

UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO  
DIVISÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU  
MESTRADO PROFISSIONAL SAÚDE E EDUCAÇÃO

PEDRO HENRIQUE RAFFA DE SOUZA

GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA DOS  
GLIOMAS PELA ANÁLISE DA PERMEABILIDADE MICROVASCULAR  
POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Ribeirão Preto  
2017

PEDRO HENRIQUE RAFFA DE SOUZA

GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA DOS  
GLIOMAS PELA ANÁLISE DA PERMEABILIDADE MICROVASCULAR  
POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Dissertação apresentada à Universidade de  
Ribeirão Preto como parte dos requisitos  
para obtenção do título de Mestre em Saúde  
e Educação.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo de Oliveira  
Plotze

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Carolina Baraldi  
Araújo Restini

Ribeirão Preto  
2017

Ficha catalográfica preparada pelo Centro de Processamento Técnico  
da Biblioteca Central da UNAERP

- Universidade de Ribeirão Preto -

S729g Souza, Pedro Henrique Raffa de, 1975-  
Graduação histológica dos gliomas pela análise da  
permeabilidade microvascular por ressonância magnética /  
Pedro Henrique Raffa de Souza. - - Ribeirão Preto, 2017.  
79 f.: il. color.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo de Oliveira Plotze.

Dissertação (mestrado) – Universidade de Ribeirão Preto,  
UNAERP, Saúde e Educação. Ribeirão Preto, 2017.

1. Ressonância magnética. 2. Espectroscopia. 3. Glioma  
astrocítico. I. Título.

CDD 610

PEDRO HENRIQUE RAFFA DE SOUZA

**GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA DOS GLIOMAS PELA ANÁLISE DA  
PERMEABILIDADE MICROVASCULAR POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Saúde e  
Educação da Universidade de Ribeirão  
Preto para obtenção do título de Mestre  
em Saúde e Educação

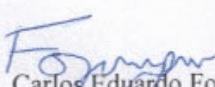
Área de Concentração: Ensino de Ciências da Saúde

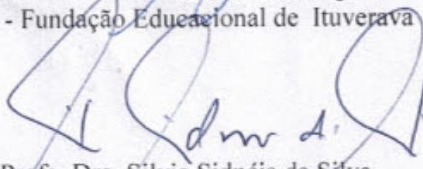
Data da defesa: 04 de abril de 2017

Resultado: Aprovado

BANCA EXAMINADORA

  
Prof. Dr. Rodrigo de Oliveira Plotze  
UNAERP – Universidade de Ribeirão Preto

  
Prof. Dr. Carlos Eduardo Formigoni  
FEI - Fundação Educacional de Ituverava

  
Profa. Dra. Silvia Sidnéia da Silva  
UNAERP – Universidade de Ribeirão Preto

RIBEIRÃO PRETO  
2017

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, Idalino e Evanilda, pelo amor incondicional e exemplos de vida.

À Mayra, minha esposa, pelo incentivo, carinho e dedicação com nossa família,  
minha gratidão eterna.

Aos meus amados filhos, Raphael e Gabriel, anjos de luz em nossas vidas.

## **AGRADECIMENTOS**

À professora Doutora Carolina Restini Baraldi Araújo, sentimento de gratidão e respeito, teve papel fundamental desde a elaboração até finalização da pesquisa, orgulho-me por compartilhar seus conhecimentos e sabedoria.

Ao professor Doutor Rodrigo de Oliveira Plotze que, além de orientador, exemplo de pessoa pela sua dedicação, educação e contribuição para construção e finalização dessa pesquisa.

Ao Doutor Lucas Giansante Abud, médico radiologista, pela oportunidade da realização da pesquisa na Med Medicina Diagnóstica e orientações desde a escolha na linha de pesquisa até o finalização dos resultados. Obrigado pelo apoio e confiança.

Ao Doutor Rafael Gouvêa Gomes de Oliveira, médico radiologista, por contribuir e ajudar com seus conhecimentos e esclarecimentos.

Aos Doutores Rodrigo Antônio Fernandes Costa e Eduardo Quaggio, médicos neurocirurgiões, pela contribuição referente aos pacientes encaminhados e esclarecimentos sobre os gliomas. Meus sinceros agradecimentos e gratidão pela ajuda e apoio na construção desse trabalho.

Aos biomédicos da Med Medicina Diagnóstica, Patrícia Constante Pitta, Vitor Hugo Conceição, Jonathas Maurício de Souza e Márcia Berti Passeto, pela compreensão e colaboração na realização dos exames.

Meus agradecimentos a todos que, direta ou indiretamente, participaram para a concretização desse trabalho.

## RESUMO

SOUZA, P. H. R. Graduação Histológica dos Gliomas pela Análise da Permeabilidade Microvascular por Ressonância Magnética. 79p. Dissertação (Mestrado Profissional em Saúde e Educação), Universidade de Ribeirão Preto, 2017.

Gliomas, tumores encefálicos originários das células da glia, representam os tumores primários mais comuns do Sistema Nervoso Central (SNC). Os astrocitomas correspondem a aproximadamente 80% de todos os gliomas. A maioria dos casos ocorre em indivíduos com mais de 15 anos, e 70% se localiza no território supratentorial. O diagnóstico preciso dos tumores encefálicos não é um processo fácil e, por isso, é comum que o diagnóstico pré-operatório não seja realizado e ocorra indicação cirúrgica a lesões benignas, as quais poderiam ser tratadas sem a confirmação histológica. A Ressonância Magnética (RM) se destaca na avaliação dos tumores encefálicos devido à capacidade multiplanar e maior resolução de contraste entre os tecidos, e fornece detalhes anatômicos importantes para o diagnóstico e seguimento desses pacientes. Este trabalho teve como objetivo avaliar o potencial das técnicas avançadas em imagens funcionais, em destaque a permeabilidade por RM, para classificação não invasiva dos gliomas e seus tipos histopatológicos de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde. Trata-se de um estudo observacional analítico de coorte, em pacientes com glioma pré-operatório, encaminhados por equipes de neurocirurgia ao Departamento de Radiologia da Clínica *Medicina Diagnóstica*, localizada em Ribeirão Preto-SP, avaliados pela RM. A análise da permeabilidade microvascular associada aos resultados fornecidos pelas técnicas avançadas em RM permitiu traçar parâmetros cinéticos confiáveis para classificação não invasiva dos gliomas e seus respectivos tipos histológicos e, com isso, caracterizar a neoangiogênese pela avaliação da integridade da barreira hemato-encefálica, e melhorar a compreensão dos gliomas e impactar de forma positiva no diagnóstico e prognóstico desses pacientes.

**Descritores:** Ressonância Magnética. Imagem de Perfusão. Permeabilidade Capilar. Espectroscopia. Glioma Astrocítico.

## ABSTRACT

SOUZA, P. H. R. Grading of Gliomas by Microvascular Permeability Analysis by Magnetic Resonance Imaging. 79p. Dissertation (Mestrado Profissional em Saúde e Educação). Universidade de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto-SP, 2017.

Gliomas, tumors originated from encephalic glial cells, represent the most common primary tumors of the central nervous system. The astrocytoma accounts for about 80% of all gliomas. Most cases occur in individuals over 15 years of age, and 70% is located in the supratentorial region. The correct diagnosis of encephalic tumors is not an easy task, and so it is common that the preoperative diagnosis is not done and a surgical is indicated without histological confirmation. Magnetic resonance imaging (MRI) stands out in the evaluation of encephalic tumors by multiplanar capacity and higher contrast resolution through the tissues, and provides important anatomical details for the diagnosis and management of the patient. This study aims to evaluate the potential of permeability MRI to act as a complementary method in tumor graduation associated with magnetic resonance imaging (MRI). It is a analytical observational cohort study, in patients with preoperative gliomas will be forwarded and evaluated by MRI by the team of the Neurosurgery Clinic Radiology Department Med Diagnostic Medicine-Ribeirão Preto-SP. The microvascular permeability analysis associated with the results provided by the advanced MR techniques allowed tracing the reliable kinetic system for the noninvasive gliomas classification and their histological types and, therewith, characterize the neoangiogenesis by the evaluation of the integrity of the blood-brain barrier, and improve the understanding of the gliomas and to have a positive impact on the diagnosis and prognosis of these patients.

**Descriptors:** Magnetic Resonance Imaging. Perfusion Imaging. Capillary Permeability. Spectroscopy. Astrocytoma.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mapa de espectroscopia por RM.....	25
Figura 2 – Mapa (A) e Gráfico de perfusão (B) por RM.....	26
Figura 3 - Permeabilidade microvascular. ....	27
Figura 4 - Mapas de permeabilidade-RM. ....	28
Figura 5 - Análise quantitativa da permeabilidade-RM.....	29
Figura 6 – Imagens axial (A) e coronal (B) pós contraste para avaliação do realce tumoral .....	37
Figura 7 – Sequência ponderada em T2. ....	38
Figura 8 – Espectroscopia por RM. ....	39
Figura 9 – Mapa de perfusão para avaliação do volume sanguíneo cerebral, em destaque as regiões em vermelho com aumento do fluxo sanguíneo e, em azul, com redução do fluxo sanguíneo. ....	40
Figura 10 – Imagem (A) e Gráfico (B) do volume sanguíneo cerebral relativo (rCBV). ....	41
Figura 11 – Mapa (A) e Gráfico de $K^{trans}$ (B) para avaliação da permeabilidade microvascular. ....	42
Figura 12 – Variação no tamanho da ROI para análise da permeabilidade microvascular. ....	43
Figura 13 – Sequência ponderada em T2. ....	45
Figura 14 – Imagens axial (A) e coronal (B) T1 pós contraste para avaliação do realce tumoral.....	46
Figura 15 – Espectroscopia de prótons por RM. ....	47
Figura 16 – Mapa de perfusão para avaliação do volume sanguíneo cerebral, em destaque as regiões em vermelho com aumento do fluxo sanguíneo e, em azul, com redução do fluxo sanguíneo. ....	48
Figura 17 – Imagem (A) e Gráfico (B) do volume sanguíneo cerebral relativo (rCBV). ....	49
Figura 18 – Mapa (A) e Gráfico de $K^{trans}$ (B) pela técnica de Permeabilidade-RM. ....	50

Figura 19 – Variação no tamanho do ROI para análise da Permeabilidade-RM.....	51
Figura 20 – Imagens ponderadas em T2 (A) e SWI (B). .....	53
Figura 21 – Imagem axial (A) e coronal T1 (B) pós contraste para avaliação do realce tumoral.....	54
Figura 22 – Espectroscopia de prótons por RM. ....	55
Figura 23 – Mapa de perfusão para avaliação do volume sanguíneo cerebral, em destaque as regiões em vermelho com aumento do fluxo sanguíneo e, em azul, com redução do fluxo sanguíneo. ....	56
Figura 24 – Imagem (A) e Gráfico (B) do volume cerebral sanguíneo relativo (rCBV). .....	57
Figura 25 – Mapa (A) e Gráfico de $K^{trans}$ (B) pela técnica de Permeabilidade-RM. ....	58
Figura 26 – Variação no tamanho da ROI para análise da Permeabilidade-RM.....	59
Figura 27 – Imagens axial ponderada em T2 (A) e sagital ponderada em T1 (B) pré contraste.....	61
Figura 28 – Imagens axial (A) e coronal (B) T1 pós contraste para avaliação do realce tumoral.....	61
Figura 29 – Espectroscopia de prótons por RM. ....	62
Figura 30 – Mapa de perfusão para avaliação do volume sanguíneo cerebral, em destaque as regiões em vermelho com aumento do fluxo sanguíneo e, em azul, com redução do fluxo sanguíneo. ....	63
Figura 31 – Imagem (A) e Gráfico (B) da relação do volume sanguíneo cerebral (rCBV). .....	64
Figura 32 – Mapa (A) e Gráfico de $K^{trans}$ (B) pela técnica de Permeabilidade-RM. ....	65
Figura 33 – Variação no tamanho da ROI para análise da permeabilidade-RM .....	65

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Graduação histológica segundo critérios e características evolutivas da OMS. ....	18
Tabela 2 - Graduação histológica segundo a OMS. ....	18

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

BHE	Barreira Hemato-Encefálica
CBVr	Volume Sanguineo Cerebral Relativo
DCE	<i>Dinamic Contrast Enhanced</i>
DSC	<i>Dinamic Susceptibility Enhanced</i>
DWI	<i>Diffusion Weighted Imaging</i>
ERM	Espectroscopia por Ressonância Magnética
GBM	Glioblastoma Multiforme
$K^{trans}$	<i>Volume Transfer Constant</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PWI	<i>Imaging Weighted Perfusion</i>
rCBV	<i>Relative Cerebral Blood Volume</i>
RCD	Realce por Contraste Dinâmico
RM	Ressonância Magnética
ROI	<i>Region of Interest</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SWI	<i>Susceptibility weighted imaging</i>
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
$T_{1/2}$	Tempo de Meia Vida
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
Ve	<i>Extravascular Extracellular Space Volume Fraction</i>

# SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
1.1 JUSTIFICATIVA.....	15
1.2 HIPÓTESE.....	15
1.3 OBJETIVOS.....	15
1.3.1 Objetivo Geral.....	15
1.3.2 Objetivos Específicos .....	16
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>17</b>
2.1 GLIOMAS.....	17
2.2 EPIDEMIOLOGIA .....	18
2.3 FISIOPATOLOGIA DOS TUMORES .....	19
2.4 DIAGNÓSTICO.....	21
2.5 TÉCNICAS AVANÇADAS EM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA .....	21
2.5.1 Uso do Contraste nos Exames de Ressonância Magnética .....	22
2.5.2 Espectroscopia por Ressonância Magnética.....	24
2.5.3 Perfusão pela Ressonância Magnética .....	25
2.5.4 Permeabilidade-RM .....	26
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>31</b>
3.1 NATUREZA DO ESTUDO .....	31
3.2 LOCAL DO ESTUDO .....	31
3.3 POPULAÇÃO.....	31
3.3.1 Critérios de Inclusão .....	32
3.3.2 Critérios de Exclusão.....	32
3.4 COLETA DE DADOS.....	32
3.4.1 Instrumentos de Coleta de Dados .....	33
3.5 ANÁLISES DE DADOS.....	33
3.6 CRITÉRIOS DE SUSPENSÃO OU ENCERRAMENTO DA PESQUISA .....	34
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>36</b>
4.1 GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA .....	36
4.2 CASO CLÍNICO CLASSIFICADO COMO GRAU II.....	36

4.3 CASO CLÍNICO CLASSIFICADO COMO GRAU IV – PACIENTE 1 .....	44
4.4 CASO CLÍNICO CLASSIFICADO COMO GLIOMA GRAU IV – PACIENTE 2.52	
4.5 CASO CLÍNICO CLASSIFICADO COMO METÁSTASE .....	60
<b>5 CONCLUSÃO .....</b>	<b>68</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO I.....</b>	<b>74</b>
<b>ANEXO II.....</b>	<b>75</b>
<b>ANEXO III.....</b>	<b>76</b>
<b>ANEXO IV .....</b>	<b>77</b>
<b>APÊNDICE I.....</b>	<b>78</b>
<b>APÊNDICE II.....</b>	<b>79</b>

## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com Louis et al. (2016), em publicação para a 5ª edição das Diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS), os tumores encefálicos são classificados em primários e secundários. Os primários se referem ao local onde os tumores se originam, enquanto os secundários surgem em outra região do corpo e podem produzir metástases para o encéfalo. Gliomas são os tumores primários mais comuns do Sistema Nervoso Central (SNC), representam cerca de 40 a 50% dos tumores primários intracranianos. A incidência anual total é 18,7 por 100.000 pessoas nos Estados Unidos da América e 7 por 100.000 em todo o mundo (VIGNESWARAN; NEILL; HADJIPANAYIS, 2015).

No Brasil, em 2016 estimou-se 5.440 casos novos de câncer do SNC em homens e 4.830 em mulheres. Esses valores corresponderam a um risco estimado de 5,50 casos novos a cada 100 mil homens e 4,68 para cada 100 mil mulheres (Instituto Nacional do Câncer-INCA, 2016).

Esses tumores se originam do conjunto das células gliais constituídos por astrócitos, oligodendrócitos e células endimais. Dessa forma, os gliomas são classificados como astrocitomas, oligodendromas ou endimomas, respectivamente. Os astrocitomas representam a variedade mais frequente na população humana e correspondem a aproximadamente, 80% de todos os gliomas (VIGNESWARAN; NEILL; HADJIPANAYIS, 2015).

Os astrocitomas podem ser classificados de acordo com características histológicas e grau de malignidade: Grau I –astrocitoma pilocítico e subependimário de células gigantes; Grau II -astrocitoma difuso; Grau III –astrocitoma anaplásico e Grau IV –glioblastoma (GBM). Os tumores de alto grau apresentam maiores alterações morfológicas e, geralmente, crescem mais rapidamente quando comparados aos tumores de baixo grau (LOUIS et al., 2016).

