de tamanho suficiente para incluir a região da periferia do tumor e a contralateral ao tumor que, por imagem, era normal.

A  $1H^+$  ERM de múltiplos volumes foi realizada pela técnica PRESS (*Point-Resolved Spectroscopy*), com TR = 1500 ms, TE = 35 ms, espessura do volume de interesse = 10 mm, campo de visão = 18 cm, codificação de fase = 16x16, NEX = 1 e direção da frequência ântero-posterior. Após a calibração, a seqüência de  $1H^+$  ERM teve a duração de aproximadamente oito minutos.

Após o término da aquisição da  $1H^+$  ERM de múltiplos volumes de interesse, injetou-se contraste em volume correspondente a 0,2 mL de gadopentetato de dimeglumina (*Magnograf<sup>®</sup>*) por quilograma de peso corporal do paciente, via endovenosa, em aproximadamente 30 segundos. Esse meio de contraste, cujo caráter paramagnético o destina para ser usado em ressonância magnética, tem eliminação renal.

Foram obtidas imagens pós-contraste com ponderação T1, nos planos sagital, coronal e axial, com as quais encerrou-se a primeira fase do exame, sendo então liberado o paciente. As imagens adquiridas e os dados brutos da  $1H^+$  ERM foram registrados em meio paramagnético portátil constituído por disquete e *compact disk*.

A segunda fase do exame de  $1H^+$  ERM com aquisição de múltiplos volumes de interesse, também denominada pós-processamento dos dados, teve o objetivo de transformar os dados brutos do exame em gráficos. Foi realizada na estação de trabalho *Sun 60 – Ultrasparc*<sup>®</sup>, localizada no Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, Brasil. Os dados brutos foram transferidos de disquetes e *compact disks* para a estação de trabalho, na qual foram processados, empregando-se o programa *SA/GE*<sup>®</sup> (*General Electric Health Care, Milwaukee, WI, USA*).

O volume de interesse escolhido foi sempre aquele que se localizou na área sólida do tumor. Quando a lesão se impregnou, o volume de interesse, cujo espectro foi avaliado, foi escolhido na região com impregnação mais homogênea, em área que não correspondeu a cisto, necrose, sangue ou calcificação. Quando a lesão não se impregnou, foi analisado o volume de interesse da alteração da hiperintensidade no T2. Obedecidos a esses critérios, escolheu-se, dentro do tumor, o melhor espectro, ou seja, aquele que tinha melhor qualidade e definição dos picos de metabólitos, com menor quantidade de ruídos e de artefatos. Por isso também se evitou escolher os volumes de interesse das áreas periféricas, que podiam ser ruidosas e apresentar sinal diminuído.

Foram obtidos valores para as integrais de área, largura e amplitude do pico de cada metabólito. A avaliação dos metabólitos foi realizada por meio das relações entre os metabólitos (padrão interno) e, não, por meio da quantificação absoluta. Para análise desse trabalho, foi escolhida a área de cada um dos

metabólitos cerebrais (Cr, NAA, Co, Lip-Lac e ml), cujos valores foram registrados em protocolo elaborado para esse fim (Apêndice 2).

Na terceira fase, a análise da  $1H^+$  ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse consistiu na determinação dos índices dos metabólitos por meio da comparação da razão entre os metabólitos encefálicos e a Cr do tumor, em relação à região contralateral segundo a fórmula 1 (ICo/Cr, INAA/Cr, ILip-Lac/Cr, lml/Cr) e o ICo/NAA

$$I \text{ metabólito/Cr} = \frac{\frac{\text{metabólito do lado tumoral}}{\text{Cr do lado tumoral}}}{\frac{\text{metabólito do lado contralateral}}{\text{Cr do lado contralateral}}}$$

incluindo

ICo/Cr → índice colina/creatina

INAA/Cr → índice N - acetil - aspartato/creatina

ILip - Lac/Cr → índice lipídeo - lactato/creatina

lml/Cr → índice mioinositol/creatina

$$ICo/NAA = \frac{\frac{\text{Co do lado tumoral}}{\text{NAA do lado tumoral}}}{\frac{\text{Co do lado contralateral}}{\text{NAA do lado contralateral}}}$$

onde

ICo/NAA → índice colina/N - aceti - aspartato

#### **Fórmula 1 – Cálculo dos índices entre metabólitos**

Todos os exames histopatológicos dos sujeitos da pesquisa foram realizados por um único anatomopatologista, a quem coube informar a graduação histopatológica do astrocitoma à pesquisadora. Foram utilizados fixação em parafina e coloração por hematoxilina-eosina,

As variáveis selecionadas foram: classificação dos astrocitomas segundo grau de malignidade, avaliado por exame histopatológico, obedecidos aos critérios da OMS (CAVENEE, *et al.*, 2000) e índices de metabólitos (ICo/Cr, INAA/Cr, ILip-Lac/Cr, lml/Cr e ICo/NAA), obtidos por meio da espectroscopia com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse.

Para caracterização dos pacientes, foi considerada a idade expressa em anos completos. Quanto às características tumorais à IRM, foi considerada a localização, categorizada como supratentorial ou infratentorial.

Os laudos de resultado do exame espectroscópico foram disponibilizados aos pacientes ou aos médicos por eles responsáveis, decorridas 48 horas de sua execução.

Todos os dados dos exames, que integraram a presente pesquisa, serão mantidos com a pesquisadora por cinco anos.

Os dados foram organizados por meio do programa EPI-INFO 2003, versão 3.3.2. A análise estatística dos dados foi feita com o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 11.0.

Da estatística descritiva, empregou-se distribuição de frequências absolutas e relativas, para as variáveis de graduação histológica das neoplasias encefálicas, segundo critérios da OMS, enquanto que, para as variáveis de  $1H^+$  ERM, utilizaram-se mediana e amplitude interquartilica, devido à grande variabilidade dos valores encontrados, sem uma distribuição normal dos dados.

Por se tratar de estudo descritivo, não foram empregados testes estatísticos paramétricos ou não paramétricos. A apresentação dos dados foi feita em gráfico e tabelas, respeitando as normas de elaboração tabular da Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, em 01 de dezembro de 2004, conforme determina a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e a Declaração de Helsinque VI, promulgada em Edimburgo, Escócia, em outubro de 2000 (Anexo 1).

## **Resultados**

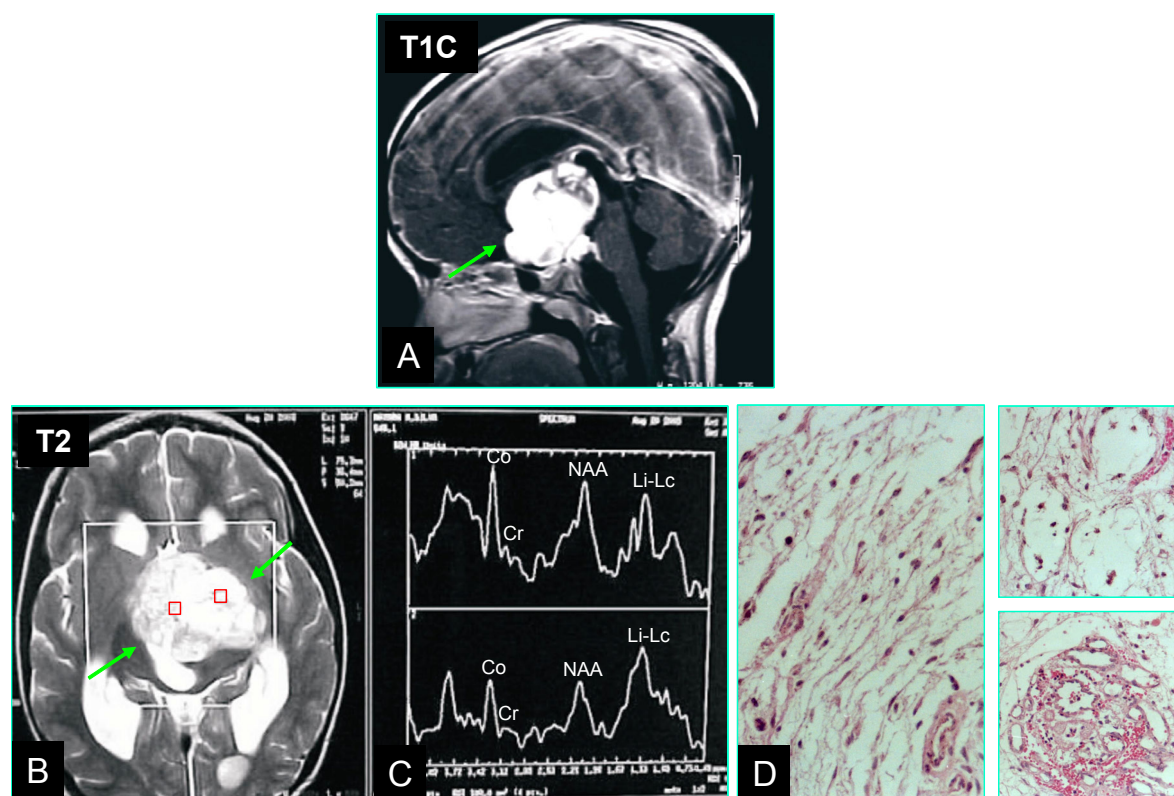
Dentre os 31 pacientes estudados, observaram-se 5 (16,1%) casos de astrocitomas grau I (Figura 1), 7 (22,6%) de astrocitoma grau II (Figura 2), 4 (12,9%) de astrocitoma grau III (Figura 3) e 15 (48,4%) de astrocitoma grau IV (Figura 4), diagnosticados por histopatologia (Tabela 1).