A alta heterogeneidade dos astrocitomas, tumores primários do SNC, dificulta o diagnóstico. Apesar de avanços nas técnicas cirúrgicas, radioterapia e quimioterapia os pacientes com diagnóstico de glioma ainda possuem prognóstico limitado, pela necessidade em definir não apenas os padrões histológicos, mas parâmetros moleculares e genéticos que possam auxiliar na precisão para a classificação, de acordo com malignidade (POPE et al., 2005).

A nova classificação dos tumores do SNC, segundo a OMS (2016), começa a utilizar parâmetros moleculares, além da histologia. Houve uma importante reestruturação na classificação dos gliomas difusos, meduloblastomas e outras lesões embrionárias tumorais, que incorpora novas entidades definidas pela histologia e características moleculares.

Dessa forma, a reestruturação na classificação definida por essas características tem potencial para facilitar a avaliação clínica, experimental e epidemiológica e trazer melhorias ao prognóstico dos pacientes com tumores cerebrais (LOUIS et al., 2016).

A angiogênese ou neovascularização é um processo em que os brotos capilares partem de vasos pré-existentes para produzir novos vasos. Esse processo é fisiologicamente importante para formação da circulação colateral e cicatrização, sendo, dessa forma, fundamental para a sobrevivência de novas células tumorais (FERRARA, 2002).

Durante a instalação tumoral, a neovascularização promove o aumento da permeabilidade vascular. No SNC este processo determina a perda da integridade da Barreira Hemato-Encefálica (BHE) e leva ao rompimento e extravasamento das células endoteliais, e assim, promove a proliferação tumoral. Portanto, o aumento da permeabilidade vascular caracterizado por perda da integridade da BHE, define um marcador substituto na graduação dos gliomas (PROVENZALE; MUKUNDAM; DEWHIRST, 2005).

A graduação histológica dos tumores está baseada no componente de maior malignidade da lesão tumoral (LOUIS et al., 2016).

Os gliomas de alto grau são tumores heterogêneos e infiltrativos, e podem conter múltiplas áreas de variação histológica. Assim, podemos considerar possíveis erros de amostragem devido à coleta ser realizada em regiões limitadas na biópsia, que pode levar à classificação de uma área restrita do tumor a qual não corresponde ao verdadeiro grau contido em outras áreas da lesão tumoral e, impactar diretamente na classificação e prognóstico do paciente (REES et al., 1996; BRISSON; SANTOS, 2014).

Por esse motivo, a graduação tumoral por métodos de diagnósticos por imagem não invasiva tem se tornado importante para a análise histológica complementar, com capacidade para reduzir o número de biópsias e ressecções cirúrgicas desnecessárias. Neste sentido, inovadoras técnicas, tais como a perfusão



sanguínea cerebral, permeabilidade e espectroscopia de prótons associada à imagem por Ressonância Magnética (RM), são consideradas extremamente úteis para o diagnóstico complementar (BORJA et al., 2013).

A avaliação dos tumores encefálicos por RM se destaca em relação aos outros métodos de imagens, devido ao alto contraste gerado entre os tecidos e, pela capacidade em avaliar a integridade da BHE pela técnica de permeabilidade microvascular por RM (RIEMANN et al., 2002). Entretanto, a classificação histológica atualmente empregada, para classificar e graduar os astrócitos ainda é a análise de amostra da lesão obtida por biópsia ou ressecção cirúrgica.

A partir do ano 2000, a análise da permeabilidade microvascular pela RM (permeabilidade-RM) tem sido explorada como método complementar ao diagnóstico histológico dos tumores encefálicos. Essa técnica, conhecida como Realce por Contraste Dinâmico (RCD), do inglês *Dynamic Contrast Enhanced* (DCE), avalia o tecido cerebral de forma qualitativa e quantitativa. O método utiliza o estudo dinâmico pela RM, após a administração endovenosa do contraste, para quantificar a saída da molécula de gadolínio empregada como meio de contraste através do plasma sanguíneo para o interstício da região tumoral (UEMATSU; MAEDA, 2006).

Entre os parâmetros cinéticos fornecidos pela técnica, destaca-se a constante de transferência de volume ( $K^{trans}$ ), do inglês *Volume Transfer Constant*, que analisa a integridade da BHE, e a fração de volume no espaço extravascular extracelular ( $V_e$ ), do inglês *Extravascular Extracellular Space Volume Fraction*, por meio da concentração ou volume do agente de contraste no interstício tumoral (ZANG et al., 2012).

Portanto, a avaliação da microvascularização dos gliomas por meio da permeabilidade-RM e a definição do grau histológico, como métodos de diagnóstico não invasivo, representam valiosa ferramenta para classificação dos subtipos histopatológicos das neoplasias de origem glial intracraniana.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Possíveis erros de amostragem ou análise histopatológica, no diagnóstico dos tumores encefálicos, pode não ocorrer de forma satisfatória, ainda que um fragmento do tecido cerebral seja coletado por biópsia ou ressecção cirúrgica.

Em alguns casos, devido à ausência de confirmação histológica, cirurgias que poderiam ser evitadas, como em lesões benignas, continuam a ser realizadas.

As técnicas avançadas em RM são importantes para o diagnóstico pré-operatório para diferenciação entre lesões benignas e malignas, e podem evitar riscos de procedimentos invasivos (biópsias e cirurgias). Dessa forma, a análise da permeabilidade microvascular nos tumores encefálicos por meio da Permeabilidade-RM, técnica ainda pouco explorada para este fim, apresenta potencial para caracterização da neoangiogênese e determinação do local da biópsia com a análise de parâmetros cinéticos como  $K^{trans}$ , e assim, redução na ocorrência de diagnósticos imprecisos.

A análise por meio de  $K^{trans}$  é potencialmente aplicável para graduação dos gliomas de forma não invasiva, contudo, não há dados suficientes sobre o emprego desta técnica para essa finalidade. Neste sentido, a definição de parâmetros cinéticos confiáveis pode alavancar a viabilidade desta técnica.

## 1.2 HIPÓTESE

A hipótese do presente estudo foi avaliar se o emprego da análise da permeabilidade microvascular por Ressonância Magnética oferece parâmetros factíveis para graduação histológica dos gliomas.

## 1.3 OBJETIVOS

### 1.3.1 Objetivo Geral

Avaliar os parâmetros que indiquem o potencial da técnica de permeabilidade por Ressonância Magnética para classificação não invasiva dos gliomas e seus tipos histopatológicos, de acordo com a classificação da OMS.

### 1.3.2 Objetivos Específicos

- Quantificar a permeabilidade microvascular da barreira hemato-encefálica nos gliomas por meio da análise de  $K^{trans}$ .
- Determinar parâmetros cinéticos de diferenciação não invasiva na graduação histológica dos gliomas.
- Correlacionar os achados das técnicas avançadas em RM, em destaque a técnica de permeabilidade microvascular por Ressonância Magnética, para auxiliar na graduação histológica dos gliomas.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Neste capítulo é apresentada a revisão de literatura dos principais conceitos utilizados neste trabalho. Para isso, foram descritos os tópicos fundamentais a respeito de gliomas, o diagnóstico dos tumores encefálicos e as técnicas avançadas por meio da Ressonância Magnética.

### 2.1 GLIOMAS

Os tumores encefálicos podem ser classificados em primários e secundários, os primários se originam no encéfalo e os secundários surgem em qualquer região do corpo e podem produzir metástases para o encéfalo (LOUIS et al., 2016).

A classificação dos tumores encefálicos se baseia nas células de origem. Os tumores neuroepiteliais representam o maior grupo e incluem os de origem das células da glia, constituído por astrócitos, oligodendrócitos e células ependimais. Dessa forma, os gliomas são classificados como astrocitomas, oligodendromas ou ependimomas, respectivamente (LOUIS et al., 2016).

Os astrocitomas são tumores que apresentam diversos graus de hiper celularidade, pleomorfismo celular e nuclear, atividade mitótica, proliferação vascular e necrose, e histologicamente se apresentam heterogêneos (YANG et al., 2002).

O sistema de classificação dos tumores do SNC, segundo a OMS (2016), designa um numeral romano para representar em escala crescente, de acordo com a malignidade do tumor, grau I (bem diferenciado ou benigno) até grau IV (pouco diferenciado ou maligno). Assim, os gliomas de graus I e II são referidos como baixo grau e aqueles de graus III e IV como alto grau, de acordo com Louis et al. (2016), conforme ilustrado na Tabela 1.

Nesse contexto, a Tabela 2 demonstra essa graduação segundo os critérios histológicos da OMS. Os tumores gliais (gliomas) são divididos em gliomas grau I, astrocitoma pilocítico e graus II e III, o astrocitoma difuso e anaplásico. A classificação do glioma grau IV inclui o Glioblastoma (GBM) (LOUIS et al., 2016).

**Tabela 1** - Graduação histológica segundo critérios e características evolutivas da OMS.

Graduação histológica segundo OMS	Crítérios histológicos	Características evolutivas
Grau I	-----	Estável, pode involuir. Raramente evolui com anaplasia
Grau II	1 critério histológico: atipia celular	Risco de anaplasia progressiva, pode evoluir para graus III e IV
Grau III	2 critérios histológicos: atipia celular e atividade mitótica	Anaplasia progressiva pode evoluir para grau IV
Grau IV	3 critérios histológicos: atipia celular, mitoses, proliferação endotelial e/ou necrose	Tumor altamente maligno

**Fonte:** Adaptado de Louis et al. (2016).

**Tabela 2** - Graduação histológica segundo a OMS.

Tipo de Glioma	Grau	Nomenclatura
Astrocitoma	I	Pilocítico
Astrocitoma	II	Difuso, IDH-mutante e tipo selvagem
Astrocitoma	III	Anaplásico, IDH-mutante e tipo selvagem
Astrocitoma	IV	Glioblastoma, IDH-mutante e tipo selvagem

**Fonte:** Adaptado de Louis et al. (2016).

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA

Embora as neoplasias cerebrais sejam consideradas raras, em grande parte, provocam alterações severas e catastróficas na vida dos pacientes e o índice de óbitos é elevado. A incidência anual total é 18,7 por 100.000 pessoas nos Estados Unidos da América e 7 por 100.000 em todo o mundo. A maioria dos casos (80-85%) ocorre em indivíduos com mais de 15 anos, ambos os sexos, e se localizam mais comumente (70%) no compartimento supratentorial, cujas lesões metastáticas representam cerca de 30% de todas as neoplasias do SNC (VIGNESWARAN; NEILL; HADJIPANAYIS, 2015).

Por outro lado, esses tumores representam 20% dos casos que se manifestam em indivíduos com menos de 15 anos, ambos os sexos e, tendem a se localizar na fossa posterior (70%), sendo rara a ocorrência de metástases durante a infância (KOELLER; HENRY, 2001).

Em termos de prevalência, os tumores do SNC ficam apenas atrás da leucemia infantil, sendo considerada a segunda maior causa de óbitos (INCA, 2016).

Os gliomas são os tumores primários mais comuns do SNC (40 a 50%), e sua localização é quase sempre intra-axial devido a origem celular (OMS, 2016). Os astrocitomas representam a variedade mais frequente, e correspondem a aproximadamente 80% de todos os gliomas (VIGNESWARAN; NEILL; HADJIPANAYIS, 2015).

A classificação e graduação histológica dos tumores encefálicos constituem critério de suma importância para a escolha do tratamento e melhor avaliação do prognóstico. Definir com precisão o tipo histológico dos gliomas, de acordo a malignidade, melhora o planejamento radioterápico ou quimioterápico das lesões tumorais (BORJA et al., 2013).

Dados de um recente estudo demonstraram que pacientes tratados logo após ressecção cirúrgica do glioma grau II, comuns em jovens adultos, combinada com radioterapia e quimioterápicos, tiveram maior sobrevida e limitação da progressão tumoral quando comparados aos pacientes tratados apenas com radioterapia (BUCKNER et al., 2016), achado que evidencia o que está relatado por Borja et al. (2013).

### 2.3 FISIOPATOLOGIA DOS TUMORES

Os tumores são divididos em benignos e malignos de acordo com o comportamento biológico. Os critérios morfológicos são utilizados para estabelecer com maior segurança essa diferença neoplásica. Entre tais critérios, se destacam a encapsulação, o crescimento, a morfologia, as mitoses, a antigenicidade e as metástases (INCA, 2008).

Tumores benignos se destacam por não possuir cápsulas verdadeiras, e sim pseudocápsulas fibrosas que se formam em decorrência da compressão dos tecidos vizinhos pelo crescimento lento e expansivo do tecido tumoral. Por outro lado, tumores malignos, apresenta crescimento rápido, desordenado e infiltrativo o que não permite a formação das pseudocápsulas (DEVITA et al., 2005).

Durante o crescimento dos tumores observa-se parênquima, representado pelas células de origem. O tecido conjuntivo vascularizado constitui estrutura de

sustentação e veículo da nutrição do parênquima chamado de estroma. Os tumores benignos exibem crescimento lento, possuem estroma adequado, caracterizado por bom suprimento vascular, e dificilmente apresentam necrose e hemorragia. A rapidez e desorganização no crescimento de tumores malignos, leva ao caráter infiltrativo e ao alto índice de multiplicação celular, onde há elevada desproporção entre o parênquima tumoral e o estroma vascularizado. Essa capacidade invasiva de neoplasias malignas é a principal responsável pela dificuldade na ressecção cirúrgica das lesões (DEVITA et al., 2005).

Análise morfológica inidica que as células parenquimatosas dos tumores apresentam graus variados de diferenciação celular. Os tumores benignos são bem diferenciados, reproduzem o aspecto das células do tecido original e raramente se observam atipias celulares. Os tumores malignos apresentam menor grau de diferenciação e não reproduzem as características dos tecidos que os originou.

As alterações anaplásicas são mais evidenciadas nos núcleos celulares, caracterizando-se pelo pleomorfismo nuclear, com variação de forma, tamanho e cromatismo, assim como pelas modificações da relação núcleo/citoplasma, pela proeminência dos nucléolos e pelo espessamento da membrana nuclear (DEVITA et al., 2005).

Nos tecidos tumorais, quanto maior a atividade proliferativa celular, maior é o número de mitoses observadas. Nos tumores, o número de mitoses se relaciona inversamente com o grau de diferenciação tumoral, quanto maior a diferenciação do tumor, menor o número de mitoses observadas. Em tumores benignos, as mitoses são raras e possuem aspecto típico; nos tumores malignos as mitoses são vistas em maior número e podem ter aspecto atípico (VENEGAS e FLECK, 1992; VIGNESWARAN et al., 2015).

Antigenicidade é a capacidade de produzir antígenos. Os tumores benignos, por haver células bem diferenciadas, não apresentam a capacidade de produzir antígenos. Em tumores malignos, as células pouco diferenciadas podem apresentar tal capacidade e, portanto, permitir a identificação de alguns antígenos tumorais. Dessa forma, o estudo da imunologia das neoplasias é comumente utilizado no diagnóstico de alguns tipos de câncer (VENEGAS e FLECK, 1992; VIGNESWARAN et al., 2015).

Os tumores malignos se caracterizam por alto grau de invasividade e disseminação que resulta na produção das metástases, pelo crescimento neoplásico

secundário, à distância, sem continuidade com o foco primitivo (VENEGAS e FLECK, 1992; VIGNESWARAN et al., 2015).

## 2.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico dos tumores encefálicos ocorre por meio de exames de imagem, biópsia ou ressecção cirúrgica. A remoção limitada de fragmentos tumorais que contenham áreas de menor grau histológico devido a coleta ser realizada em regiões limitadas na biópsia, pode levar à classificação de uma área restrita do tumor a qual não corresponde ao verdadeiro grau contido em outras áreas do tumor e, impactar diretamente na classificação e prognóstico do paciente (REES et al., 1996; BRISSON; SANTOS, 2014).

Durante o diagnóstico por imagem com emprego de contraste, algumas doenças não neoplásicas, como processos inflamatórios e infecciosos do SNC podem se assemelhar às doenças neoplásicas por apresentar efeito expansivo, devido à compressão do tecido cerebral ou captação pelo meio de contraste (transporte do contraste pela irrigação sanguínea ao tecido cerebral).

Nesses casos, o contraste, utilizado na diferenciação entre tecidos normais e patológicos, pode não ser efetivo no diagnóstico diferencial das lesões neoplásicas. Além disso, lesões malignas de baixo grau histológico podem não apresentar captação pelo meio de contraste quando analisadas pelos métodos convencionais no diagnóstico por imagem (OMURO et al., 2006).

Enfim, apesar de nenhum método de diagnóstico ser 100% específico e sensível, os estudos têm demonstrado que as novas técnicas avançadas em RM, possuem potencial para auxiliar o diagnóstico pré-operatório de lesões benignas e malignas, e assim, evitar riscos de procedimentos invasivos por biópsias e ressecções cirúrgicas (BORJA et al., 2013).

## 2.5 TÉCNICAS AVANÇADAS EM RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A investigação diagnóstica dos tumores encefálicos por meio da RM se destaca em relação a outros métodos de imagens, como a tomografia computadorizada e medicina nuclear, devido ao alto contraste gerado entre os tecidos e capacidade em fornecer detalhes anatômico-morfológicos como tamanho,



contornos, quantidade de lesões, presença de edema, necrose e relação com estruturas adjacentes do tecido cerebral.

Entretanto, a RM como forma de diagnóstico apresenta sensibilidade e especificidade limitada para definir o tipo tumoral e o grau de malignidade. Isso ocorre pelas alterações fisiológicas e metabolismo celular anteceder as alterações morfológicas, não sendo identificadas habitualmente pelas técnicas de imagens convencionais empregadas na rotina clínica. Portanto, o estudo morfológico e funcional permite avaliar de forma mais completa a distribuição e atividade da doença oncológica (RIEMAN et al., 2002).

### 2.5.1 Uso do Contraste nos Exames de Ressonância Magnética

No início dos anos 80, após o desenvolvimento do gadolínio, contraste utilizado na administração endovenosa, foi possível demonstrar o realce ou captação dos tumores nos estudos de imagem por RM (OKSENDAL; HALS, 1993).

O gadolínio é uma solução injetável de uso exclusivamente destinada ao diagnóstico através de Imagem por RM. O gadolínio é composto estável, solúvel em água e não-tóxico. Em pacientes com função renal normal, a meia vida no plasma é em torno de 90 minutos (LEITE, 2007).

De acordo com a rotina diária adotada no serviço de radiologia onde ocorreu o presente estudo, para a realização dos exames com a utilização do meio de contraste, tem-se como norma, a solicitação da Taxa de Filtração Glomerular (TGF) nos pacientes acima de 70 anos, história de insuficiência renal ou diabetes, para que seja submetido ao exame de RM devido ao risco na incidência de fibrose nefrogênica sistêmica, por meio da injeção do gadolínio (THOMSEN, 2009; LEITE, 2007).

A avaliação da função renal é comumente obtida com base em resultados do *clearance* de creatinina (depuração plasmática de creatinina). A creatinina é um resíduo produzido com a fragmentação da creatina fosfato, importante para o trabalho muscular. Quando metabolizada, a creatina fosfato produz o resíduo creatinina, que deve ser filtrado nos rins e excretado na urina.

Aproximadamente 2% da creatina presente no corpo é convertida em creatinina todos os dias. Quando as funções dos rins não estão fisiologicamente

equilibradas, a taxa de filtração da creatinina é comprometida. Isso quer dizer que boa parte da creatinina produzida não será excretada na urina, permanecendo no sangue. Por isso, a dosagem é indicada para a medida da Taxa de Filtração Glomerular (TFG). Assim, o *clearance* de creatinina precoce mede o comprometimento renal. Quando o *clearance* está baixo, indica baixa TFG.

Nessas condições, é proibida a utilização do gadolínio em pacientes portadores de insuficiência renal com *clearance* de creatinina inferior a 30 mL/min, e demais indivíduos em hemodiálise, diálise peritoneal, receptores de transplante renal, pacientes com doença renal crônica e insuficiência renal aguda (KIRSZTAJN, 2007; LEVEY, 1999; COCKCROFT; GAULT, 1976).

Nos tumores malignos, a neoangiogênese determina a liberação de fatores angiogênicos que estimulam o aumento de capilares pré-existentes e a formação de novos vasos. Esse processo, determina aumento da permeabilidade microvascular pela quebra da BHE, e promove a proliferação tumoral demonstrado por realce nos tumores pelo gadolínio (PROVENZALE; MUKUNDAM; DEWHIRST, 2005).

No entanto, mesmo com os critérios sugeridos por Asari et al. (1994), utilizados para diferenciação dos gliomas de baixo e alto grau, tais como formação de cisto ou necrose, heterogeneidade e impregnação pelo contraste, a imagem por RM não tem correspondido corretamente à graduação de malignidade dos gliomas, segundo a OMS (CHA et al., 2006).

Nesse contexto, a avaliação dos tumores encefálicos, em conjunto com as técnicas avançadas em RM, representam ferramentas importantes para preencher essa lacuna no diagnóstico dos tumores encefálicos, e se destacam como método com potencial suficiente para fornecer informações anatômicas, funcionais e metabólicas, além de permitir estabelecer melhores estratégias terapêuticas com impacto favorável no prognóstico e sobrevida dos pacientes (BORJA et al., 2013).

Entre as novas técnicas, se destacam a Espectroscopia por Ressonância Magnética que identifica e avalia a bioquímica tumoral; a Imagem Ponderada em Perfusão que avalia a microvasculatura tumoral por análise do volume sanguíneo cerebral relativo; a Permeabilidade por RM, método mais recente e em pleno desenvolvimento que estima a integridade da BHE (UEMATSU; MAEDA, 2006).

### 2.5.2 Espectroscopia por Ressonância Magnética

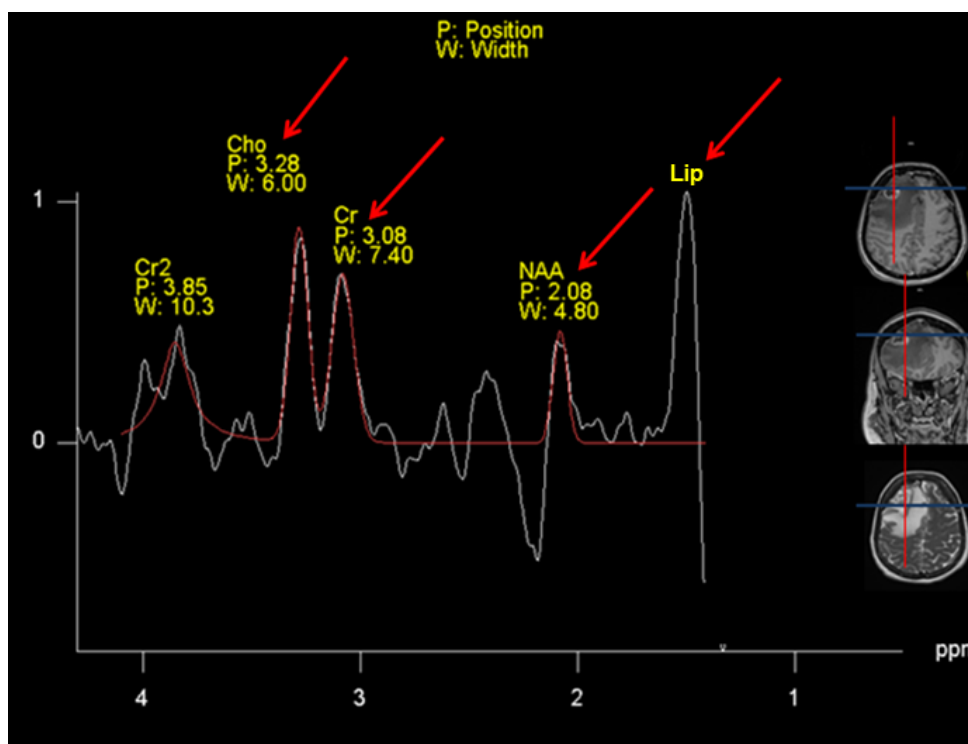
A espectroscopia por RM (ERM), é um método que avalia a distribuição e a concentração de metabólitos que normalmente são encontrados nos tecidos normais e em níveis aumentados ou diminuídos em tecidos tumorais. Entre os metabólitos, destacam-se a Colina (Cho), considerado um marcador na proliferação celular, a Creatina (Cr), marcador do metabolismo celular, e o N-acetil-aspartato (NAA), marcador neuronal, presente nos neurônios saudáveis. Portanto, têm sido utilizados para auxiliar o diagnóstico das lesões tumorais de baixo e alto grau (BRISSON; SANTOS, 2014).

Dessa forma, espera-se aumento na concentração de Cho e uma redução de NAA e Cr nos processos tumorais. A presença de pico de lipídio é outro indicador de necrose celular, que pode estar relacionado a tumor glial de alto grau ou metástase cerebral (SRINIVASAN et al., 2010).

É importante ressaltar, que esses metabólitos sofrem alterações nas concentrações de acordo com a região cerebral analisada, a idade do paciente e presença da lesão tumoral. Diferente dos outros métodos, ao invés de produzir imagens anatômicas, a ERM é apresentada em formas de gráficos para demonstrar os picos destes metabólitos em diferentes intensidades e níveis de concentração.

Na Figura 1, é possível observar o mapa de espectroscopia para analisar a concentração dos metabólitos no estudo do tecido cerebral. No gráfico é possível observar o aumento da Colina (Cho), redução de Creatina (Cr) e N-acetil-aspartato (NAA) com aumento no pico de lipídio (Lip), que caracteriza lesão tumoral maligna.

**Figura 1** – Mapa de espectroscopia por RM.



Fonte: Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

### 2.5.3 Perfusão pela Ressonância Magnética

A técnica de perfusão por RM, também conhecida como Imagem Ponderada em Perfusão (PWI), do inglês *Imaging Weighted Perfusion*, baseia-se na avaliação da neoangiogênese, formação de novos vasos associados a fluxo sanguíneo e permeabilidade capilar aumentados, que são condições essenciais para a proliferação das neoplasias malignas (COSTA et al., 2009).

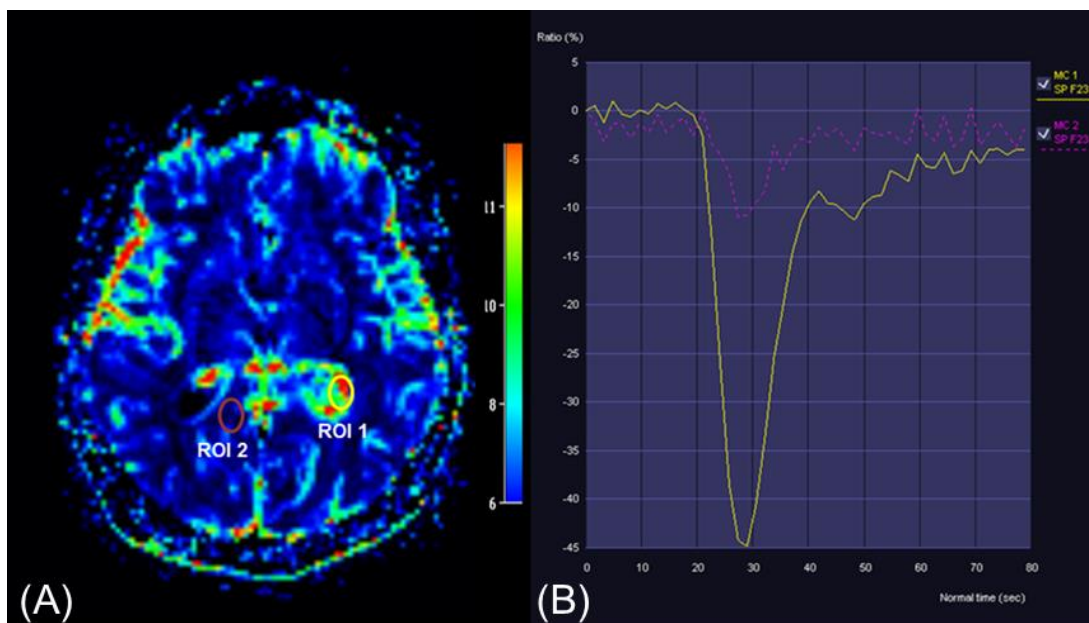
Esta técnica é empregada para determinar o volume sanguíneo cerebral relativo (rCBV), do inglês *Relative Cerebral Blood Volume* e a perfusão tecidual capilar. Baseia-se na aquisição dinâmica de imagens ponderadas em T2 Gradiente eco, com capacidade para avaliar a chegada, passagem e saída do contraste paramagnético, por meio da análise de mapas de cores (Figura 2A) e medidas obtidas por meio de curvas de intensidade de sinal em função do tempo (Figura 2B).

Na Figura 2, observa-se aumento no volume cerebral sanguíneo em função do tempo, quando comparamos as medidas da área tumoral (curva amarela) e tecido normal (curva vermelha).

O estudo das lesões tumorais no SNC, pode ocorrer em diferentes etapas, que incluem o diagnóstico, o estadiamento e, sobretudo, para avaliar a resposta ao

tratamento quando se utiliza drogas antiangiogênicas contra os tumores malignos (HARRY et al., 2010).

**Figura 2** – Mapa (A) e Gráfico de perfusão (B) por RM.



**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

A barra de cores, em destaque no mapa de perfusão (figura 2A), corresponde à escala que indica a concentração do fluxo sanguíneo. As áreas em verde e vermelho, em destaque na região de interesse (ROI), do inglês *region of interest*, representam na ROI 1 (amarela), aumento do fluxo sanguíneo, enquanto as áreas em tons de azul na ROI 2 (vermelha) indicam a diminuição do fluxo sanguíneo.

#### 2.5.4 Permeabilidade-RM

A permeabilidade-RM é uma modalidade no diagnóstico por imagem que quantifica a quebra da BHE. O aumento da permeabilidade microvascular ocorre pela neoangiogênese nos tumores malignos, que liberam de fatores angiogênicos e estimulam o aumento de capilares pré-existentes e a formação de novos vasos (PROVENZALE; MUKUNDAM; DEWHIRST, 2005).

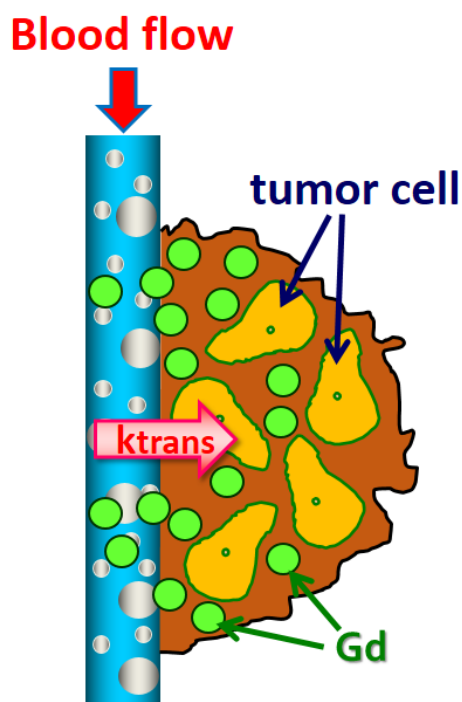
O método se destaca pela sensibilidade em monitorar a saída do contraste paramagnético (gadolínio) do compartimento intravascular para o espaço extravascular durante as primeiras passagens do contraste para o tecido cerebral.

Na Figura 3, o valor de  $K^{\text{trans}}$  refere-se à constante de transferência de volume do contraste paramagnético do leito vascular tumoral (compartimento do

plasma) para a área intersticial do tumor (compartimento extravascular) (UEMATSU; MAEDA, 2006).

A principal motivação biológica dessa técnica, consiste em avaliar a fisiologia da neovascularização tumoral, pela análise da permeabilidade microvascular e a fração do volume sanguíneo para o interstício tumoral.

**Figura 3** - Permeabilidade microvascular.



Blood flow: Fluxo sanguíneo; tumor cell: célula tumoral;  $K^{trans}$ : coeficiente de transferência de volume.  
**Fonte:** Disponível em: <<http://www.twan-biotech.com/products/mistar/what-is-dce-mri-about>>. Acesso em: 12 fev. 2016.