Quanto à distribuição etária, segundo grau histológico dos astrocitomas, identificou-se que os de grau I ocorreram nos indivíduos mais jovens

da amostra, até a segunda década de vida, enquanto que os astrocitomas de graus II e III acometeram pacientes a partir do final da segunda década de vida (Tabela 1).

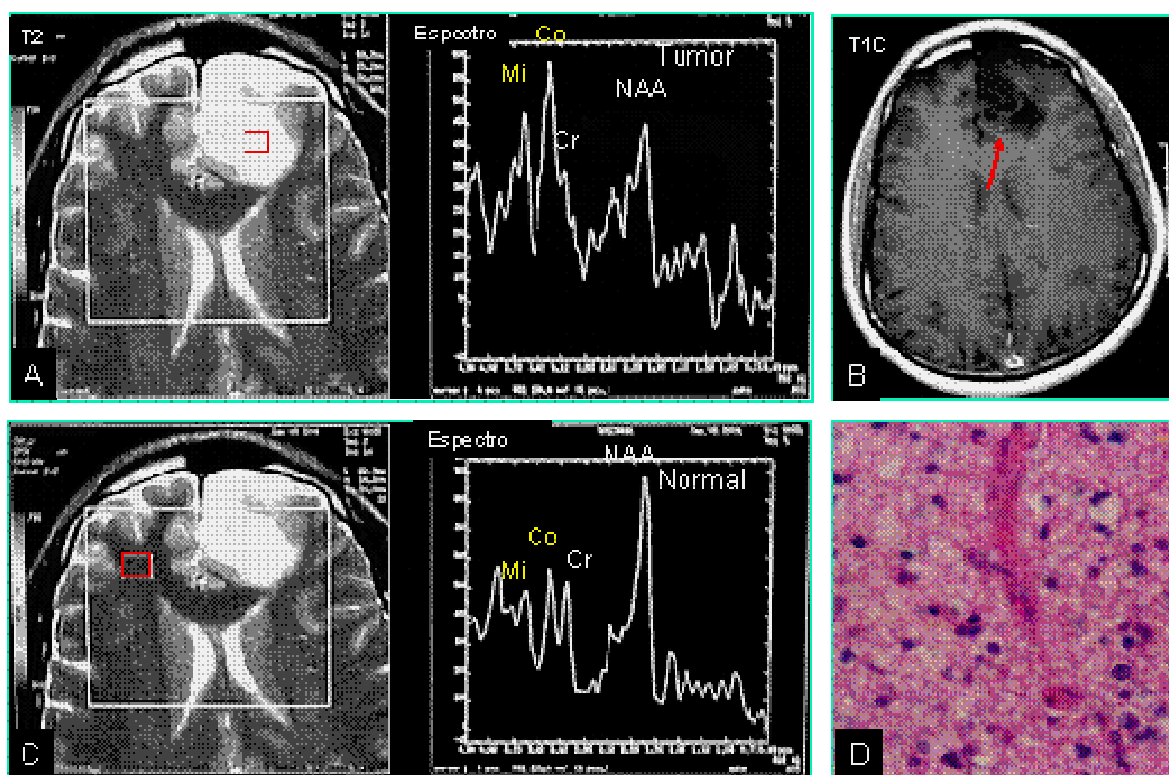
**Tabela 1 – Distribuição da graduação histológica dos astrocitomas encefálicos segundo critério da OMS e idade dos pacientes– Multimagem Hospital Albert Sabin, Recife, PE, Dezembro 2004/Agosto 2005**

| GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA DAS<br>NEOPLASIAS ENCEFÁLICAS<br>SEGUNDO CRITÉRIO DA OMS | frequência | percentual | Idade dos pacientes |                 |                 |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|---------------------|-----------------|-----------------|
|                                                                                |            |            | mediana             | limite inferior | limite superior |
| astrocitoma grau I                                                             | 5          | 16,1       | 14                  | 8               | 20              |
| astrocitoma grau II                                                            | 7          | 22,6       | 35                  | 28              | 66              |
| astrocitoma grau III                                                           | 4          | 12,9       | 33                  | 28              | 57              |
| GBM grau IV                                                                    | 15         | 48,4       | 49                  | 18              | 66              |
| Total                                                                          | 31         | 100,0      | 38                  | 8               | 66              |



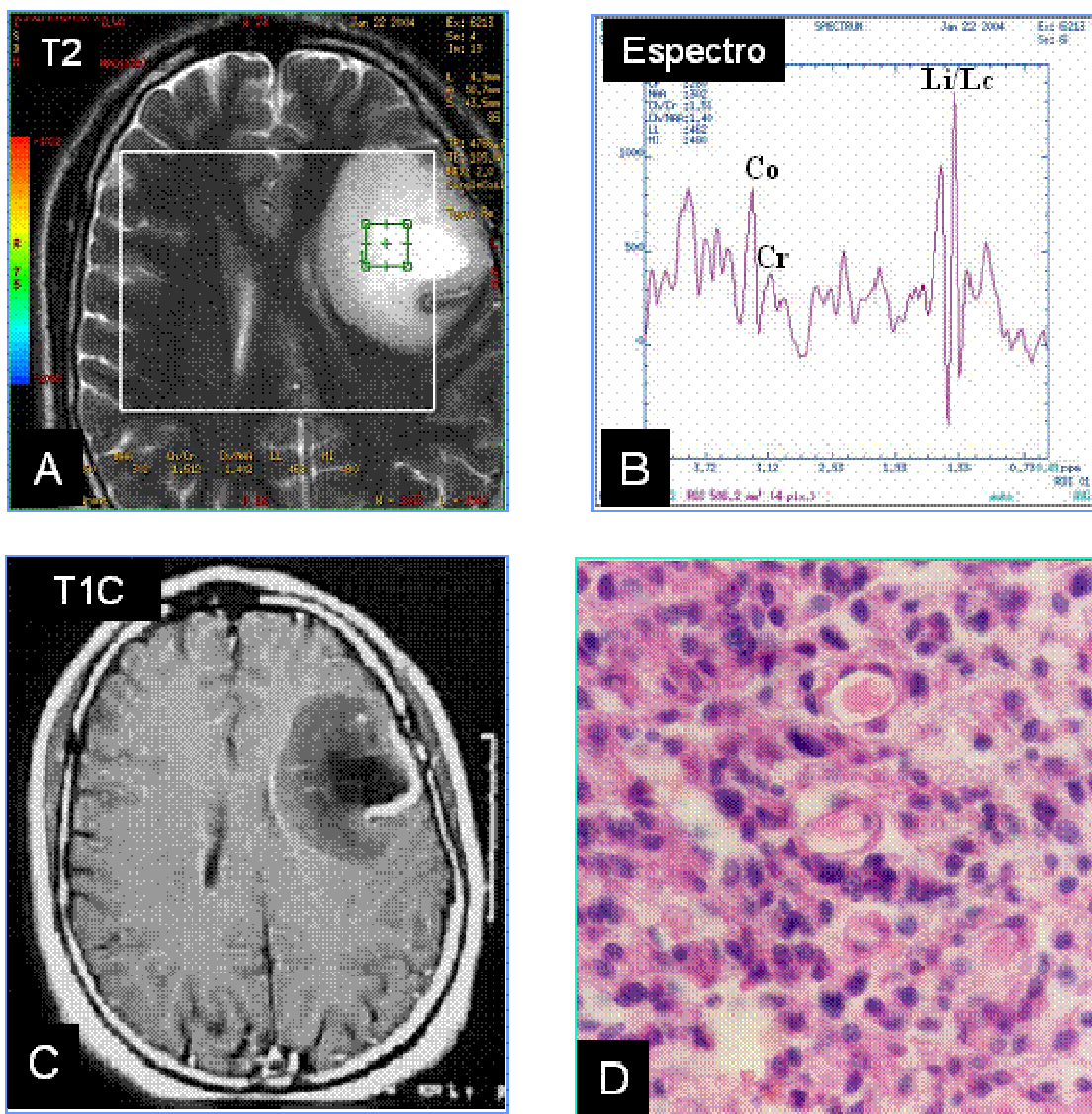
**Figura 1– Astrocitoma grau I**

Figura A - Sagital T1 com contraste evidencia lesão expansiva sólida com impregnação pelo contraste, localizada na região hipotálamo-quiasmática. Figura B - Axial T2, que serviu de imagem de referência para posicionamento do volume de interesse, mostra que a neoplasia é hiperintensa. Figura C - A espectroscopia de prótons mostrou aumento da relação Co/Cr e presença de grandes picos de Lip-Lac. Figura D - Histopatologia da lesão