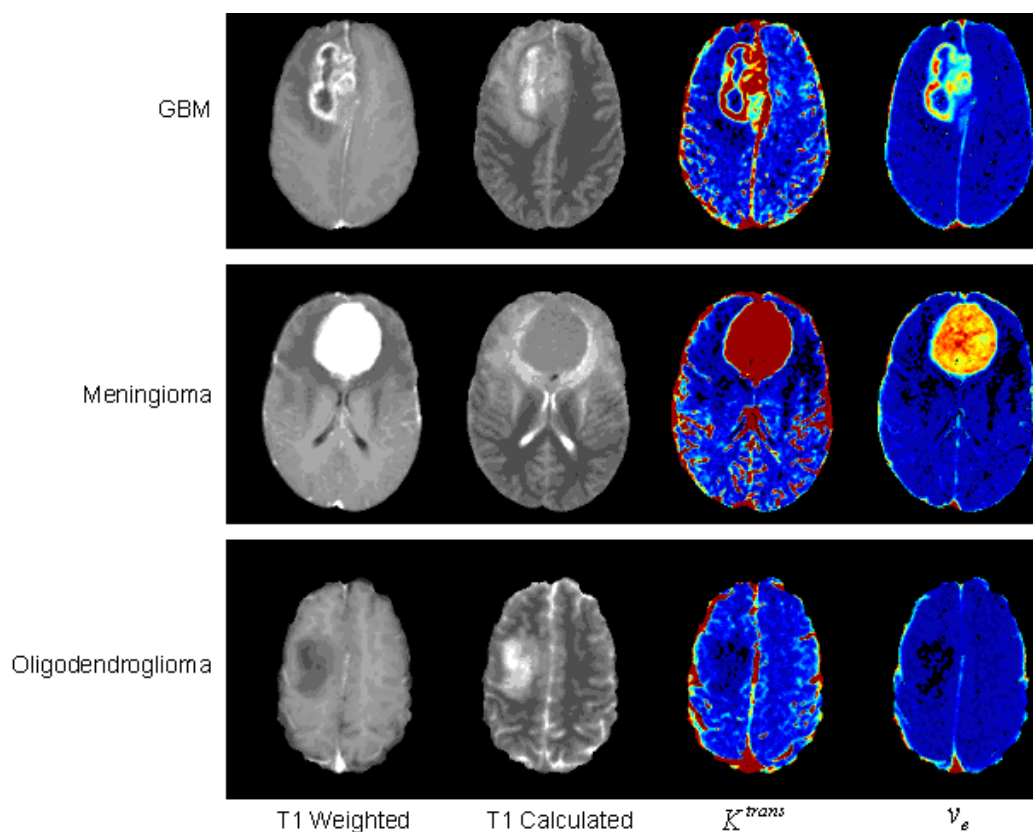
A permeabilidade-RM é realizada por meio da adaptação da sequência ponderada em T1 Gradiente eco, que permite identificar o brilho do contraste pela aquisição contínua de imagens antes, durante e após a administração do contraste paramagnético (UEMATSU; MAEDA, 2006).

A velocidade (cinética) do contraste pode ser modelada em parâmetros relevantes, extraídos em condições fisiológicas durante a aquisição dinâmica das imagens. Entre os parâmetros mensurados na permeabilidade-RM, a mais utilizada é  $K^{trans}$ . A fração de volume no espaço extravascular extracelular ( $V_e$ ) e a constante da área de superfície de permeabilidade ( $K_{ps}$ ) são outras medidas que podem ser mensuradas, mas dependem da disponibilidade no software do equipamento de RM (ZANG et al., 2012).

A técnica tem duração aproximada de 4 minutos. Para calcular o volume de contraste administrado emprega-se a relação de 0,1 ml/Kg. A permeabilidade-RM utiliza aquisição dinâmica e permite avaliar qualitativamente e quantitativamente, por meio de mapas coloridos, valores absolutos e gráficos na forma de curva da concentração pelo tempo na impregnação do meio de contraste (UEMATSU; MAEDA, 2006).

A Figura 4 representa imagens obtidas por meio da permeabilidade-RM em três diferentes tipos de tumor intracraniano. As imagens mostradas são da esquerda para a direita, pós-contraste em T1, mapa de T1,  $K^{trans}$  e  $V_e$ .

**Figura 4** - Mapas de permeabilidade-RM.



GBM: Glioblastoma; T1 Weighted: Imagem ponderada em T1; T1 Calculated: Mapa T1;  $K^{trans}$ : Coeficiente de transferência de volume;  $V_e$ : fração de volume do espaço extravascular extracelular.

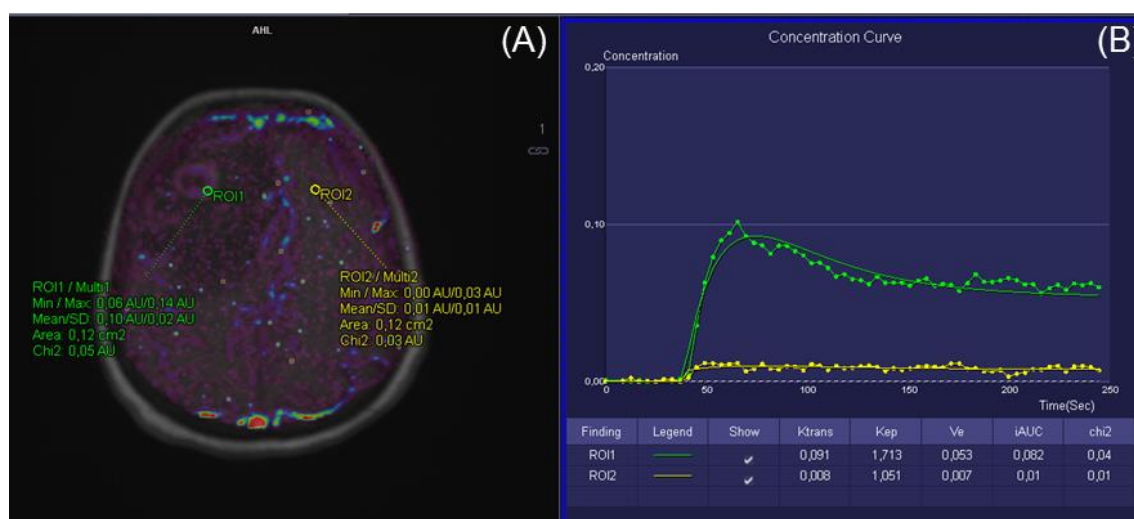
**Fonte:** Disponível em: <<http://www.sbirc.ed.ac.uk/research/techniques/permeability.html>>. Acesso em: 12 fev. 2016.

A imagem ponderada em T1 é uma aquisição clínica padrão, utilizada para avaliar o sinal (brilho) do contraste nos tecidos. O mapa absoluto T1 dá uma indicação quantitativa do conteúdo de água do tecido e é útil para avaliar edema.

O parâmetro  $K^{\text{trans}}$  indica a permeabilidade endotelial e  $V_e$  mostra a fracção de volume no interstício tumoral, ambos fornecem uma indicação de sangue-cérebro a integridade da barreira, o que é claramente mais comprometida nos tumores agressivos de alto grau indicada pela cor vermelha.

Na avaliação tumoral pela permeabilidade-RM é possível evidenciar, por meio da análise quantitativa, a alteração gradual nos valores de  $K^{\text{trans}}$  medidos na área tumoral quando comparados com a medida realizada na área normal do parênquima cerebral. Destaca-se a diferença na relação dos valores nas áreas da ROI 1 verde ( $K^{\text{trans}}=0,091$ ) e ROI 2 amarela ( $K^{\text{trans}}=0,008$ ). Esse aumento na relação de  $K^{\text{trans}}$  corresponde ao aumento da permeabilidade microvascular na avaliação da região tumoral comparada ao tecido normal no mapa de  $K^{\text{trans}}$  (Figura 5A).

**Figura 5** - Análise quantitativa da permeabilidade-RM.



Diferença de concentração das curvas na área tumoral na ROI verde ( $K^{\text{trans}}=0,091$ ) em comparação com a área do tecido normal na ROI amarelo ( $K^{\text{trans}}=0,008$ ).

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

Observa-se o intenso realce na relação da curva de concentração em função do tempo na ROI 1 (curva verde), que apresenta pequena queda e manutenção na linearidade da curva, compatível com aumento da permeabilidade vascular pela quebra da BHE, característica nos tumores malignos, enquanto na ROI 2 (curva amarela), a relação da concentração na curva mostra-se pouca alterada durante o mapeamento dinâmico pela passagem do meio de contraste, o que caracteriza e evidencia padrão de tecido normal (Figura 5A e 5B).



Dessa forma, as técnicas avançadas em RM, representam importantes ferramentas por fornecerem informações funcionais e metabólicas dos gliomas, e permitir estabelecer melhores decisões terapêuticas e prognósticos.

Com isso, foram apresentadas técnicas avançadas em RM na investigação diagnóstica dos tumores encefálicos.

## 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

### 3.1 NATUREZA DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional analítico de coorte, de caráter prospectivo. O estudo de coorte se refere a um grupo de pessoas que tem alguma característica em comum, e portanto, constitui amostra homogênea a ser acompanhada em um intervalo de tempo, para se observar e analisar possíveis intercorrências que venham a ocorrer (GIL, 2002). O levantamento de dados ocorreu no período de maio a dezembro de 2016.

### 3.2 LOCAL DO ESTUDO

A coleta de dados foi realizada na *Clínica Med Medicina Diagnóstica*, localizada a Rua Bernardino de Campos, 1426, Ribeirão Preto-SP. O departamento de radiologia, anexo ao Hospital São Lucas, permitiu aos pacientes, realizar os exames de Ressonância Magnética, contando com suporte hospitalar que garantiu a segurança na realização dos exames contrastados. A autorização da clínica para coleta dos dados encontra-se no Anexo I .

### 3.3 POPULAÇÃO

A população desse estudo compreendeu pacientes de todas as idades, de ambos os sexos, com indicação clínica de glioma descrita no pedido médico, aos quais foram solicitados pela equipe de neurocirurgia a avaliação pela RM.

No período de maio a dezembro de 2016, um total de quatro pacientes apresentaram no pedido médico a indicação clínica de glioma. Todos estes pacientes, encaminhados a partir de consultórios médicos e pronto atendimentos, foram considerados como população deste estudo.

### 3.3.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes de todas as idades, de ambos os sexos, que tiveram indicação clínica de glioma, aos quais solicitados o exame de imagem por RM para avaliação do encéfalo. Tais paciente não poderiam ter tido intervenção cirúrgica contra o tumor, e deveriam estar sem qualquer tratamento farmacológico prévio.

Para garantir a segurança no levantamento dos dados foi seguido o protocolo padrão da clínica *Med Medicina Diagnóstica*, em que apenas pacientes de função renal normal tiveram indicação para realizar o exame com contraste.

### 3.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes que não concordaram em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice I), também aqueles que apresentaram hipofunção renal identificada por meio do *clearance* de creatinina ou incluídos nas condições para proibição do uso do gadolínio como descritas acima, e ainda com base nas contraindicações absolutas ao exame de RM.

## 3.4 COLETA DE DADOS

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Ribeirão Preto-UNAERP para análise, conforme carta de encaminhamento (Apêndice II). A abordagem aos pacientes foi realizada após a aprovação nesse órgão no dia 02 de maio de 2016, sob protocolo nº 1.525.636 (Anexo IV).

A abordagem aos pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão supra-descritos (item 3.3.1) foi realizada por equipe multiprofissional após preparação e espera para a realização do exame de RM no Setor de Radiologia da Clínica *Med Medicina Diagnóstica*. Considerando minimizar erro sistemático, houve cuidado técnico em treinar todos os profissionais que integraram a equipe técnica da clínica (locus do presente estudo) que abordaram os pacientes no momento da

amostragem para que não ocorresse erro de concordância interprofissionais (concordância do tipo Kappa) (LANDIS; KOCH, 1977).

No momento prévio ao exame, os pacientes foram informados, em linguagem clara e acessível, sobre os objetivos da pesquisa, o caráter voluntário da mesma e as questões éticas envolvidas, inclusive o sigilo e a possibilidade de desistência da participação a qualquer momento. Em seguida, mediante ciência e assinatura do TLCE (Apêndice I), ocorreu o início da coleta dos dados por meio do exame de RM.

A abordagem aos sujeitos, e amostras que foram coletadas para desenvolvimento do projeto estava pautada nas normas contidas na Resolução 466/12, do Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA, 2012).

#### 3.4.1 Instrumentos de Coleta de Dados

Foram utilizados os formulários (Anexo II e III) preenchidos pelo próprio paciente, contemplando questões pertinentes aos requisitos para garantir a segurança na realização dos exames por RM.

As imagens foram adquiridas por meio do equipamento de Ressonância Magnética Siemens 1.5 Tesla, modelo Magnetom Aera XQ® 48 canais, versão de software D13. O equipamento foi fabricado em 2014, na cidade de Erlangen no estado da Baviera, Alemanha e segue todas as especificações de segurança de acordo com a Resolução da Anvisa RDC nº 185 de 22 de Outubro de 2001 ([http://www.anvisa.gov.br/anvisa/legis/resol/2001/185\\_01rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/anvisa/legis/resol/2001/185_01rdc.htm)). Os dados foram coletados de segunda a sábado, em horário comercial e entregues aos pesquisadores posteriormente, no período de maio a dezembro de 2016.

### 3.5 ANÁLISES DE DADOS

A descrição dos dados foi desenvolvida com base no formulário (Anexo II e III) e a partir das imagens obtidas no equipamento de Ressonância Magnética. As imagens foram transferidas e processadas em uma estação de trabalho (Workstation) *Syngovia server* versão de *software* VB10.

Os resultados obtidos foram compilados e agrupados de acordo com o sistema de classificação de tumores do SNC, disponibilizado pela OMS. Os casos foram relatados evidenciando as características dos quadros clínicos dos pacientes, bem como, as informações obtidas com os exames de imagens.

### 3.6 CRITÉRIOS DE SUSPENSÃO OU ENCERRAMENTO DA PESQUISA

Os critérios para suspender ou encerrar as pesquisas foram de ordem técnica e/ou possibilidade de haver recusas em participar do estudo. Caso não houvesse anuência por parte da população-alvo em participar das entrevistas individuais e/ou atividades outras que inviabilizem a constituição de amostra estatisticamente viável (elevado erro amostral), posição que foi prontamente respeitada, o projeto seria reavaliado por parte dos pesquisadores responsáveis, para rediscutir o delineamento, suspendê-lo ou mesmo encerrá-lo.

Ressalta-se, ainda, que o pesquisador responsável teve autonomia e dever em suspender a pesquisa imediatamente se percebesse algum risco ou dano à saúde do sujeito participante da pesquisa, conseqüente à mesma, não previsto no termo de consentimento. Qualquer fato que tivesse ocorrido, neste sentido, seria comunicado imediatamente ao CEP - UNAERP ou órgãos superiores.

### 3.7 ASPECTOS ÉTICOS E LEGAIS DA PESQUISA

As exposições aos campos eletromagnéticos induzidos pelos aparelhos de RM, estiveram dentro dos limites recomendados pelas autoridades de vigilância sanitária, como exemplo da *U.S. Food and Drug Administration – FDA (UNITED STATES, 2016)*, e respeitou-se as normas de segurança em RM (*MAGNETIC RESONANCE SAFETY TESTING SERVICES, 2014*).

Não há evidências científicas sobre efeitos nocivos aos sistemas biológicos dos campos magnéticos estáticos na prática clínica quando a técnica e os equipamentos estão sendo usados adequadamente. A maioria das lesões relacionadas à RM descritas na literatura decorreu do aparente descumprimento de princípios de segurança ou do uso de informações impróprias ou desatualizadas, principalmente no que diz respeito aos diversos tipos de implantes metálicos e

demais aparelhos médicos implantáveis (MAGNETIC RESONANCE SAFETY TESTING SERVICES, 2014).

Desta forma, foi necessário um minucioso rastreamento a respeito da presença destes aparatos, sendo obrigatório o respeito às recomendações e normas de segurança durante o preenchimento do termo de consentimento, ciência e responsabilidade ao exame de RM.

Seguimos as relações de contraindicação absoluta ao exame de RM:

- Bombas de infusão (inclusive implantáveis);
- Clamp carotídeo do tipo Poppen-Blaylock;
- Clipes de aneurisma cerebral ferromagnéticos;
- Desfibrilador implantável;
- Fios guias intravasculares;
- Fios metálicos de localização pré-cirúrgica;
- Fixadores ortopédicos externos metálicos não-removíveis;
- Marcapasso (cardíaco e outros);
- Monitor de PIC (pressão intracraniana);
- Neuro-estimuladores e moduladores (espinhais/medulares, intestinais, vesicais e outros);
- Prótese coclear metálica, implantes otológicos e aparelhos auditivos não removíveis;
- Próteses internas ortopédicas em pacientes anestesiados.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados encontrados neste estudo.

### 4.1 GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA

Deacordo com Louis et al. (2016), são exemplos de tumores gliais de baixo grau o Astrocitoma pilocítico (grau I), o Astrocitoma difuso (grau II), o Astrocitoma anaplásico (grau III) e o Astrocitoma grau IV, denominado de Glioblastoma (GBM).

Durante o período da pesquisa foram obtidos 4 casos clínicos, por meio de biópsias, os quais foram classificados de acordo com o grau histológico, como descrito nos resultados.

### 4.2 CASO CLÍNICO CLASSIFICADO COMO GRAU II

Paciente do gênero masculino, 39 anos, encaminhado ao serviço de radiologia com indicação clínica para pesquisa de tumor glial pela RM, utilizando as técnicas avançadas de espectroscopia, perfusão e permeabilidade-RM.

Apresentava quadro clínico de crise convulsiva, com primeiro episódio em junho de 2015. Avaliado inicialmente por neurologista que indicou uso de carbamazepina e solicitou exame de tomografia computadorizada, o que não foi realizada pelo paciente. Após um ano, o mesmo retornou ao neurologista, e foi solicitada nova tomografia.

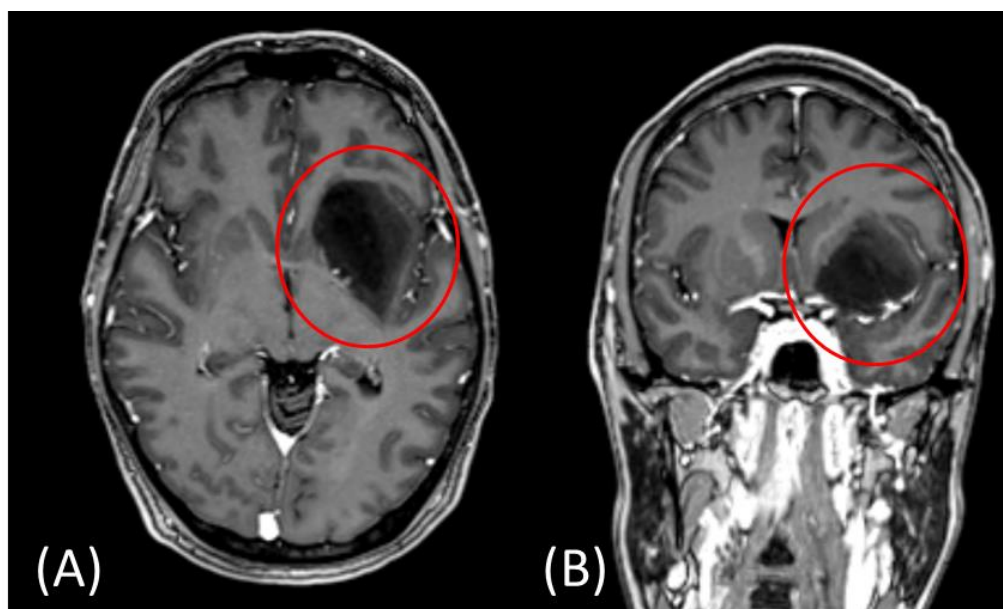
O exame foi realizado e evidenciou lesão expansiva. O estudo foi complementado por RM com utilização das técnicas avançadas de espectroscopia, perfusão, permeabilidade-RM e indicação de cirurgia.

No relatório do exame de RM, detectou-se formação expansiva na região dos núcleos da base, cápsula externa e ínsula à esquerda, envolvendo as regiões fronto-basal e temporal adjacente, medindo cerca de 4,0 x 6,2 x 4,8 cm sem realce significativo após a administração endovenosa do contraste paramagnético.

Na avaliação da sequência ponderada em T1, para obter o brilho do contraste (branco) nos tecidos e vasos do encéfalo, observou-se como evidenciada na Figura

6, a ausência de realce significativo do contraste paramagnético na lesão tumoral nas imagens axial (A) e coronal (B).

**Figura 6** – Imagens axial (A) e coronal (B) pós contraste para avaliação do realce tumoral



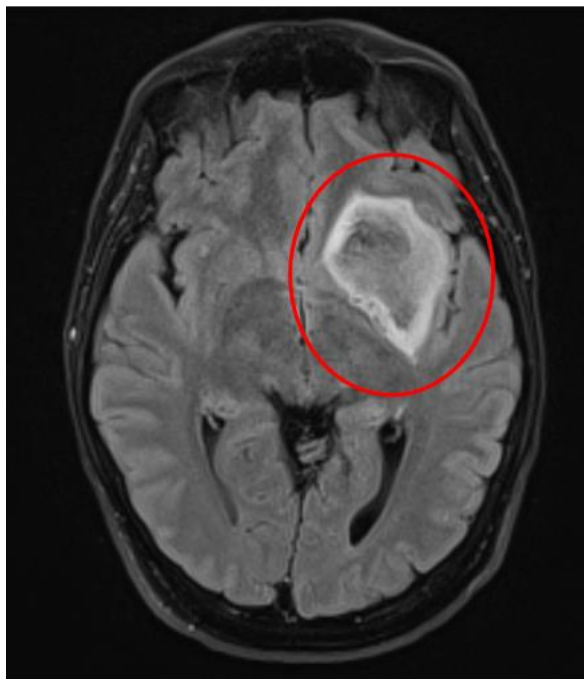
Imagens ponderada em T1, permite observar que não houve realce de contraste na lesão tumoral.

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

A sequência ponderada em T2, pelo método da RM, foi utilizada para identificar alterações patológicas no tecido cerebral pelas diferenças na intensidade de sinal (brilho) na imagem. Neste caso, a lesão em destaque na Figura 7, caracterizou-se pela diminuição da intensidade de sinal (escura) no centro da lesão, e aumento de sinal (brilho) na periferia, que corresponde à alteração patológica compatível com formação tumoral.



**Figura 7** – Sequência ponderada em T2.

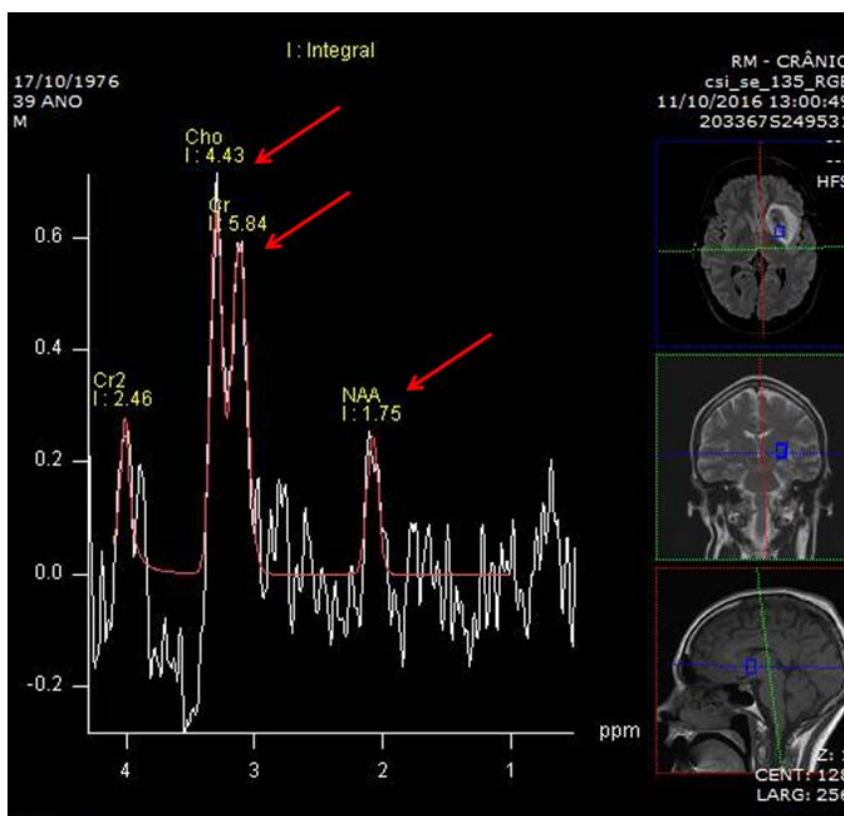


Área de baixo sinal no centro da lesão (escuro) e alto sinal (branco) na periferia da lesão indica a presença de formação expansiva cerebral.

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

Na avaliação pela técnica de espectroscopia de prótons por RM, observou-se pelo método, aumento no pico de concentração da Colina (Cho), com redução na concentração do N-acetilaspártato (NAA), em destaque na Figura 8.

**Figura 8** – Espectroscopia de prótons por RM.



Mapa de espectroscopia demonstra a diferença entre os picos de concentração da Colina e Creatina, que apresenta importante redução no pico de concentração do N-acetilaspártato.

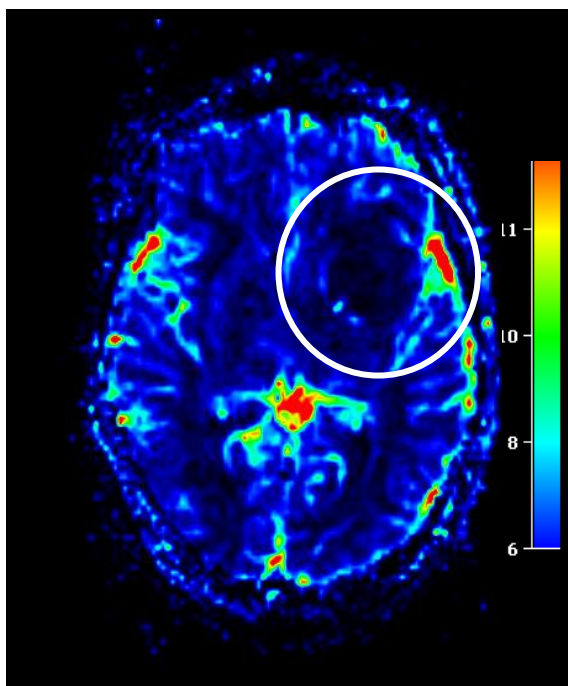
**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

A diferença entre os metabólitos, demonstrada pelas setas destacadas em vermelho, indicou pela variação no mapa, a presença de replicação ou proliferação celular na região tumoral e inviabilidade neuronal (Figura 8).

O resultado do exame pela técnica de perfusão por RM, método que avalia a microvasculatura tumoral, por meio da avaliação dinâmica da passagem do contraste paramagnético na região tumoral, não evidenciou aumento no volume sanguíneo cerebral. A análise sugere que a lesão não possui sinais de aumento na proliferação vascular, típico nos casos de baixa angiogênese tumoral, devido ao baixo fluxo sanguíneo, observado na Figura 9.

A escala de cores indica a concentração do fluxo sanguíneo. As áreas em vermelho representam aumento do fluxo sanguíneo, enquanto as áreas em azul no mapa de perfusão, representam a diminuição do fluxo sanguíneo. Dessa forma, a área do tumor circundada em branco, na região tumoral, não evidenciou aumento do fluxo sanguíneo pela maior concentração de tons em azul destacado no mapa de perfusão (Figura 9).

**Figura 9** – Mapa de perfusão para avaliação do volume sanguíneo cerebral, em destaque as regiões em vermelho com aumento do fluxo sanguíneo e, em azul, com redução do fluxo sanguíneo.



Área circundada em branco na região tumoral, evidencia baixo volume sanguíneo cerebral pela maior concentração de tons de cores em azul escuro observados no mapa.

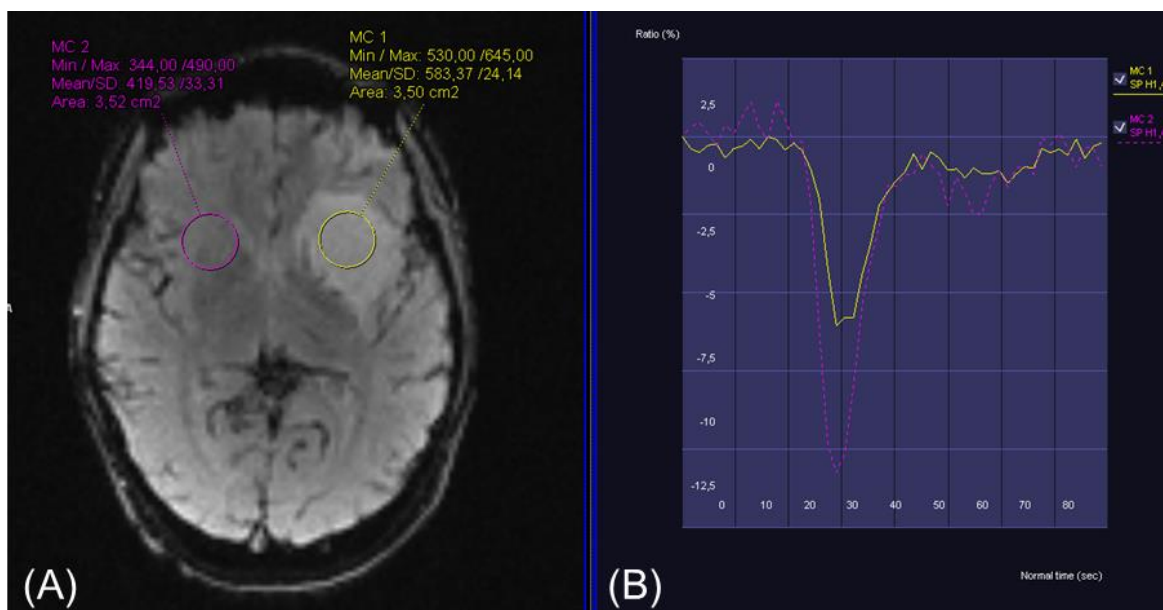
**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

A Figura 10B, apresenta o gráfico processado pela técnica de perfusão por RM, que pela relação da área sobre a curva destacada no gráfico, e dessa forma, fornece o volume sanguíneo cerebral relativo (rCBV).

Nesse caso, o estudo de perfusão por RM foi realizado, para analisar o volume sanguíneo cerebral relativo nas áreas circundadas no tecido cerebral normal (ROI amarela) e área tumoral (ROI vermelho), em destaque na Figura 10A.

A análise demonstrou não ter ocorrido aumento do volume sanguíneo cerebral relativo na medida da região tumoral (curva amarela), quando comparado a medida contralateral no tecido cerebral normal (curva vermelha) (Figura 10B). Nos tumores gliais de baixo grau, a baixa neovascularização tumoral, indica permeabilidade inalterada e define a falta de aumento no volume sanguíneo cerebral (COSTA et al., 2009).

**Figura 10** – Imagem (A) e Gráfico (B) do volume sanguíneo cerebral relativo (rCBV).



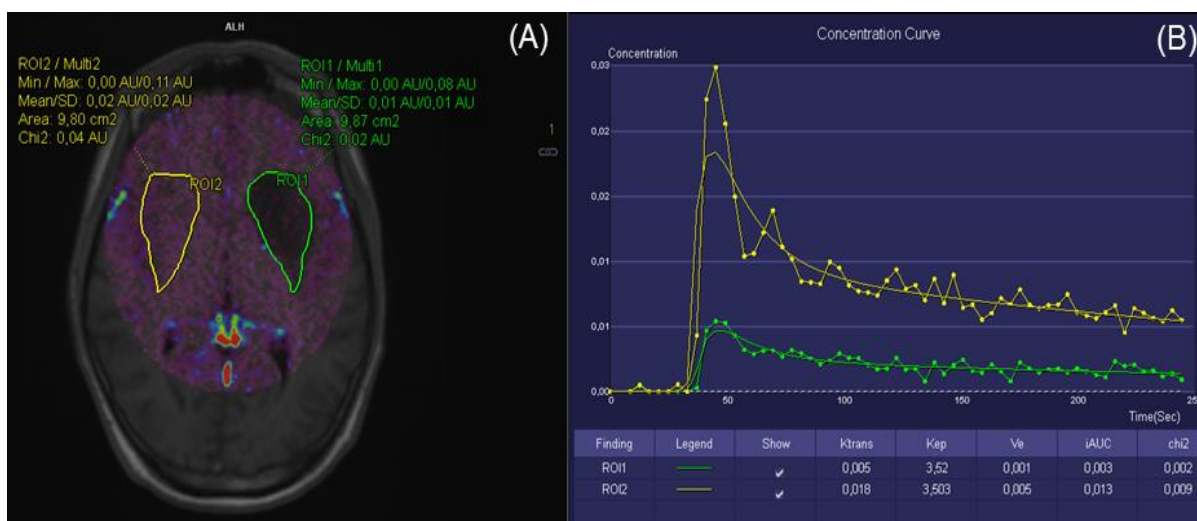
Análise do volume cerebral sanguíneo em função do tempo na área tumoral (ROI amarela) comparado a medida na área do tecido normal (ROI vermelha).

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

A avaliação da permeabilidade microvascular pela RM, permitiu evidenciar pelo mapa (A) e gráfico de  $K^{\text{trans}}$  (B), que não houve quebra da BHE, pela menor concentração identificada curva verde que corresponde à análise da região tumoral, em destaque na Figura 11B.

O parâmetro cinético  $K^{\text{trans}}$ , que analisa a permeabilidade microvascular, e permite quantificar a integridade da BHE, nesse estudo, observado na Figura 11B, demonstrou que houve menor concentração na medida da área tumoral na ROI 1 verde ( $K^{\text{trans}}=0,005$ ) em comparação com a medida do tecido normal na ROI 2 vermelho ( $K^{\text{trans}}=0,018$ ). Dessa forma, podemos observar que nos gliomas de baixo grau, a neovascularização não é significativa pela menor resistência vascular que não promove aumento da pressão intravascular e reflete num menor valor de  $K^{\text{trans}}$  (LI et al., 2015).