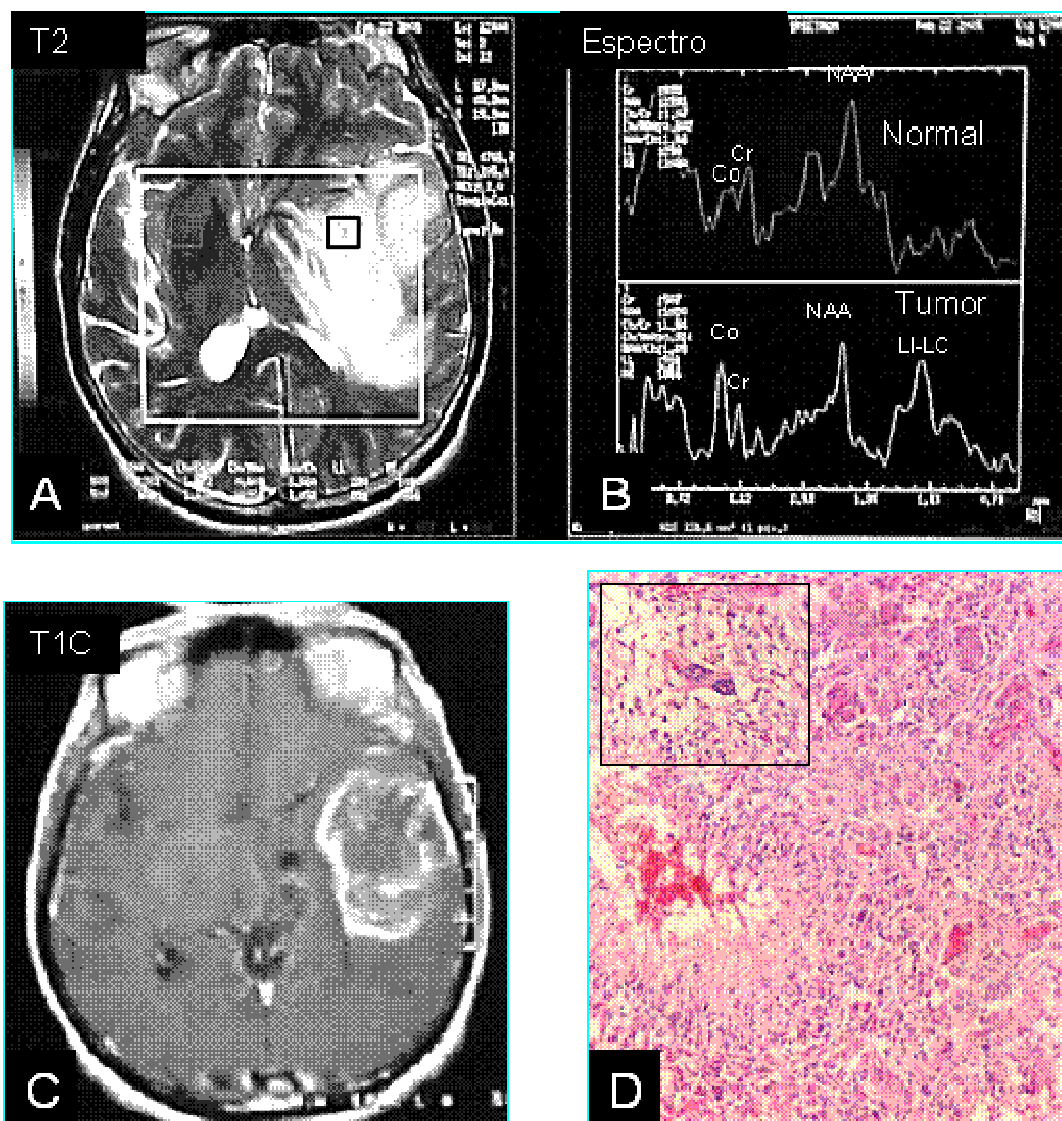
**Figura 2 – Astrocitoma grau II**

Figura A - Axial T2, que serviu de imagem de referência para posicionamento do volume de interesse na lesão da região frontal esquerda, hiperintensa no axial T<sub>2</sub> e cujo padrão metabólico é compatível com tumor de baixo grau, observando-se aumento da Co/Cr, aumento do Mi/Cr, redução do NAA/Cr, sem aumento do Lip-Lac. Figura B - No axial T<sub>1</sub>, a lesão é hipointensa sem impregnação. Figura C - Volume de interesse localizado no lobo frontal direito, normal por imagem, cuja espectroscopia serviu para comparação. Figura D - Histopatologia da lesão



**Figura 3 – Astrocitoma grau III**

Figura A - Axial T2, que serviu de imagem de referência para posicionamento do volume de interesse, mostra que a neoplasia é hiperintensa e está localizada na região frontal esquerda. Figura B - Na espectroscopia de prótons, a lesão apresenta padrão metabólico compatível com tumor de alto grau, observando-se aumento da Co/Cr, redução do NAA/Cr e aumento do Lip-Lac/Cr. Figura C - No axial T1 pós-contraste, a lesão é hipointensa com impregnação. Figura D - Histopatologia da lesão.



**Figura 4 – Astrocitoma grau IV**

Figura A - Axial T2, que serviu de imagem de referência para posicionamento do volume de interesse, mostrou que a neoplasia era hiperintensa e estava localizada na região temporal esquerda. Figura B - Na espectroscopia de prótons, a lesão apresentou padrão metabólico compatível com tumor de alto grau, observando-se aumento da relação Co/Cr, redução do NAA/Cr e aumento do Lip-Lac/Cr. Figura C - No axial T1 pós-contraste, a lesão era hipointensa com impregnação anelar e centro necrótico. Figura D - Histopatologia da lesão.

Os tumores foram mais freqüentemente encontrados no compartimento supra-tentorial (n=28, 90,3%), estando 3 (9,7%) na região infra-tentorial.

Os índices do tumor em relação à região contralateral por imagem normal, das razões das áreas de cada metabólito usando a área da Cr como referência interna, e o índice Co/NAA (Fórmula 1) são mostrados na Tabela 2 e no Gráfico 1. Houve sobreposição em todas as razões avaliadas (INAA/Cr, ICo/Cr, ILip-Lac/Cr, Iml/Cr e ICo/NAA) e também uma grande variabilidade dos valores encontrados.

Na avaliação dos metabólitos encefálicos de sete pacientes, houve leitura espectroscópica igual a zero para: Cr, ml e Lip-Lac em um caso e NAA em seis casos. Por esse motivo, no cálculo das medianas e das amplitudes interquartílicas dos índices de metabólitos, foram considerados: 30 pacientes para o ICo/Cr, 24 pacientes para o índice INAA/Cr, 30 pacientes para os índices Iml/Cr e 29 pacientes para ILip-Lac/Cr, enquanto que para o ICo/NAA consideraram-se 25 pacientes.

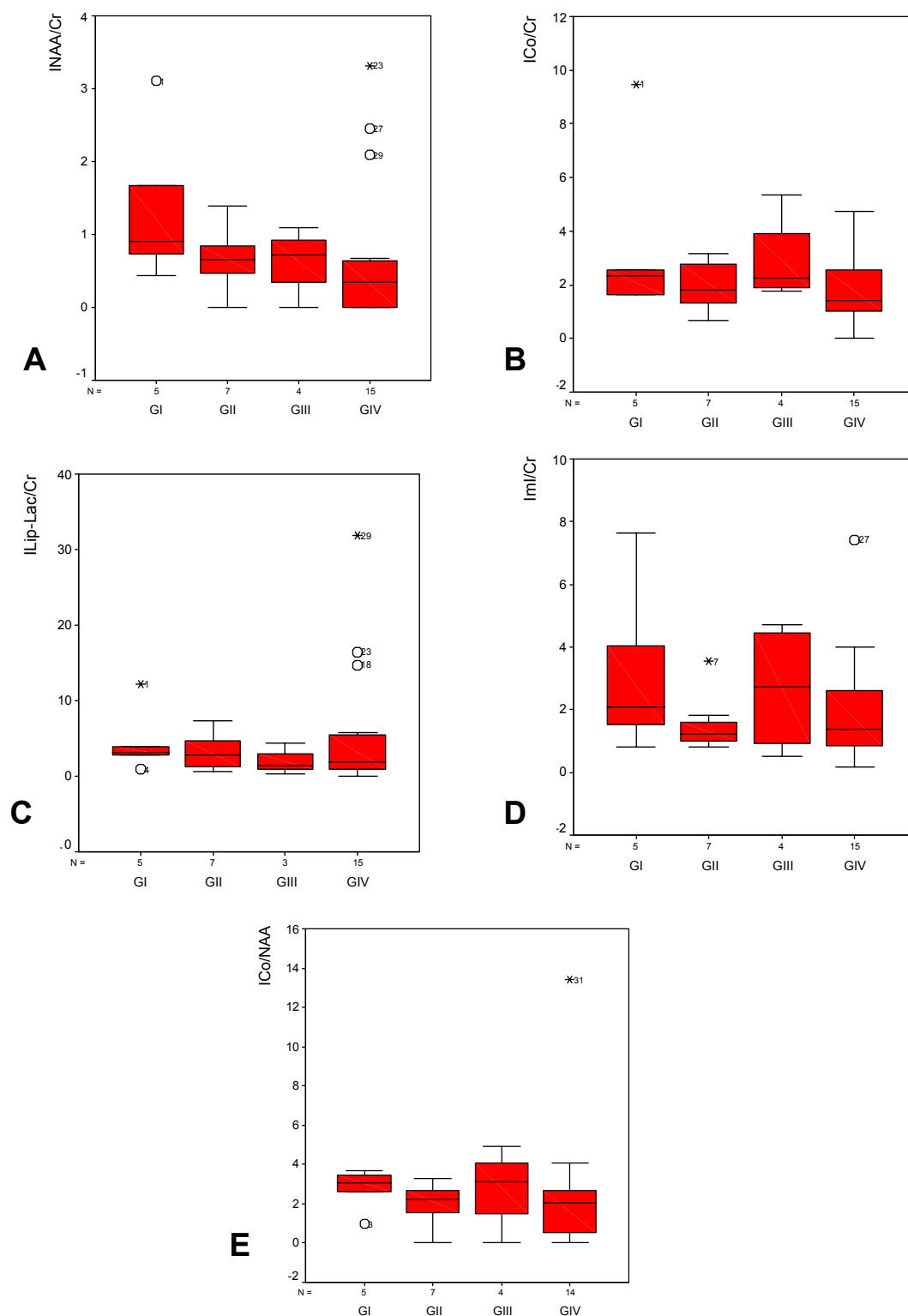
A mediana do INAA/Cr sofreu progressiva redução do grau I para o grau IV, sendo menor que um em todos os graus, identificando-se um discreto aumento no grau III em relação ao grau II. A mediana do ICo/Cr foi maior que um em todos os graus, sofrendo aumento do grau II para o grau III, porém uma redução no grau IV. Em todos os graus, a mediana do ILip-Lac/Cr foi maior que um, tendo o grau I o maior valor mediano e o grau IV, a maior amplitude interquartílica. O valor da mediana do Iml/Cr foi maior que um, com variação semelhante à encontrada no

índice ICo/Cr, sofrendo aumento do grau II para o grau III, porém discreta redução no grau IV.

O ICo/NAA é, também, mostrado na Tabela 2 e no Gráfico 1. Houve grande variabilidade dos valores encontrados e sobreposição nos quatro graus. O valor da mediana do ICo/NAA foi maior que um, ocorrendo variação semelhante à encontrada no ICo/Cr, identificando-se aumento do grau II para o grau III, porém discreta redução no grau IV (Tabela 2 e Gráfico 1).

**Tabela 2 – Índices entre os metabólitos cerebrais do tumor em relação ao contralateral, identificados por  $1H^+$  ERM de múltiplos volumes com TE curto, segundo graduação histológica dos astrocitomas encefálicos – Multimagem Hospital Albert Sabin, Recife, PE, Dezembro 2004/Agosto 2005**

| ÍNDICES DOS<br>METABÓLITOS<br>CEREBRAIS | GRAUS HISTOLÓGICOS SEGUNDO A OMS |             |             |             |
|-----------------------------------------|----------------------------------|-------------|-------------|-------------|
|                                         | Grau I                           | Grau II     | Grau III    | Grau IV     |
| NAA/Cr                                  |                                  |             |             |             |
| Mediana                                 | 0,901                            | 0,654       | 0,724       | 0,343       |
| Amplitude interquartílica               | 0,735-1,665                      | 0,395-0,875 | 0,344-0,925 | 0,000-0,679 |
| Co/Cr                                   |                                  |             |             |             |
| Mediana                                 | 2,331                            | 1,801       | 2,244       | 1,398       |
| Amplitude interquartílica               | 1,630-2,548                      | 0,899-3,031 | 1,900-3,902 | 0,965-3,212 |
| Lip-Lac/Cr                              |                                  |             |             |             |
| Mediana                                 | 3,184                            | 2,749       | 1,444       | 1,899       |
| Amplitude interquartílica               | 2,815-3,883                      | 0,750-5,098 | 0,366-4,432 | 0,846-5,775 |
| ml/Cr                                   |                                  |             |             |             |
| Mediana                                 | 2,079                            | 1,216       | 2,727       | 1,377       |
| Amplitude interquartílica               | 1,512-4,027                      | 0,981-1,835 | 0,915-4,438 | 0,787-3,100 |
| Co/NAA                                  |                                  |             |             |             |
| Mediana                                 | 3,050                            | 2,191       | 3,094       | 2,052       |
| Amplitude interquartílica               | 2,586-3,467                      | 1,010-3,112 | 1,483-4,066 | 0,505-2,689 |



**Gráfico 1 – Índices tumor/contralateral das razões dos metabólitos/Cr e Co/NAA em todos os quatro graus do astrocitomas, nos 31 pacientes**

LEGENDA: (A) - índice NAA/Cr, (B) - índice Co/Cr, (C) - índice Lip-Lac/Cr, (D) - índice mI/Cr, (E) - índice Co/NAA

NOTA: Os símbolos constantes no corpo dos gráficos indicam valores extremos da variável em estudo

## **Discussão**

O presente estudo buscou contribuir para o conhecimento radiológico das características metabólicas dos astrocitomas por meio da  $1H^+$  ERM, associando a aquisição de múltiplos volumes de interesse com TE curto, para suprir a lacuna de trabalhos utilizando a associação desses parâmetros técnicos para a graduação de astrocitomas, que se verificou na literatura consultada.

O TE longo tem como vantagens possibilitar maior regularidade da linha de base do gráfico e reduzir o pico de Lip, evidenciando melhor o pico de Lac, mas reduz o número de metabólitos detectáveis. Apenas são detectados quatro metabólitos; NAA (marcador neuronal), Cr (marcador energético), Co (marcador da multiplicação celular) e Lip-Lac (marcador da necrose e da glicólise anaeróbica) (BULAKBASI *et al.*, 2003; CASTILLO; SMITH; KNOCK, 2000; CHANG *et al.*, 2003; GUPTA *et al.*, 1999; HENRY *et al.*, 2000; MAJÓS, 2003; MAJÓS *et al.*, 2004; MEYRAND *et al.*, 1999; MCKNIGHT *et al.*, 2002; NELSON, 2001; TZIKA *et al.*, 2002; YANG *et al.*, 2002).

O TE curto, além desses metabólitos, permite também a identificação de metabólitos com T2 curto, como o ml (marcador astrocitário) e a glutamina-glutamato, ambos com valor prognóstico na avaliação dos tumores (CASTILLO; SMITH; KWOCK, 2000; CHANG *et al.*, 2003; DANIELSEN; ROSS, 1999; FAYED; MODREGO, 2005; LONDOÑO *et al.*, 2003; MAJÓS *et al.*, 2004; SARAF-LAVI *et al.*, 2003; TONG *et al.*, 2004).

A técnica de volume único de interesse é vantajosa no que se refere a obter um espectro com uma relação sinal-ruído alta e possuir excelente reprodutibilidade e alto poder discriminatório. Todavia apresenta, como limitação para a avaliação da graduação histológica das neoplasias, a obtenção de apenas um gráfico de uma única área relativamente grande do cérebro (MAJÓS *et al.*, 2004; MEYRAND *et al.*, 1999; ROSS, 2000).

A vantagem da técnica de aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse é permitir selecionar uma área maior do cérebro, principalmente quando se estudam lesões encefálicas heterogêneas. Nessa técnica, de uma só vez, se consegue obter uma grade de múltiplos pequenos volumes de interesse contíguos, que correspondem a múltiplos espectros individuais. Assim sendo, uma única obtenção da técnica de aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse pode substituir múltiplas aquisições individuais da técnica de volume único de interesse, conseguindo-se, portanto, obter uma informação espacial completa. Pode-se, por meio da técnica de aquisição de múltiplos volumes de interesse, avaliar o tumor, sua periferia e a região contralateral normal, sem precisar repetir o exame (NELSON, 2001; PREUL *et al.*, 2000; TEDESCHI *et al.*, 1997; SMITH; CASTILLO; KNOCK, 2003; TZIKA *et al.*, 2002; YANG *et al.*, 2002).

No presente trabalho, tentou-se associar as vantagens da  $1H^+$  ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes com as vantagens do TE curto, para avaliar a graduação dos astrocitomas encefálicos.

Os astrocitomas de grau I e de grau II foram mais freqüentes, na atual pesquisa, que o referido por Cavenee *et al.* (2000) (10% e 10% a 15%, respectivamente). Todavia, os astrocitomas de grau III foram mais raros que o percentual (33%) referido por esses autores. A freqüência dos astrocitomas de grau IV se assemelhou ao limite inferior do intervalo de 50% a 60%, referido na literatura consultada (CAVENEY *et al.*, 2000; NCI, 2006).

Essas diferenças de freqüência podem ter derivado da pequena casuística do presente estudo, não permitindo aventar a hipótese da existência de uma variabilidade da prevalência dos astrocitomas.

Observou-se que pacientes em faixas etárias mais jovens foram acometidos por astrocitomas de grau I, tal como referido na literatura (CAVENEY *et al.*, 2000). Esse fato se constituiu tão somente em constatação, visto que a discussão de outros aspectos referentes à epidemiologia desses tumores foge aos objetivos do presente trabalho.

Estudos recentes têm demonstrado que a  $1H^+$  ERM pode identificar diferenças substanciais no espectro *in vivo* entre tecido neoplásico e parênquima cerebral normal (ARAGÃO *et al.*, 2004; HENRY *et al.*, 2000; TZIKA *et al.*, 2002). As neoplasias do SNC, em geral, apresentam aumento da Co, por *turnover* de membrana, e diminuição do NAA, devido à redução do número de neurônios ou à disfunção neuronal. Teoricamente, quanto maior o grau de malignidade histológica, maiores as relações entre a Co/Cr, indicando multiplicação celular, e entre Lip-Lac/Cr secundário a necrose, às quais se associa menor relação entre NAA/Cr,

decorrente da substituição da população neuronal por células neoplásicas (DANIELSEN, ROSS, 1999; MEYRAND *et al.*, 1999). Utilizando-se TE curto, observou-se que a relação ml/Cr estava aumentada nos astrocitomas de baixo grau e na gliomatose cerebral, em relação ao parênquima cerebral normal e aos astrocitomas de alto grau (CASTILLO, 2003; LONDOÑO *et al.*, 2003; SARAF-LAVI *et al.*, 2003).

A análise desses resultados espectroscópicos dos metabólitos encefálicos foi feita por meio da distribuição dos valores medianos e das amplitudes interquartílicas dos índices das razões dos metabólitos.