**Figura 11** – Mapa (A) e Gráfico de  $K^{trans}$  (B) para avaliação da permeabilidade microvascular.



Varição na concentração das curvas em destaque no gráfico, de acordo com as medidas do tecido normal na ROI 2 amarelo ( $K^{trans}=0,018$ ) e tecido tumoral na ROI 1 verde ( $K^{trans}=0,005$ ).

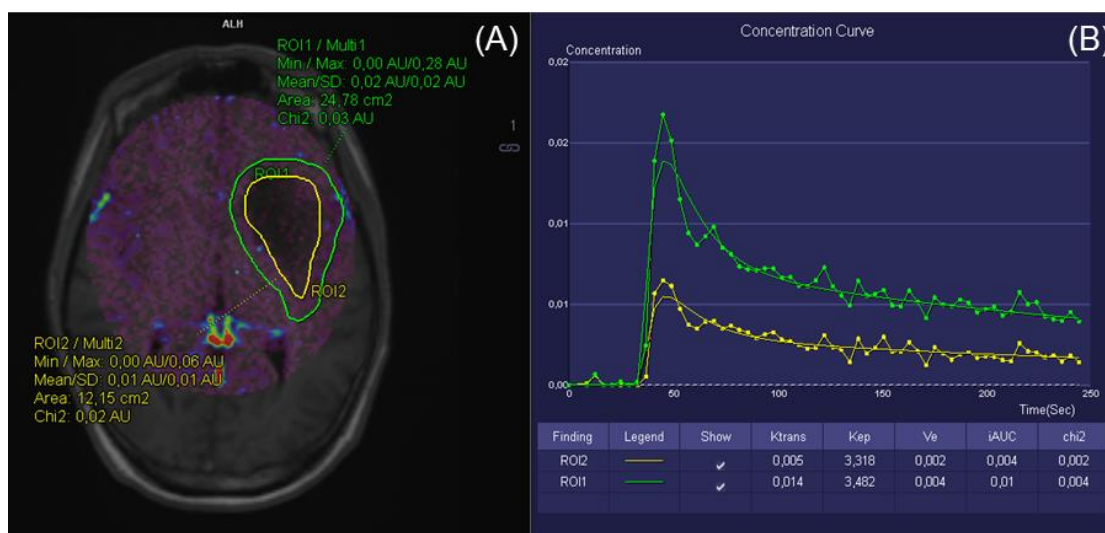
**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

Importante destacar a influência no tamanho da ROI para avaliação tumoral na análise dos dados resultantes da técnica de permeabilidade-RM. Neste caso, observou-se que existe uma variação nas curvas de  $K^{trans}$ , quando utilizamos medidas de diferentes tamanhos na região tumoral, em destaque na Figura 12A.

Ao realizar a medida de área menor em destaque na ROI 2 amarelo, em comparação com a medida de área menor indicada na ROI 1 verde (área tumoral), que incluiu toda lesão para análise da permeabilidade microvascular, observa-se a diferença na concentração das curvas verde e amarela (Figura 12B).

Essa diferença de redução na concentração das curvas indicou maior valor na área de medida da ROI 1 verde ( $K^{trans}=0,014$ ), que inclui toda lesão, em comparação com a área de medida da ROI 2 amarelo ( $K^{trans}=0,005$ ), que não incluiu toda lesão tumoral, para análise da permeabilidade microvascular pela RM (Figura 12B).

**Figura 12** – Variação no tamanho da ROI para análise da permeabilidade microvascular.



Diferença no valor de Ktrans, em destaque a medida na ROI verde ( $K^{\text{trans}}=0,014$ ) comparada a medida na ROI amarelo ( $K^{\text{trans}}=0,005$ ) para avaliação da permeabilidade microvascular por RM.

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

Na biópsia da lesão tumoral foram coletados vários fragmentos de tecido pardo-claro e macio, medindo em conjunto cerca de 2,5 x 2,50 x 0,4 cm.

No exame microscópico foram avaliados cortes histológicos da neoplasia de linhagem glial formada por proliferação difusa de células fusiformes com leve pleomorfismo nuclear. Notou-se fundo fibular sem sinais de necrose com produção de múltiplos espaços microcísticos e vascularização capilar típica não proliferada. A conclusão da biópsia foi Astrocitoma difuso grau II, segundo a OMS (2106), em região de ínsula esquerda.

Com base nos achados histológicos evidenciados por resultados da biópsia, confirmam que a lesão apresenta vascularização capilar típica, mas não proliferada, e com base na ausência de realce do contraste paramagnético, demonstrados na sequência ponderada em T1 (Figura 6), é possível traçar o diagnóstico dos tumores gliais de baixo grau.

No estudo de perfusão por RM é possível observar que não houve aumento do fluxo sanguíneo, ao comparar a análise dos mapas de perfusão e volume sanguíneo cerebral relativo entre as medidas das áreas do tumor e tecido normal, que identificou não haver aumento do volume sanguíneo, e caracterizar que a lesão não apresentou proliferação capilar (Figura 9 e 10B).

A espectroscopia de prótons por RM (Figura 8) evidenciou o aumento no pico de concentração da Colina, metabólito presente na membrana celular, comparado

ao pico de concentração da Creatina, devido à proliferação celular. Em conjunto com a redução no pico de concentração do N-acetilaspártato sugere tumor glial.

A permeabilidade-RM permite observar que os gliomas de baixo grau acarretam pequena quebra de BHE, demonstrada pelo menor valor de  $K^{trans}$ , quando comparados às curvas de concentração nas áreas do tumor e tecido cerebral normal (Figura 11B). Em destaque, caracteriza-se vascularização não pleomórfica, sem proliferação vascular atípica, confirmada pela pesquisa de anticorpos no resultado da imuno-histoquímica do fragmento tumoral.

Portanto, a análise por meio das técnicas avançadas em RM, principalmente a permeabilidade-RM, permite propor que a utilização desses métodos tem papel importante na graduação histológica pelos achados de imagem evidenciados, pois fornecem dados e parâmetros complementares para o diagnóstico não invasivo dos tumores gliais de baixo grau.

#### 4.3 CASO CLÍNICO CLASSIFICADO COMO GRAU IV – PACIENTE 1

Paciente do gênero feminino, 67 anos, encaminhado ao serviço de radiologia com indicação clínica para pesquisa de tumor glial por RM, por meio das técnicas avançadas de espectroscopia, perfusão e permeabilidade-RM.

Apresentava quadro clínico de afasia transitória em maio de 2016. Foi submetida ao exame de RM que evidenciou lesão expansiva e indicação de cirurgia.

No relatório do exame de RM detectou-se lesão expansiva nodular localizada no giro frontal inferior esquerdo, em topografia córtico-subcortical, associado a área de edema vasogênico do parênquima cerebral adjacente, medindo cerca de 1,1 cm de diâmetro.

Essa lesão apresentou predominantemente alto sinal (brilho) na sequência ponderada em T2, em destaque na Figura 13. A sequência ponderada em T2, pelo método da RM, é utilizada para identificar alterações patológicas nos tecidos avaliados, pelas diferenças na intensidade de sinal (brilho) nas imagens.



**Figura 13** – Sequência ponderada em T2.

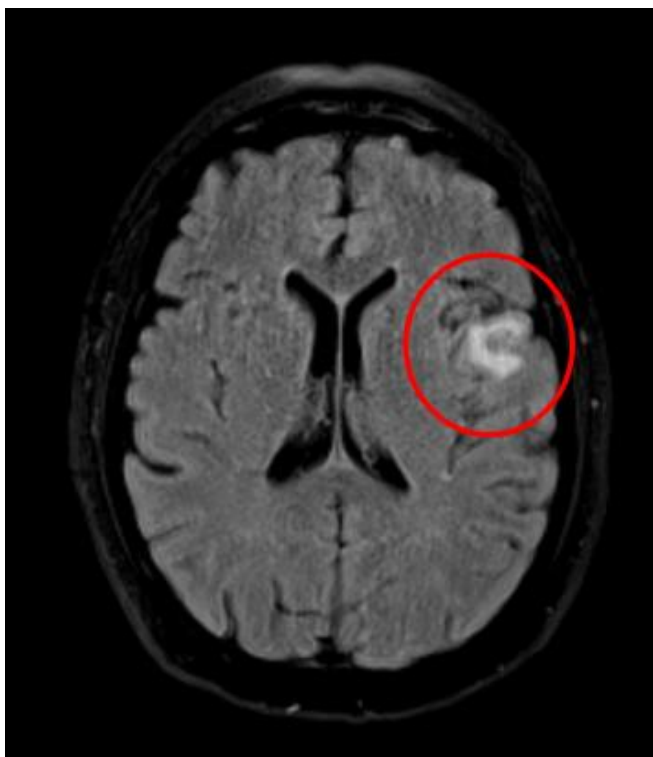


Imagem ponderada em T2, evidencia área com alto sinal (branco) na região tumoral.

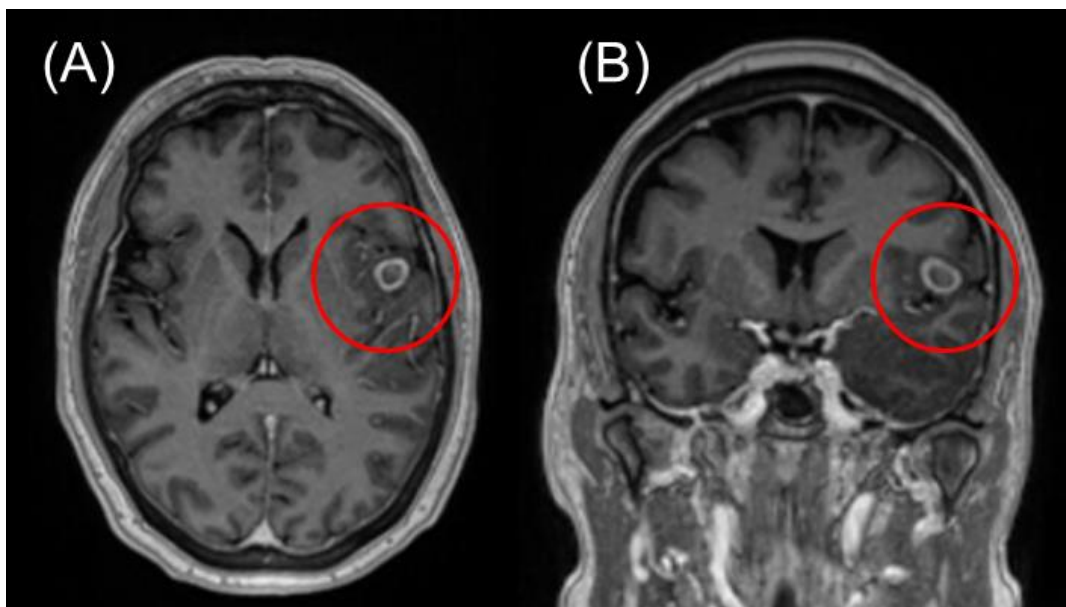
**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

Avaliação da sequência ponderada em T1, demonstrou a presença de realce anelar na lesão localizada no giro frontal inferior, após a administração do contraste paramagnético (Figura 14).

Essa característica de realce observada na imagem ponderada em T1 (Figura 14), pela indicação de tumor glial, pode corresponder à proliferação vascular, e indicar aumento da perfusão sanguínea na região tumoral observado nas imagens axial (A) e coronal (B).



**Figura 14** – Imagens axial (A) e coronal (B) T1 pós contraste para avaliação do realce tumoral

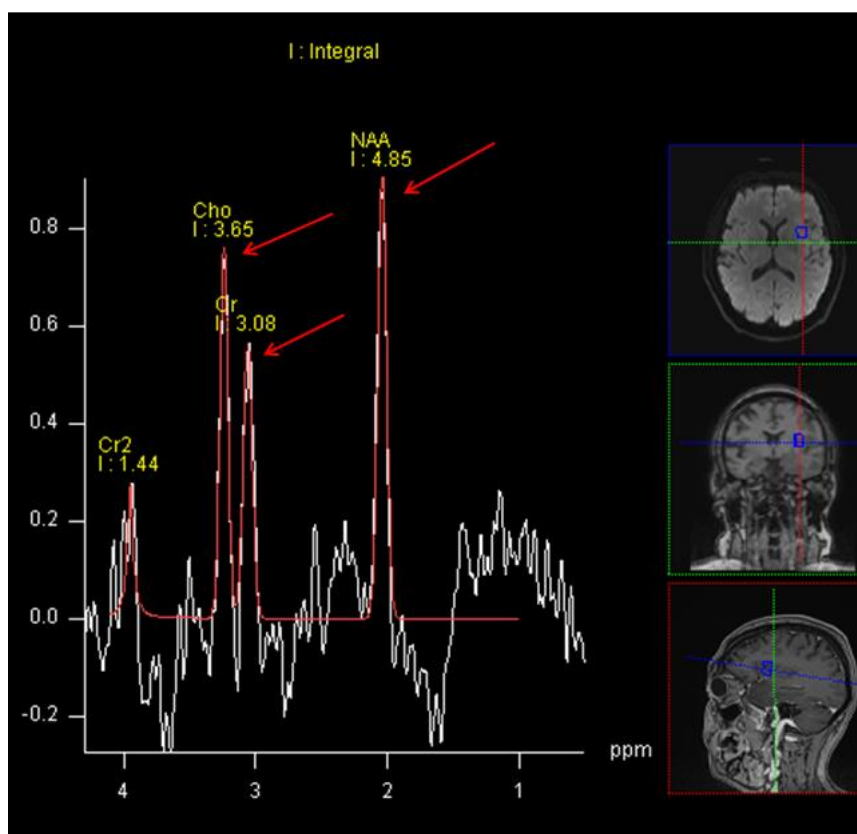


Imagens ponderadas em T1 pós contraste permite observar realce de contraste na lesão tumoral.  
**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

A análise da região tumoral resultante da técnica de espectroscopia de prótons por RM evidenciou aumento no pico de concentração da Colina em relação a Creatina. Importante destacar, que o método evidenciou não haver redução significativa no pico de concentração do N-acetilaspartato.

Essa diferença entre os metabólitos, indicadas nas setas da Figura 15, caracteriza a presença de replicação ou proliferação celular na região tumoral (BRISSEON; SANTOS, 2014).

**Figura 15** – Espectroscopia de prótons por RM.

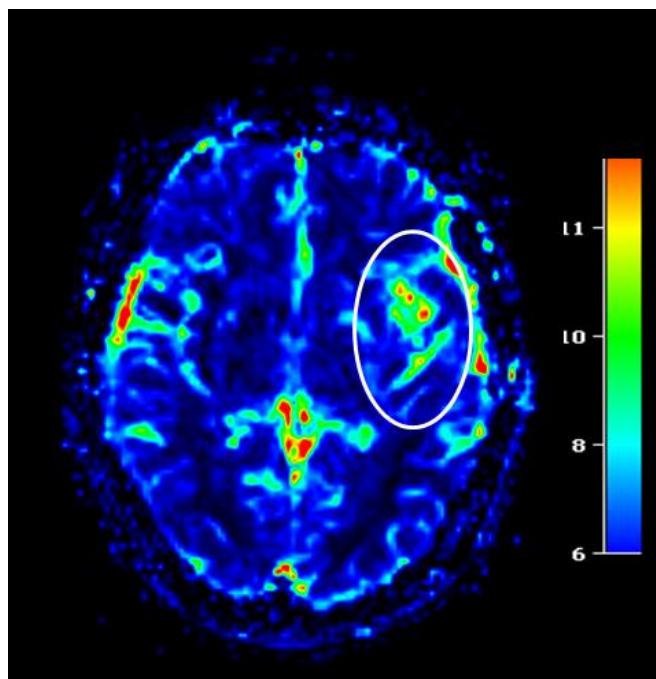


Mapa de espectroscopia, demonstra a diferença pelo aumento da concentração do pico de Colina (Cho) em relação ao pico da Creatina (Cr).

**Fonte:** Arquivo pessoal, Ribeirão Preto (2016).

Análise da técnica de perfusão na lesão tumoral demonstrou aumento no volume sanguíneo cerebral. A análise sugere que o tumor possui sinais de proliferação vascular aumentada, típico nos casos de alta neoangiogênese tumoral. Dessa forma, a área do tumor circundada em branco, região tumoral, evidencia maior fluxo sanguíneo pela alta concentração de tons verde e vermelho, destacados no mapa de perfusão (Figura 16).

**Figura 16** – Mapa de perfusão para avaliação do volume sanguíneo cerebral, em destaque as regiões em vermelho com aumento do fluxo sanguíneo e, em azul, com redução do fluxo sanguíneo.