Quando se analisou o índice mediano INAA/Cr, houve uma diminuição geral da mediana com o aumento do grau tumoral, sendo que nos astrocitomas de grau III foi observado discreto aumento em relação ao grau II, que pode ter sido consequência do menor número de casos nesse subgrupo na presente pesquisa. Outra possível explicação é que, com o aumento da graduação, pode ter havido também redução da Cr, elevando o valor do INAA/Cr. Por isso a diminuição do INAA/Cr pode não ter sido tão evidente nesse subgrupo.

Na avaliação da Co, que é considerada um marcador da multiplicação celular (DANIELSEN; ROSS, 1999; HOWE; OPSTAD, 2003; LEE *et al.*, 2002; TAMIYA *et al.*, 2000; TEDESCHI *et al.*, 1997), a mediana foi maior no tumor que no tecido contralateral normal, originando índices maiores que um, no ICo/Cr e no ICo/NAA, compatível com proliferação celular que caracteriza o crescimento tumoral. A mediana aumentou do grau II para o grau III, porém reduziu-se discretamente no

grau IV, possivelmente pela necrose. Surpreendentemente o GBM apresentou os menores valores para o ICo/NAA, o que pode ser explicado pelo fato de que, para este tipo de tumor, tiveram que ser excluídos seis casos nos quais o NAA foi igual a zero.

Mais difícil de explicar é o baixo valor do ICo/Cr com relação aos outros tipos de tumores. É possível que, nos volumes de interesse escolhidos para o GBM, foram incluídas áreas de necrose, o que parece ter se refletido na redução da Co. Também pode ser que, em alguns casos de maior malignidade, o lado contralateral já estivesse infiltrado pelo tumor, porém com imagem normal, o que resultaria num ICo/Cr e ICo/NAA menos alto.

Os índices ml/Cr mostraram maiores amplitudes interquartílicas para os graus I e III e menores para o grau II. Houve elevação do lml/Cr mediano do grau II para o III e queda no grau IV, contrariando os achados descritos na literatura consultada, empregando técnica de volume único com TE curto. Nesses trabalhos, foi relatado que a relação ml/Cr estava aumentada nos astrocitomas de baixo grau e na gliomatose cerebral, em relação ao parênquima cerebral normal e aos astrocitomas de alto grau (CASTILLO, 2003; LONDOÑO *et al.*, 2003; SARAF-LAVI *et al.*, 2003).

Embora o objetivo do presente trabalho não contemple análise da fisiopatologia do comportamento metabólico dos astrocitomas, é plausível supor que, com a técnica empregada, se esteja observando o aumento da glicina, um metabólito cuja concentração se eleva com o aumento da graduação e cujo pico

está situado em 3,56 ppm, localização idêntica à do ml (KINOSHITA *et al.*, 1994; LONDOÑO *et al.*, 2003; SARAF-LAVI *et al.*, 2003). Uma estimativa grosseira da contribuição da glicina, no espectro com TE curto, pode ser feita realizando adicionalmente a espectroscopia com TE longo, pois a persistência de um pico em 3,56 ppm é indicativa da glicina e seu desaparecimento sugere o ml (SARAF-LAVI *et al.*, 2003).

Os metabólitos Lip e Lac são considerados marcadores da destruição da mielina, podendo indicar necrose e glicólise anaeróbica celular, respectivamente. Segundo a literatura, o ILip-Lac/Cr deve aumentar nos astrocitomas de alto grau (DANIELSEN; ROSS, 1999; MEYRAND *et al.*, 1999), como também em alguns astrocitomas pilocíticos (HWANG *et al.*, 1998).

Na presente pesquisa, a partir da análise dos resultados do ILip-Lac/Cr, não foi possível caracterizar um comportamento para o qual houvesse explicação fisiopatológica, provavelmente em decorrência das limitações da técnica adotada.

Na técnica de  $1H^+$  ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes com TE curto, estão presentes artefatos que se projetam na localização do pico de Lip-Lac, dificultando sua avaliação quantitativa relativa, devido ao aumento da complexidade do sinal dos picos dos metabólitos e da linha de base do gráfico (SOHER *et al.*, 2000). Com a técnica que foi utilizada, o maior desafio para a análise do espectro é determinado por macromoléculas, água residual e contaminação com lipídeos do tecido subcutâneo (SOHER *et al.*, 2000). Esse problema poderia ser minimizado se tivesse sido associada a interpretação pela inspeção qualitativa visual

do gráfico, quando esses artefatos poderiam ter sido reconhecidos e não valorizados como Lip-Lac.

Devido a suas características, os astrocitomas pilocíticos, classificados como circunscritos grau I pela OMS, devem ser estudados como um grupo a parte, não só na histopatologia, como também pelos métodos não invasivos: IRM (FULHAM *et al.*, 1993) e  $1H^+$  ERM (HWANG *et al.*, 1998). São tumores peculiares também quanto ao comportamento clínico, sendo mais estáveis e, segundo a literatura, raramente evoluindo para os graus mais elevados, como acontece com os astrocitomas difusos (CAVENEE *et al.*, 2000). Na  $1H^+$  ERM, são tumores que podem apresentar Lip-Lac (HWANG *et al.*, 1998), simulando astrocitoma difuso de alto grau, além de também se impregnarem pelo contraste devido à hipervascularização tumoral com quebra da barreira hematoencefálica (FULHAM *et al.*, 1993).

Os astrocitomas pilocíticos tiveram a mediana do ILip-Lac/Cr maior que aquelas dos demais graus, contrariando o que seria esperado para um tumor de baixo grau, fato que já tinha sido descrito por Hwang *et al.* (1998).

Os astrocitomas pilocíticos apresentaram maior mediana e amplitude interquartilica do INAA/Cr do que os astrocitomas de maior grau histológico, o que é compatível com a literatura e com a fisiopatologia. É de se esperar que o astrocitoma pilocítico, por ser um tumor mais benigno e de baixa celularidade, tenha uma maior população neuronal e, conseqüentemente, maior NAA do que os astrocitomas de maiores graus (DANIELSEN; ROSS, 1999; HOWE; OPSTAD, 2003).

Apesar dos astrocitomas pilocíticos geralmente terem baixa celularidade e não apresentarem mitoses nem necrose (CAVENEE *et al.*, 2000), na presente pesquisa, a mediana do ICo/Cr foi mais elevada, apresentando valor semelhante àquela do grau III, o que pode se constituir em fator de confundimento de graduação. Esse aumento da Co poderia estar relacionado ao aumento de células da parede dos vasos e, não, ao aumento de astrócitos. Outra explicação é que, por se tratar de um tumor circunscrito, presume-se que o lado contralateral está completamente preservado, enquanto que, nos outros tumores infiltrativos, pode-se ter alterações metabólicas no contralateral aparentemente normal (aumento de Co), o que resultaria em índices Co/Cr menores para graus mais altos.

Isto poderia explicar também porque o valor do ICo/NAA foi tão alto para o grau I em relação aos outros tipos de tumores. Também deve ser lembrado que, na avaliação do ICo/NAA, tiveram que ser excluídos seis casos (1 grau III e 5 grau IV), nos quais o valor do pico de NAA foi igual á zero, por ser impossível ter zero como denominador na relação Co/NAA.

Considerando o valor da mediana do Iml/Cr, este foi mais alto que nos graus II e IV, mas mais baixo que no grau III, contrariando a literatura, pois se esperava que ele tivesse o maior valor desse índice, por ser um tumor de baixo grau (CASTILLO, 2003; LONDOÑO *et al.*, 2003; SARAF-LAVI *et al.*, 2003). No entanto, levada em conta a amplitude interquartílica, pode-se observar que o valor achado para o grau I é semelhante ao grau III. Uma explicação para o alto Iml/Cr no grau III poderia ser a contribuição da glicina na área do pico de ml.

Embora a habilidade do uso dos dados obtidos pela  $1H^+$  ERM, em prever o grau histopatológico dos tumores encefálicos infiltrativos, seja um assunto de considerável controvérsia (BURTSCHER *et al.*, 2000; MCKNIGHT *et al.*, 2002), diversos grupos têm reportado sua capacidade discriminatória (BULAKBASI *et al.*, 2003; CASTILLO; SMITH; KNOCK, 2000; CHANG *et al.*, 2003; DANIELSEN; ROSS, 1999; FAYED; MODREGO, 2005; GUPTA *et al.*, 1999; HENRY *et al.*, 2000; LONDOÑO *et al.*, 2003; MAJÓS, 2003; MAJÓS *et al.*, 2004; MEYRAND *et al.*, 1999; MCKNIGHT *et al.*, 2002; NELSON, 2001; SARAF-LAVI *et al.*, 2003; TEDESCHI *et al.*, 1997; TONG *et al.*, 2004; TZIKA, *et al.*, 2002; YANG *et al.*, 2002).

Outros autores afirmam que é impossível discriminar a graduação, caso a caso, devido à considerável sobreposição entre os níveis de metabólitos vistos nos diferentes graus tumorais (BURTSCHER *et al.*, 2000; MCKNIGHT *et al.*, 2002).

Na avaliação da  $1H^+$  ERM, sempre se utiliza uma referência interna do espectro do mesmo volume de interesse, para realizar a análise quantitativa relativa dos metabólitos sendo, geralmente, a creatina a mais utilizada como referência (DANIELSEN; ROSS, 1999).

As limitações observadas com essa técnica foram: os artefatos na localização dos Lip-Lac e a dificuldade de escolha do volume de interesse e da identificação do pico do NAA.