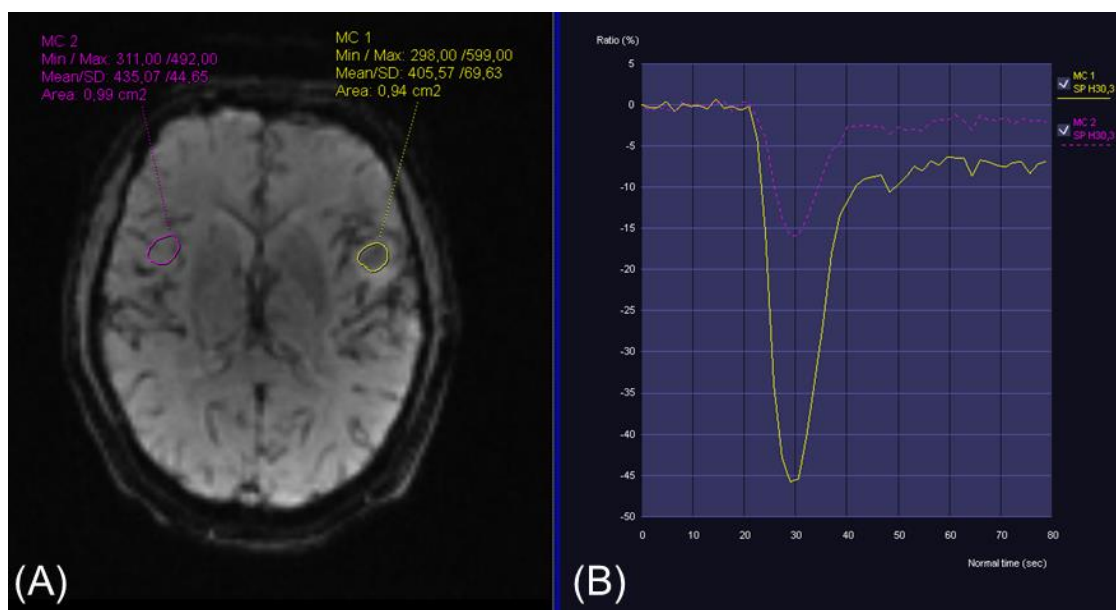
Área circundada em branco na região tumoral, evidencia aumento no volume sanguíneo cerebral pela maior intensidade das cores em verde e vermelho observadas no mapa.

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

No estudo de perfusão por RM foi avaliado o volume sanguíneo cerebral relativo nas áreas circundadas no tecido normal (ROI vermelho) e região tumoral (ROI amarelo), em destaque na figura 17A.

Essa análise evidenciou aumento no volume sanguíneo cerebral relativo, por meio da medida realizada na região tumoral (curva amarela) quando comparado à medida contralateral no tecido cerebral normal (curva vermelha) (Figura 17B). A presença da neoangiogênese é definida pela formação de novos vasos associados a fluxo sanguíneo e permeabilidade capilar aumentados, condições existentes nos tumores gliais de alto grau (COSTA et al., 2009).

**Figura 17** – Imagem (A) e Gráfico (B) do volume sanguíneo cerebral relativo (rCBV).



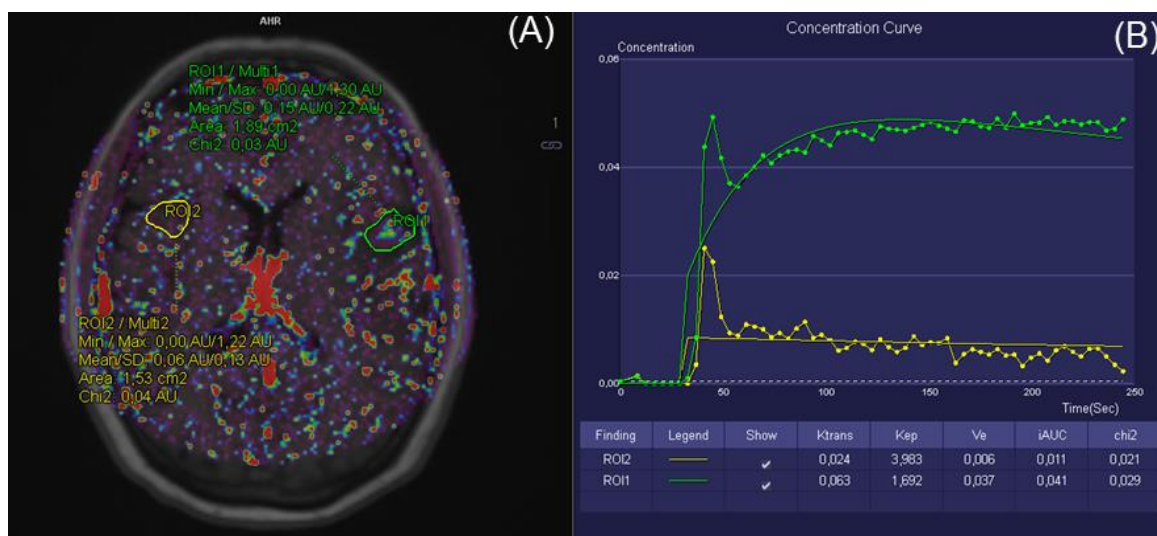
Análise do volume cerebral sanguíneo em função do tempo na medida da região tumoral (ROI e curva amarela), em comparação com a área do tecido normal (ROI e curva vermelha).

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

A avaliação da permeabilidade microvascular pela RM, permitiu evidenciar pelo mapa (A) e gráfico de  $K^{\text{trans}}$  (B), a presença de quebra da BHE devido à diferença observada nas curvas destacadas em amarelo e verde (Figura 18B).

O parâmetro cinético  $K^{\text{trans}}$ , apontou aumento na concentração das curvas do tecido normal na ROI amarela ( $K^{\text{trans}}=0,024$ ) quando comparamos às medidas da região tumoral na ROI 1 verde ( $K^{\text{trans}}=0,063$ ), descritos na Figura 18B. Nos gliomas de alto grau, a neovascularização é maior pela resistência vascular que promove aumento da pressão intravascular e reflete num maior valor de  $K^{\text{trans}}$  (LI et al., 2105).

**Figura 18** – Mapa (A) e Gráfico de  $K^{trans}$  (B) pela técnica de Permeabilidade-RM.



Presença de quebra da BHE pela análise de  $K^{trans}$ , de acordo com as medidas em destaque do tecido normal na ROI 2 amarela e tecido tumoral na ROI 1 verde.

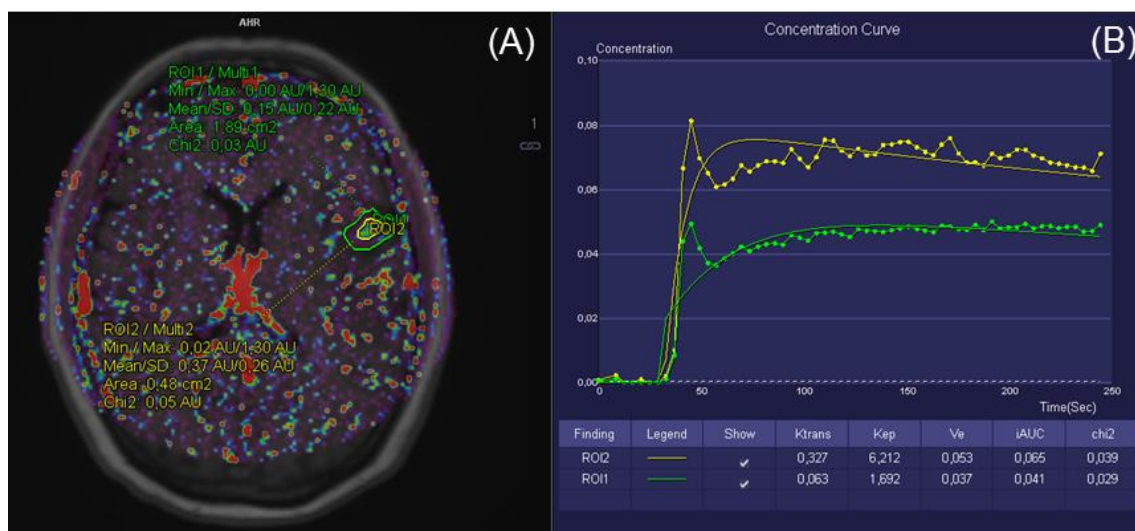
**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

Neste caso clínico, observou-se que existe diferença nas curvas de  $K^{trans}$ , quando utilizamos medidas na ROI diferentes na região tumoral em destaque no mapa de permeabilidade (Figura 19A).

Ao realizar a medida de área menor na ROI 2 amarelo (área central), em comparação com a medida de área maior indicada na ROI 1 verde, que incluiu toda lesão para análise da permeabilidade microvascular, observou-se diferença na concentração das curvas verde e amarela (Figura 19B).

Essa diferença na concentração das curvas indicou maior valor na área de medida menor da ROI 2 amarelo ( $K^{trans}=0,327$ ), que inclui apenas a área central da lesão, em comparação com a área de medida maior da ROI 1 verde ( $K^{trans}=0,063$ ), que incluiu toda lesão tumoral, para análise da permeabilidade microvascular pela RM (Figura 19B).

**Figura 19** – Variação no tamanho da ROI para análise da Permeabilidade-RM.



Diferença no valor de  $K^{trans}$  em destaque na área de medida da ROI 1 verde comparado à medida da ROI 2 amarela para avaliação da permeabilidade microvascular.

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

Na biópsia realizada da lesão tumoral foram coletados múltiplos fragmentos irregulares, esbranquiçados e macios, medindo cerca de 4,0 x 3,0 x 1,2 cm.

O exame microscópico revelou fragmentos de parênquima cerebral, apresentando focos com vasos proliferados, elevada celularidade, atipias e frequentes mitoses atípicas. A conclusão da biópsia foi Astrocitoma grau IV (GBM), segundo a OMS (2016).

Com base nos achados histológicos evidenciados por resultados da biópsia, ficou confirmada a presença de vasos proliferados na lesão, o que somado ao intenso realce do contraste paramagnético, evidenciado na sequência ponderada em T1 (Figura 14), foi possível traçar o diagnóstico de glioma de grau IV.

O estudo de perfusão por RM auxiliou nessa suposição ao evidenciar que houve aumento do volume sanguíneo. A análise dos mapas de perfusão e volume sanguíneo cerebral relativo demonstraram aumento da proliferação vascular, caracterizados pela alta neoangiogênese tumoral, quando comparamos às áreas do tecido tumoral e normal (Figura 16 e 17B).

A espectroscopia de prótons por RM (Figura 15) evidenciou o aumento no pico de concentração da Colina, metabólito presente na membrana celular, comparado ao pico de concentração da Creatina, devido à proliferação celular que caracteriza lesão tumoral.

A permeabilidade-RM permitiu detectar que os gliomas de alto grau acarretam maior quebra de BHE, demonstrada pela diferença no valor de  $K^{trans}$ , quando comparamos às curvas de concentração nas áreas do tumor e tecido cerebral normal (Figura 18B).

Portanto, a análise por meio das técnicas avançadas em RM, em destaque a permeabilidade-RM, nos permite propor que a utilização desses métodos são imprescindíveis para classificar a graduação histológica pelos achados de imagem evidenciados, pois fornecem dados e parâmetros complementares ao diagnóstico não invasivo dos tumores gliais de alto grau.

#### 4.4 CASO CLÍNICO CLASSIFICADO COMO GLIOMA GRAU IV – PACIENTE 2

Paciente do gênero feminino, 73 anos, encaminhada ao serviço de radiologia com indicação clínica para pesquisa de tumor glial pela RM, por meio das técnicas avançadas de perfusão, espectroscopia e permeabilidade-RM.

Apresentava quadro clínico de hipertensão controlada por medicamento e crise convulsiva focal com afasia transitória, em maio de 2016. O exame de RM evidenciou presença de lesão tumoral. Devido à pequena dimensão (2 mm) e localização profunda, a decisão clínica foi indicar controle radiológico em 4 meses.

O controle radiológico realizado em 02 de setembro de 2016 revelou aumento da lesão. A paciente foi submetida a craniotomia parieto-occipital com acesso transcortical em 12 de setembro de 2016 para ressecção da lesão tumoral.

No relatório reportado com base na RM, foi detectado lesão expansiva de aspecto infiltrativo e expansivo, que envolvia as regiões têmporo-occipital mesial e periventricular à esquerda, assim como o esplênio do corpo caloso pela sequência ponderada em T2, utilizada para identificar alterações patológicas nos tecidos avaliados pelas diferenças na intensidade de sinal (brilho) (Figura 20A).

A lesão nodular, localizada na região da transição têmporo-occipital mesial esquerda na imagem axial, sugeriu aspecto hemorrágico, caracterizado por baixo sinal (escuro) na Imagem Ponderada em Susceptibilidade Magnética (SWI), do inglês *Susceptibility Weighted Imaging* (Figura 20B).

O aumento da neovascularização, não apenas reflete a distribuição da vascularização tumoral, mas indica um considerável aumento na susceptibilidade,



associada à capacidade da lesão tumoral apresentar pequenos sangramentos e necrose tumoral. A técnica SWI evidencia nessas áreas de sangramento tumoral baixo sinal (escuro), observados na Figura 20B (LI et al., 2105).

**Figura 20** – Imagens ponderadas em T2 (A) e SWI (B).

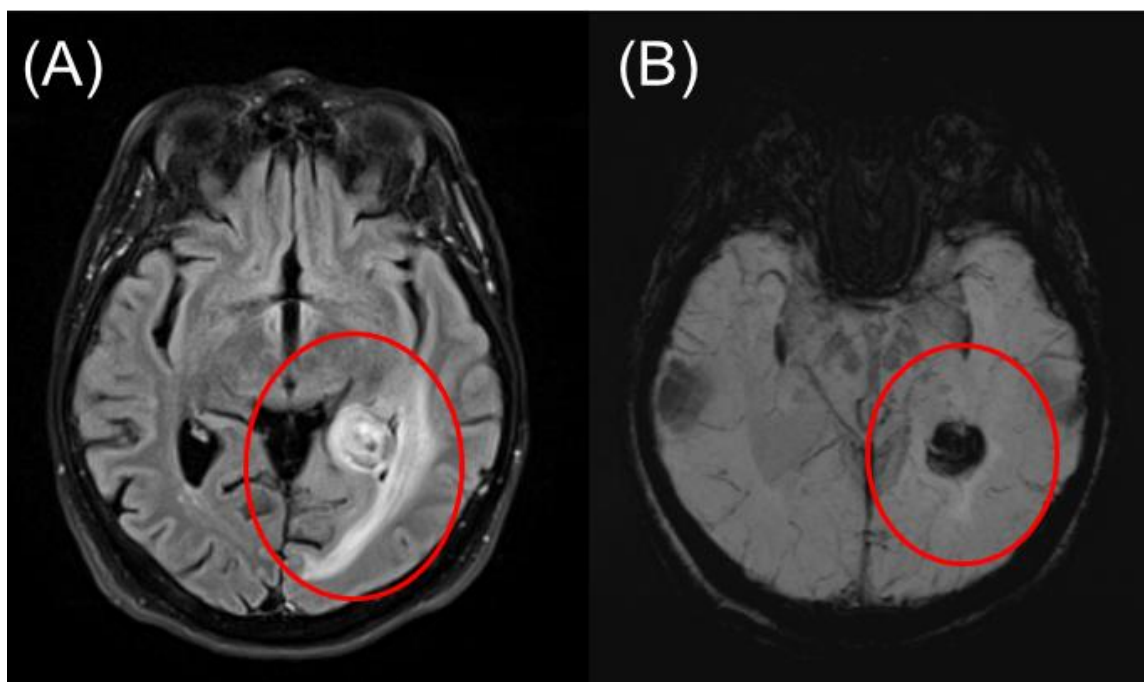


Imagem destacada pelo alto sinal na sequência ponderada em T2 (A) e baixo sinal na sequência SWI (B), que sugere focos de hemorragia na lesão tumoral.