Na escolha do volume de interesse, foi analisado o gráfico que correspondeu à área sólida, com impregnação homogênea, e que teve boa

resolução dos picos dos metabólitos. Assim sendo, não foi escolhido, para aferição de cada gráfico, o metabólito que apresentasse maior alteração, ou seja, não foi aferido o menor NAA dos espectros da área sólida, nem a maior Co, nem o maior Lip-Lac. É possível que o volume de interesse escolhido e o espectro correspondente não tenham sido representativos das maiores alterações de cada metabólito dentro do tumor. Esse aspecto tem importância quando se considera a característica de heterogeneidade histológica dos astrocitomas, pois, em uma região examinada pela  $1H^+$  ERM, além de células tumorais viáveis, podem existir tecido necrótico e tecido cerebral normal.

Outra dificuldade, na presente pesquisa, foi a identificação do pico do NAA, devido à presença do beta-glutamina-glutamato que está imediatamente adjacente, entre 2,05 ppm e 2,5 ppm, bem como a presença de artefatos localizados em valores menores que 2 ppm. Este problema não é encontrado quando se utiliza a técnica de  $1H^+$  ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse com TE longo.

O pequeno número de casos de astrocitomas dos graus I, II e III foi, também, uma limitação metodológica, fato que pode ter impossibilitado a identificação da regularidade do comportamento desses tumores.

O presente trabalho teve um caráter descritivo do comportamento dos astrocitomas avaliados por  $1H^+$  ERM com aquisição simultânea de múltiplos volumes de interesse e TE curto. Constituiu-se num primeiro estudo, numa tentativa de contribuir para o conhecimento radiológico desses tumores, sem pretensão de

esgotar o tema e sem possibilidade de generalização do que se constatou, que é característica do desenho descritivo.

## **CONCLUSÃO**

Esse trabalho mostrou que  $1H^+$  ERM com aquisição de múltiplos volumes com TE curto pode ser usada na avaliação dos astrocitomas, apesar das limitações técnicas.

Uma das vantagens da técnica de aquisição de múltiplos volumes com TE curto é a possibilidade de quantificar o ml. No entanto, realizando apenas a aquisição com TE curto, o resultado pode ser ambíguo, não podendo ser excluída a contribuição da glicina para este pico.

Artefatos no espectro, decorrentes da utilização da técnica de aquisição de múltiplos volumes com TE curto, dificultaram a quantificação dos picos Lip e Lac, o que ficou evidente no comportamento completamente inesperado do ILip-Lac/Cr com a graduação tumoral da presente amostra.

De todas as relações de metabólitos estudadas, o INAA/Cr foi o parâmetro que mostrou maior relação com o grau histológico do tumor, diminuindo com o aumento da graduação tumoral.

Pode-se supor que, no futuro, com o avanço tecnológico e com trabalhos com maiores casuísticas, seja possível diferenciar os quatro graus histológicos da OMS dos astrocitomas, por meio das alterações bioquímicas identificadas à  $^1\text{H}^+$  ERM.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>5</sup>

ARAGÃO, M. F. V. *et al.* Analysis of the discriminatory power of perfusion MR imaging and proton multivoxel MR spectroscopy compared with conventional MR imaging in assessing cerebral tumors. *Annals of ASNR*. **ASNR**, 2004.

BULAKBASI, N. *et al.* Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 23, p. 225-233, 2003.

BURTSEHER, I. M. *et al.* Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: an evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. **AJNR**, v. 84, p. 84-93, 2003.

CASTILLO, M. MR neuroimaging: current and newer techniques I. **Magn Reson Imaging Clin N Am**, v. 11, n. 3, p. 1-527, 2003.

CASTILLO, M.; SMITH, J.; KWOCK, L. Correlation of myo-inositol levels and grade of cerebral astrocytomas. **Am J Neuroradiol**, v. 21, p. 1645-1649, 2000.

CAVENEY, W. K. *et al.* Diffusely infiltrating astrocytomas. In: KLEIHUES, P.; CAVENEY, W. K. **Pathology and genetics of tumours of the nervous system**. World Health Organization Classification Tumors (WHO). Lyon: IARC Press, 2000. p. 10-21.

CHANG, Y-W. *et al.* MR imaging of glioblastoma in children: usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI and MR spectroscopy. **Pediatr Radiol**, v. 33, p. 836-842, 2003.

DANIELSEN, E. R.; ROSS, B. **Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of surgical diseases**. USA: Marcel Dekker, Inc. 1999. 327p.

---

<sup>5</sup> Referências Bibliográficas elaboradas segundo a NBR-6023 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT, 2003)

FAYED, N.; MODREGO, P. J. The contribution of magnetic resonance spectroscopy and echoplanar perfusion-weighted MRI in the initial assessment of brain tumours. **J Neuro Oncol**, v. 72, p. 261-265, 2005.

FULHAM, M. J. *et al.* Neuroimaging of juvenile pilocytic astrocytomas: an enigma. **Radiology**, v. 189, n. 1, p. 221-225, 1993.

GUPTA, R. K.; SINHA, U. CLOUGHESY, T. F.; ALGER, J. R. Inverse correlation between choline magnetic resonance spectroscopy signal intensity and the apparent diffusion coefficient in human gliomas. **Magn Reson Med**, v. 41, p. 2-7, 1999.

HENRY, R. G. *et al.* Comparison of relative cerebral blood volume and proton spectroscopy in patients with treated gliomas. **Am J Neuroradiol**, v. 21, p. 357-366, 2000.

HOWE, F. A.; OPSTAD, K. S.  $^1\text{H}$  MR spectroscopy of brain tumours and masses. **NMR Biomed**, v. 16, p. 1232-131, 2003.

HWANG, J. H. *et al.* Proton MR spectroscopic characteristics of pediatric pilocytic astrocytomas. **Am J Neuroradiol**, v. 19, p. 535-540, 1998.

KINOSHITA, Y.; KAJIWARA, H.; YOKOTA, A.; KOGA, Y. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors: an in vitro study. **Neurosurg**, v. 35, n. 4, p. 606-614, 1994.

LEE, J. *et al.* Clinical evaluation of choline measurement by proton MR spectroscopy in patients with malignant tumors. **Radiation Med**, v. 22, n. 3, p. 148-154, 2004.

LONDOÑO, A.; CASTILLO, M.; ARMAO, D.; KWOCK, L.; SUZUKI, K. Unusual MR spectroscopic imaging pattern of an astrocytoma: lack of elevated choline and high myo-inositol and glycine levels. **Am J Neuroradiol**, v. 24, p. 942-945, 2003.

MAGALHÃES, A. *et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors correlated with pathology<sup>1</sup>. **Acad Radiol**, v. 12, p. 51-57, 2005.

MAJÓS, C. Proton magnetic resonance spectroscopy ( $^1\text{H}$  MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumours types and its applicability in brain tumor categorization. **Eur Radiol**, v. 13, p. 582-591, 2003.

MAJÓS, C. *et al.* Brain tumor classification by proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long TE. **ANJR Am J Neuroradiol**, v. 25, p. 1696-1704, 2004.

MCKNIGHT, T. R. *et al.* Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence. **J Neurosurg**, v. 97, p. 794-802, 2002.

MEYERAND, M. E. *et al.* Classification of biopsy-confirmed brain tumours using single-voxel MR spectroscopy. **Am J Neuroradiol**, v. 20, n. 1, p. 117-123, 1999.

NCI. National Cancer Institute. U.S. National Institutes of Health. **Adult brain tumor treatment**. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultbrain/healthprofessional/allpages/print>. Acesso em: 14/01/2006.

NELSON, S. J. MR spectroscopy: tools of radiation therapy planning and follow-up. **ASNR**, p. 37-43, 2001.

PREUL, M. C. *et al.* Using proton magnetic resonance spectroscopic imaging to predict in vivo the response of recurrent malignant gliomas to tamoxifeno chemotherapy. **Neurosurg**, v. 46, n. 2, p. 306-318, 2000.

ROSS, B. D. A biochemistry primer for neuroradiologists. In: **Advanced imaging symposium: preparing the neuroradiologist for the new millennium**. ASNR, Atlanta 2000, p. 13-27.

SARAF-LAVI, E. *et al.* Proton MR spectroscopy of gliomatosis cerebri: case report of elevated myoinositol with normal choline levels. **Am J Neuroradiol**, v. 24, p. 946-951, 2003.

SMITH, J. K.; CASTILLO, M.; KWOCK, L. MR spectroscopy of brain tumors. **Magn Reson Imaging Clin N Am**, v. 11, p. 415-429, 2003.

SOHER, B. J. *et al.* Short TE in vivo <sup>1</sup>H MR spectroscopic imaging at 1.5 T: acquisition and automated spectral analysis. **Magn Reson Imaging**, v. 18, p. 1159-1165, 2000.

TAMIYA, T. *et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy reflects cellular proliferative activity in astrocytomas. **Neuroradiol**, v. 42, p. 333-338, 2000.

TEDESCHI, G. *et al.* Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. **J Neurosurg**, v. 87, p. 516-524, 1997.

TONG, Z.; YAMAKI, T.; HARADA, K.; HOUKIN, K. In vivo quantification of the metabolites in normal brain and brain tumors by proton MR spectroscopy using water as an internal standard. **Magn Reson Imaging**, v. 22, p. 1017-1024, 2004.

TZIKAS, A. *et al.* Neuroimaging in pediatric brain tumors: Gd-DTPA-enhanced, hemodynamic, and diffusion MR imaging compared with MR spectroscopic imaging. **Am J Neuroradiol**, v. 23, n. 2, p. 322-333, 2002.

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

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA MONOGRAFIA**

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>6</sup>**

ARAGÃO, M. F. V. *et al.* **Neurospectroscopy** – a pictorial essay and review of how to Obtain and interpret MR spectroscopy. In: ASNR 2001: proceedings. Boston, MA. 2001. p. 484.

ARAGÃO, M. F. V. *et al.* Analysis of the discriminatory power of perfusion MR imaging and proton multivoxel MR spectroscopy compared with conventional MR imaging in assessing cerebral tumors. *Annals of ASNR*. **ASNR**, 2004.

ARAGÃO, M. F. V. Espectroscopia de prótons por RM: aplicações em tumores e demências. XVI Congresso da Sociedade Ibero-latinoamericana de Neurorradiologia Diagnóstica e Terapêutica – SILAN. VI Congresso da Sociedade Brasileira de Neurorradiologia Diagnóstica e Terapêutica – SBNRDT. **Rev Silan Brasil**, p. 17-20, 2004.

ASARI, S. *et al.* Assessment of the pathological grade of astrocytic gliomas using an MRI score. **Neuroradiology**, v. 36, p. 308, 1994.

ATLAS, S. W. **Magnetic resonance imaging of the brain and spine**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. v. 1, 1240p.

BATRA, A.; TRIPATHI, R. P.; SINGH, A. K. Perfusion magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy of cerebral gliomas showing imperceptible contrast enhancement on conventional magnetic resonance imaging. **Australasian Radiology**, v. 48, p. 324-332, 2004.

BULAKBASI, N. *et al.* Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 23, p. 225-233, 2003.

BURGER, P. C. *et al.* Pilocytic astrocytoma. In: KLEIHUES, P.; CAVENEE, W. K. **Pathology and genetics of tumours of the nervous system**. World Health Organization Classification Tumors (WHO). Lyon: IARC Press, 2000. p. 45-50.

---

<sup>6</sup> Referências Bibliográficas elaboradas segundo a NBR-6023 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT, 2003)

BURTSEHER, I. M. *et al.* Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: an evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. **AJNR**, v. 84, p. 84-93, 2003.

CASTILLO, M. MR neuroimaging: current and newer techniques I. **Magn Reson Imaging Clin N Am**, v. 11, n. 3, p. 1-527, 2003.

CASTILLO, M.; SMITH, J.; KWOCK, L. Correlation of myo-inositol levels and grade of cerebral astrocytomas. **Am J Neuroradiol**, v. 21, p. 1645-1649, 2000.

CAVENEY, W. K. *et al.* Diffusely infiltrating astrocytomas. In: KLEIHUES, P.; CAVENEY, W. K. **Pathology and genetics of tumours of the nervous system**. World Health Organization Classification Tumors (WHO). Lyon: IARC Press. 2000. p. 10-21.

CHANG, Y-W. *et al.* MR imaging of glioblastoma in children: usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI and MR spectroscopy. **Pediatr Radiol**, v. 33, p. 836-842, 2003.

CHENG, L. L.; CHANG, I. W.; LOUIS, D. N.; GONZALEZ, R. G. Correlation of high-resolution magic angle spinning proton magnetic resonance spectroscopy with histopathology of intact human brain tumors specimens. **Cancer Res**, v. 58, p. 1825-1932, 1998.

DANIELSEN, E. R.; ROSS, B. **Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of surgical diseases**. USA: Marcel Dekker. 1999. p. 327.

DEAN, B. L. *et al.* Gliomas: classification with MR imaging. **Radiology**, v. 174, n. 2, p. 411-415, 1990.

EARNEST, F. I. V. *et al.* Cerebral astrocytomas: histopathologic correlation of MR and CT contrast enhancement with stereotactic biopsy. **Radiology**, v. 166, p. 823-827, 1988.

ESTÉVE, F. *et al.* MR spectroscopy of bilateral thalamic gliomas. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 20, p. 876-881, 1999.

ESTÉVE, F. *et al.* Transient metabolic changes observed with proton MR spectroscopy in normal human brain after radiation therapy. **Intl J Rad Oncol, Biol, Physics**, v. 87, n. 4, p. 516-524, 1997.

FAYED, N.; MODREGO, P. J. The contribution of magnetic resonance spectroscopy and echoplanar perfusion-weighted MRI in the initial assessment of brain tumours. **J Neuro Oncol**, v. 72, p. 261-265, 2005.

FULHAM, M. J. *et al.* Neuroimaging of juvenile pilocytic astrocytomas: an enigma. **Radiology**, v. 189, n. 1, p. 221-225, 1993.

GUPTA, R. K.; SINHA, U. CLOUGHESY, T. F.; ALGER, J. R. Inverse correlation between choline magnetic resonance spectroscopy signal intensity and the apparent diffusion coefficient in human gliomas. **Magn Reson Med**, v. 41, p. 2-7, 1999.

HAKYEMEZ, B. *et al.* High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. **Clin Radiology**, v. 60, p. 493-502, 2005.

HENRY, R. G. *et al.* Comparison of relative cerebral blood volume and proton spectroscopy in patients with treated gliomas. **Am J Neuroradiol**, v. 21, p. 357-366, 2000.

HOWE, F. A. *et al.* Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo  $^1\text{H}$  magnetic resonance spectroscopy. **Magn Reson Med**, v. 49, p. 223-232, 2003.

HOWE, F. A.; OPSTAD, K. S.  $^1\text{H}$  MR spectroscopy of brain tumours and masses. **NMR Biomed**, v. 16, p. 1232-131, 2003.

HWANG, J. H. *et al.* Proton MR spectroscopic characteristics of pediatric pilocytic astrocytomas. **Am J Neuroradiol**, v. 19, p. 535-540, 1998.

ISHIMARU, H. *et al.* Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. **Eur Radiol**, v. 9, p. 1784-1791, 2001.

JACKSON, A. *et al.* Abnormalities in the recirculation phase of contrast agent bolus passage in cerebral gliomas: comparison with relative blood volume and tumor grade. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 23, p. 7-14, 2002.

KAMADA, K. *et al.* Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by proton magnetic resonance spectroscopy. **Neurologia Medico-Chirurgica**, v. 37, n. 3, p. 250-256, 1997.

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

KINOSHITA, Y.; KAJIWARA, H.; YOKOTA, A.; KOGA, Y. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors: an in vitro study. **Neurosurg**, v. 35, n. 4, p. 606-614, 1994.

KLEIHUES, P.; DAVIS, R. L.; COONS, S. W.; BURGER, P. C. Anaplastic astrocytoma. In: KLEIHUES, P.; CAVENEE, W. K. In: KLEIHUES, P.; CAVENEE, W. K. **Pathology and genetics of tumours of the nervous system**. World Health Organization Classification Tumors (WHO). Lyon: IARC, 2000. p. 27-28.

LAUTERBUR, P. C. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. **Nature**, v. 242, p. 190-191, 1973.

LAW, M. *et al.* Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. **Am J Neuroradiol**, v. 24, n. 10, p. 1989-1998, 2003.

LEE, B. *et al.* Granulocytic sarcoma of the temporal bone. **AJNR Am Neuroradiol**, v. 23, p. 1497-1499, 2002.

LEITE, C. C. *et al.*, Achados de ressonância magnética quanto à extensão do acometimento e realce em pacientes com astrocitomas cerebrais difusos. **Rev Imagem**, v. 26, sup 1, p. 37, 2004.

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

LONDOÑO, A. *et al.* Unusual MR spectroscopic imaging pattern of an astrocytoma: lack of elevated choline and high myo-inositol and glycine levels. **Am J Neuroradiol**, v. 24, p. 942-945, 2003.

MAGALHÃES, A. *et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors correlated with pathology<sup>1</sup>. **Acad Radiol**, v. 12, p. 51-57, 2005.

MAJÓS, C. *et al.* Brain tumor classification by proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long TE. **ANJR Am J Neuroradiol**, v. 25, p. 1696-1704, 2004.

MAJÓS, C. Proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H MRS) of human brain tumours: assessment of differences between tumours types and its applicability in brain tumour categorization. **Eur Radiol**, v. 13, p. 582-591, 2003.

MANSFIELD, P. Multiplanar image formation using NMR spin echoes. *J Phys C*, v. 10, p. L55-L58, 1977.

MCKNIGHT, T. R. *et al.* Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence. *J Neurosurg*, v. 97, p. 794-802, 2002.

MCLENDON, R. E.; BIGNER, D. D.; BIGNER, S. H.; PROVENZALE, J. M. **Pathology of tumors of the central nervous system**. A guide to histologic diagnosis. London: Arnold, 2000. 313p.

MEYERAND, M. E. *et al.* Classification of biopsy-confirmed brain tumours using single-voxel MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol*, v. 20, n. 1, p. 117-123, 1999.

MOLLER-HARTMANN, W. *et al.* Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiol*, v. 44, p. 371-381, 2002.

MURPHY, M. *et al.* The contribution of  $^1\text{H}$  MRS to clinical brain tumor diagnosis. *J Neurosurg*, v. 16, p. 329-334, 2002.

NCI. National Cancer Institute. U.S. National Institutes of Health. **Adult brain tumor treatment**. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultbrain/healthprofessional/allpages/print>. Acesso em: 14/01/2006.

NELSON, S. J. MR spectroscopy: tools of radiation therapy planning and follow-up. *ASNR*, p. 37-43, 2001.

NORFRAY, J. F. *et al.* Clinical impact of MR spectroscopy when MR imaging is indeterminate for pediatric brain tumors. *Am J Roentgenol*, v. 173, p. 119-125, 1999.

OSBORN, A. G. *et al.* **Diagnostic imaging brain**. 1. ed. 2004.

PIRZKALL, A. *et al.* 3D MRSI for resected high-grade gliomas before RT: tumor extent according to metabolic activity in relation to MRI. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, v. 59, n. 1, p. 126-137, 2004.

PREUL, M. C. *et al.* Using proton magnetic resonance spectroscopic imaging to predict in vivo the response of recurrent malignant gliomas to tamoxifeno chemotherapy. *Neurosurg*, v. 46, n. 2, p. 306-318, 2000.

REES, J. H. *et al.* Glioblastoma multiform: radiologic-pathologic correlation<sup>1</sup>. **Radio Graphics**, v. 16, p. 1413-1438, 1996.

RIEMANN, B. *et al.* Noninvasive grading of untreated gliomas: a comparative study of MR imaging and 3- (Iodine 123)-L-methyltyrosine SPECT. **Radiology**, v. 225, p. 567-574, 2002.

ROSS, B. D. A biochemistry primer for neuroradiologists. In: **Advanced imaging symposium**: preparing the neuroradiologist for the new millennium. ASNR, Atlanta, apr. 2000, p. 13-27.

SARAF-LAVI, E. *et al.* Proton MR spectroscopy of gliomatosis cerebri: case report of elevated myoinositol with normal choline levels. **Am J Neuroradiol**, v. 24, p. 946-951, 2003.

SHIMIZU, H. *et al.* Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. **AJNR Am J Neuroradiol**, v. 21, p. 659-665, 2000.

SIJENS, P. E.; OUDKERK, M. <sup>1</sup>H chemical shift imaging characterization of human brain tumor and edema. **Eur Radiol**, v. 12, p. 2056-2061, 2002.

SMITH, J. K.; CASTILLO, M.; KWOCK, L. MR spectroscopy of brain tumors. **Magn Reson Imaging Clin N Am**, v. 11, p. 415-429, 2003.

SOHER, B. J. *et al.* Short TE in vivo <sup>1</sup>H MR spectroscopic imaging at 1.5 T: acquisition and automated spectral analysis. **Magn Reson Imaging**, v. 18, p. 1159-1165, 2000.

STATISTICAL REPORT. **Primary brain tumors in the United States, 1992-1997**: central brain tumor registry of the United States. Washington DC: Central Brain Tumor Registry. 2001.

TAKEUCHI, H.; KUBOTA, T.; SATO, K.; ARISHIMA, H. Ultrastructure of capillary endothelium in pilocytic astrocytomas. **Brain Tumor Pathol**, v. 21, n. 1, p. 23-26, 2004.

TAMIYA, T. *et al.* Proton magnetic resonance spectroscopy reflects cellular proliferative activity in astrocytomas. **Neuroradiol**, v. 42, p. 333-338, 2000.

TEDESCHI, G. *et al.* Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. **J Neurosurg**, v. 87, p. 516-524, 1997.

TEMBURNI, M. K.; JACOB, M. H. New functions for glia in the brain. **PNAS**, v. 98, n. 7, p. 3631-3632, 2001.

TONG, Z.; YAMAKI, T.; HARADA, K.; HOUKIN, K. In vivo quantification of the metabolites in normal brain and brain tumors by proton MR spectroscopy using water as an internal standard. **Magn Reson Imaging**, v. 22, p. 1017-1024, 2004.

TZIKA, A. *et al.* Neuroimaging in pediatric brain tumors: Gd-DTPA-enhanced, hemodynamic, and diffusion MR imaging compared with MR spectroscopic imaging. **Am J Neuroradiol**, v. 23, n. 2, p. 322-333, 2002.

WIESTLER, O. D.; LOPES, B. S.; GREEN, A. J.; VINTERS, H. V. Tuberous sclerosis complex and subependymal giant cell astrocytoma. In: KLEIHUES, P.; CAVENEE, W. K. **Pathology and genetics of tumours of the nervous system**. World Health Organization Classification Tumors (WHO). Lyon: IARCPress, 2000. p. 227-230.

YAMASAKI, F. *et al.* Detection and differentiation of lactate and lipids by single-voxel proton MR spectroscopy. **Neurosurg Rev**, v. 28, p. 267-277, 2005.

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

**APÊNDICES**

## APÊNDICE 1 - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Dra. Maria de Fátima Viana Vasco Aragão

Nome do Sr ou Sr<sup>a</sup> \_\_\_\_\_  
 Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Profissão: \_\_\_\_\_ Identidade: \_\_\_\_\_

Foi informado (a) detalhadamente sobre a pesquisa intitulada: **ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM TUMORES ASTROCITÁRIOS: AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DE PADRÃO EXISTENTE COM A GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA**

A. O paciente \_\_\_\_\_, ou seu Responsável, o Senhor (a) \_\_\_\_\_ declara que dá plena autorização à Médica Assistente, Neurorradiologista Dr<sup>a</sup> Maria de Fátima Viana Vasco Aragão, inscrita no CREMEPE sob o número 8856, para proceder às investigações necessárias ao diagnóstico do seu estado de saúde, podendo o referido profissional valer-se do auxílio de outros profissionais de saúde.

Declara, outrossim, que a referida Médica, atendendo ao disposto nos Artigos 56 e 59 do Código de Ética e no Artigo 9 da Lei 8078 (abaixo transcritos) e após a apresentação de métodos alternativos, sugeriu a realização de exame de imagem de Ressonância Magnética por Espectroscopia de Prótons, por solicitação de seu Médico Responsável, apresentando informações detalhadas sobre os procedimentos a serem adotados no diagnóstico proposto para ser autorizado, que consiste em: obtenção de imagens do seu cérebro, antes e após administração de contraste introduzido em seu corpo por via venosa. O contraste a ser injetado é uma solução que permite visualizar as estruturas de seu cérebro e, assim, facilita identificar as lesões porventura existentes. O Senhor declara ter sido informado de que o contraste, segundo os estudos feitos até o presente momento, é muito bem tolerado e, somente em casos isolados, provoca reações adversas locais e gerais, em sua maioria de grau leve, não havendo até o momento relato de contra-indicações. Mesmo em pacientes com alterações graves da função renal, até o presente momento, não foi observado agravamento adicional da função renal, bem como outras reações adversas atribuíveis à administração do meio de contraste. Dentre as possíveis reações adversas, extremamente raras, estão: sensação de dor ou calor locais e de curta duração associados à punção e à infusão; náuseas, vômitos ou reações alérgicas na pele e mucosas. O Senhor está sendo informado, também, que, como parte da rotina de diagnóstico, essas imagens serão encaminhadas ao seu Médico Assistente para p.equir seu tratamento.

B. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o exame, os procedimentos de exame de imagem por ressonância magnética e de espectroscopia de prótons por ressonância magnética.

Foi discutida com a Doutora Maria de Fátima Viana Vasco Aragão a minha decisão de aceitar esse procedimento. Ficaram claros para mim quais são os propósitos dos procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos destacados neste documento. Ficou claro também que as despesas serão cobertas pela Instituição Pública ou Privada; que tenho direito garantido de acesso aos documentos médicos e financeiros relacionados ao procedimento. Concordo voluntariamente com o que será realizado e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido ou ao meu atendimento neste Serviço.

- C. Declaro, ainda, que as informações foram prestadas de viva voz pela Médica, tendo sido perfeitamente entendidas e aceitas.

Declaro, igualmente, estar ciente de que o procedimento diagnóstico adotado não assegura a garantia de cura e que a evolução da doença e o resultado do procedimento podem obrigar a Médica a modificar as condutas inicialmente propostas, sendo que, neste caso, fica a mesma autorizada, desde já, a tomar providências necessárias para tentar a solução dos problemas surgidos, segundo seu julgamento.

- D. Certifico que o meu Médico me informou sobre a natureza e características do procedimento diagnóstico proposto, bem como dos resultados esperados e de outras possíveis alternativas de diagnóstico para esta doença, como também os possíveis riscos conhecidos, complicações e benefícios esperados, relativos ao procedimento proposto e às formas alternativas de diagnóstico, incluindo o não diagnóstico.

- E. Se você tiver qualquer dúvida, que não tenha sido esclarecida pela sua Médica sobre questões relacionadas aos procedimentos diagnósticos propostos, com implicações éticas relativas a imprudência, negligência ou imperícia, entre em contato com a Comissão de Ética Médica, localizada na Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Clínica Médica

Assinatura do Paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do Responsável: \_\_\_\_\_

Recife, Pernambuco Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura da Médica: \_\_\_\_\_

Endereço profissional: Hospital Albert Sabin, Multimagem Serviço de Radiologia, Multimagem. Rua Sport Club do Recife, 194 Ilha do Leite Recife, PE – Brasil  
Telefone: (81) 34235766

Qualificação: Médica Neurorradiologista

Endereço residencial: Rua Estrada das Ubaias, 332 apto 1201 - Casa Forte Recife, PE – Brasil Telefone: (81) 34425377

Carteira de identidade: 1863232 / SSP / PE / 22/05/1981



**ANEXOS**

## ANEXO 1 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 662/2004-CEP/CCS

Recife, 01 de dezembro de 2004.

Ref. Protocolo de Pesquisa n.º 308/2004-CEP/CCS

Título "Espectroscopia de prótons por ressonância magnética em tumores astrocitários: avaliação da associação de padrão existente com a graduação histológica."

Senhor (a) Pesquisador (a):

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE registrou e analisou, de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 01 de dezembro de 2004.

Ressaltamos que ao pesquisador responsável deverá apresentar relatório, em 30/ 06/ 2005.

Atenciosamente,

Sra. Maria de Fátima Viana Vasco Aragão  
Mestrado em Medicina Interna CCS/UFPE

A  
Sra. Maria de Fátima Viana Vasco Aragão  
Mestrado em Medicina Interna CCS/UFPE