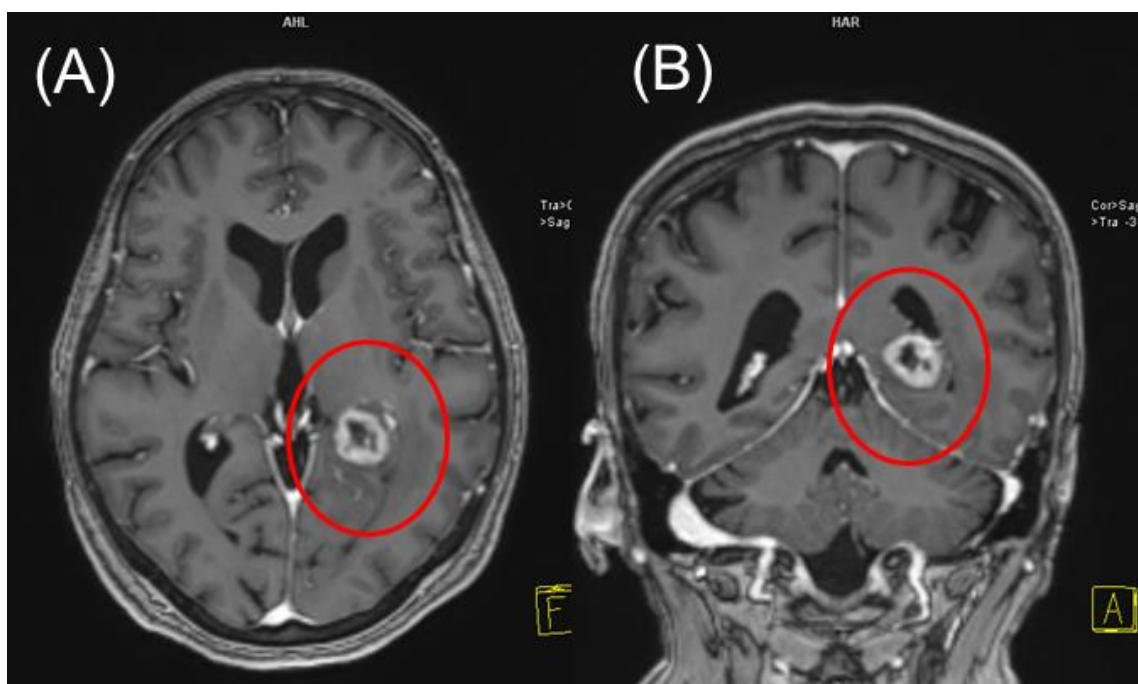
**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

Avaliação da sequência ponderada em T1, evidenciou realce anelar na lesão após a administração do contraste paramagnético, com área central de baixo sinal (escuro), que sugere presença de áreas de necrose (Figura 21A e 21B).

A característica de realce observada na imagem ponderada em T1, pela indicação de tumor glial, pode corresponder à proliferação vascular, e indicar aumento da perfusão ou volume sanguíneo na região tumoral.



**Figura 21** – Imagem axial (A) e coronal T1 (B) pós contraste para avaliação do realce tumoral.

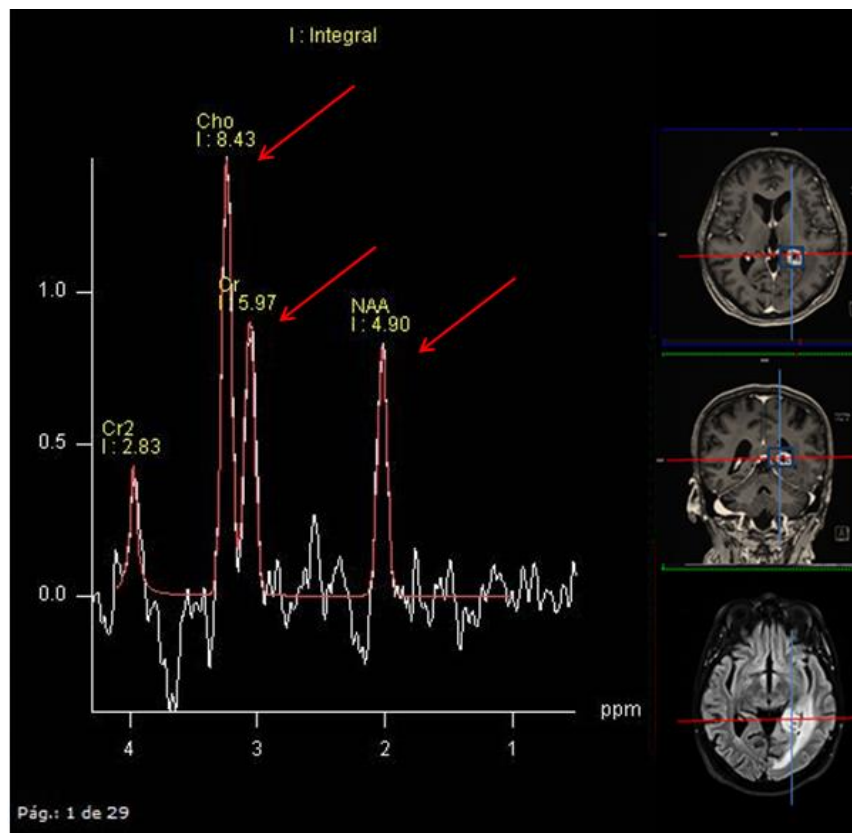


Imagens ponderadas em T1 pós contraste permite observar o realce do contraste na região tumoral.  
**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

A análise da região tumoral resultante da técnica de espectroscopia de prótons por RM apontou aumento no pico de concentração da Colina em relação ao pico de concentração da Creatina. Destaca-se, que o método demonstra redução no pico de concentração do N-acetilaspártato (Figura 22).

De acordo com Brisson e Santos (2014), a diferença entre os metabólitos de Colina e Creatina, indicadas nas setas em vermelho na Figura 22, caracteriza a presença de replicação ou proliferação celular na região tumoral.

**Figura 22** – Espectroscopia de prótons por RM.



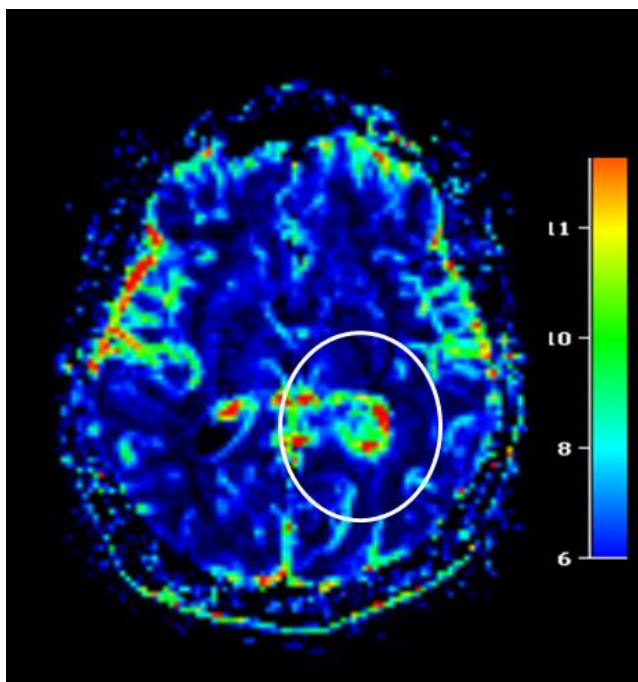
Mapa de espectroscopia, demonstra a presença de proliferação tumoral pela diferença na no pico de concentração da Colina em relação a Creatina, com redução na concentração do N-acetilaspártato.

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

Análise da técnica de perfusão por RM, evidenciou aumento no volume sanguíneo cerebral. Devido ao elevado fluxo sanguíneo (hiperperfusão), a lesão possui sinais de aumento na proliferação vascular, típico nos casos de alta neoangiogênese tumoral (Figura 22), segundo Li et al. (2105).

Dessa forma, a área do tumor circundada em branco, região tumoral, indicou aumento do fluxo sanguíneo pela maior concentração de tons verde e vermelho, destacados no mapa de perfusão (Figura 23).

**Figura 23** – Mapa de perfusão para avaliação do volume sanguíneo cerebral, em destaque as regiões em vermelho com aumento do fluxo sanguíneo e, em azul, com redução do fluxo sanguíneo.



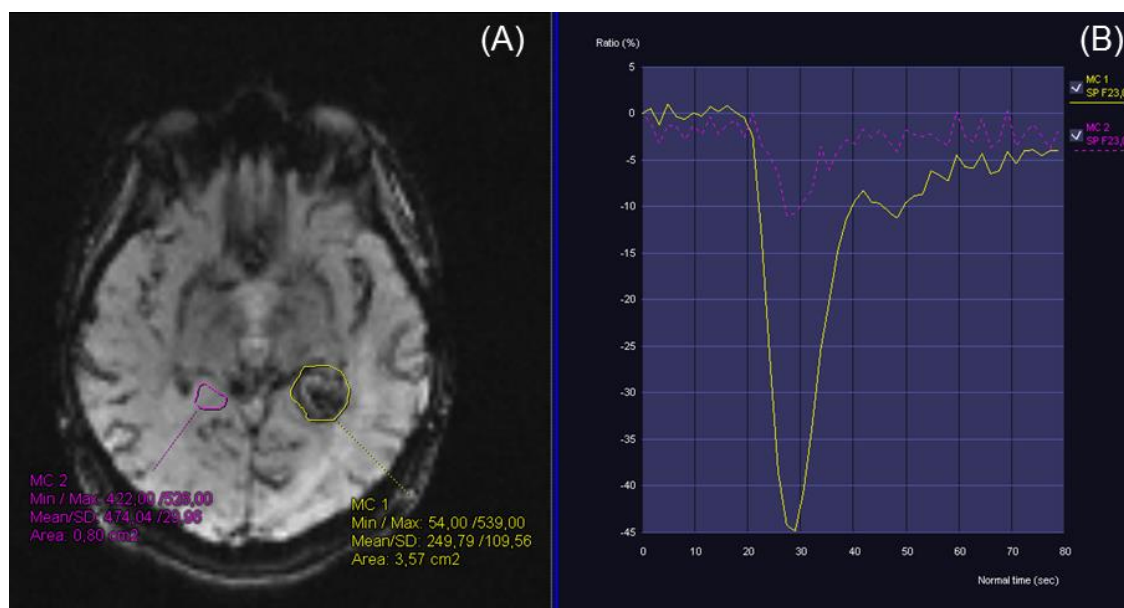
Área circundada em branco na região tumoral, evidencia aumento no volume sanguíneo cerebral pela maior intensidade das cores em verde e vermelho observadas no mapa.

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

No estudo de perfusão por RM foi avaliado o volume sanguíneo cerebral relativo nas áreas circundadas no tecido normal (ROI vermelho) e região tumoral (ROI amarelo), em destaque na figura 24A.

Esse estudo demonstrou aumento no volume sanguíneo cerebral relativo, por meio das medidas realizadas no tecido normal (curva vermelha), quando comparado à região tumoral (curva amarela) (Figura 24B).

**Figura 24** – Imagem (A) e Gráfico (B) do volume cerebral sanguíneo relativo (rCBV).



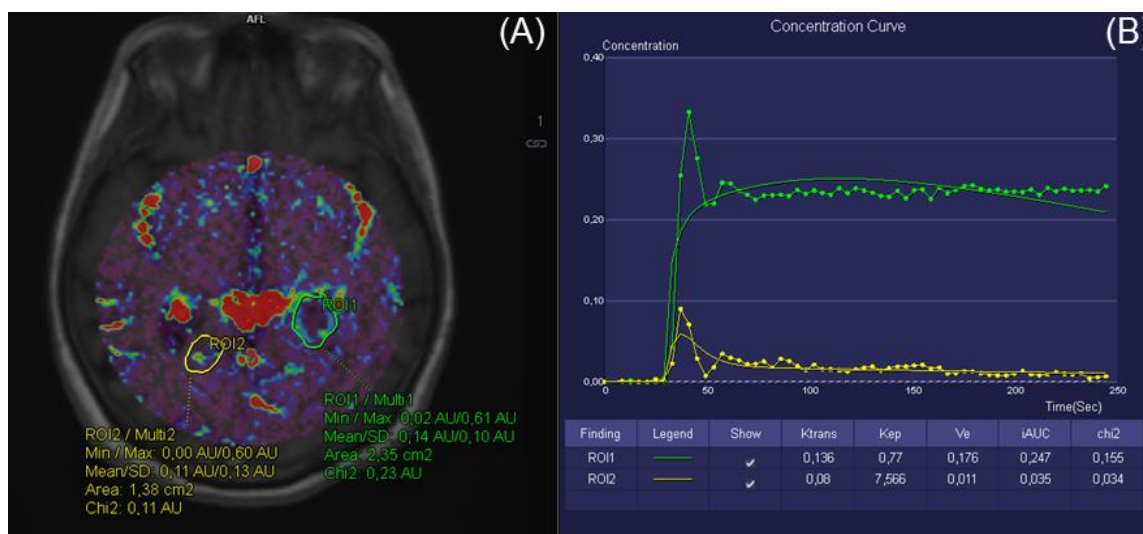
Análise evidencia aumento do volume cerebral sanguíneo em função do tempo na medida da área tumoral (ROI amarela), em comparação com a área do tecido normal (ROI vermelha).

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

A avaliação da permeabilidade microvascular pela RM, demonstrou pelo mapa (A) e gráfico de  $K^{trans}$  (B), presença de quebra da BHE por meio da diferença evidenciada nas curvas destacadas em amarela e verde (Figura 25B).

O parâmetro cinético  $K^{trans}$ , apontou aumento na concentração das curvas da região tumoral na ROI 1 verde ( $K^{trans}=0,136$ ) quando comparado às medidas do tecido cerebral normal na ROI 2 amarela ( $K^{trans}=0,08$ ), descritos na Figura 25B. Essa diferença indica alta neovascularização característica nos gliomas de alto grau pela maior resistência vascular que promove aumento da pressão intravascular e reflete num maior valor de  $K^{trans}$  (LI et al., 2105).

**Figura 25** – Mapa (A) e Gráfico de  $K^{trans}$  (B) pela técnica de Permeabilidade-RM.



Presença de quebra da BHE pela análise de  $K^{trans}$ , de acordo com as medidas em destaque na ROI 2 amarela do tecido normal ( $K^{trans}=0,08$ ) e ROI 1 verde da região tumoral ( $K^{trans}=0,136$ ).

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

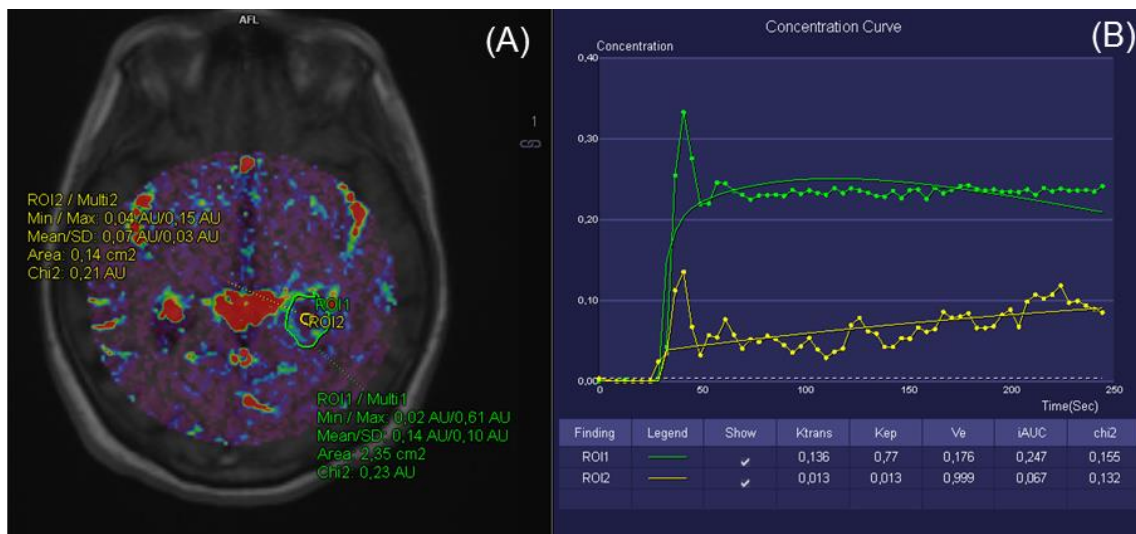
Neste caso clínico, observou-se que existe diferença entre curvas de  $K^{trans}$ , quando utilizamos medidas diferentes na ROI da região tumoral em destaque no mapa de permeabilidade-RM (Figura 26A).

Ao realizar a medida de área menor na ROI 2 amarelo (área central), em comparação com a medida de área maior indicada na ROI 1 verde, que incluiu toda lesão para análise da permeabilidade microvascular, observou-se diferença na concentração das curvas verde e amarela (Figura 19B).

Foi identificado ao realizar a medida de maior área na ROI 1 verde ( $K^{trans}=0,136$ ), em comparação com a medida utilizada de menor área na ROI 2 amarela ( $K^{trans}=0,013$ ), diferença na concentração das curvas, que reflete em aumento da permeabilidade microvascular pelos valores de  $K^{trans}$  apresentados pelo gráfico da permeabilidade microvascular (Figura 26B).

Portanto, com base no mapa e gráfico de permeabilidade-RM, essa diferença sugere que a menor área da ROI 2 (amarela), corresponde à área de necrose central da lesão tumoral, por ausência de cores no mapa de permeabilidade (Figura 26A), e não indica aumento da permeabilidade microvascular pelo valores de  $K^{trans}$  demonstrados na avaliação dessa área tumoral (Figura 26B).

**Figura 26** – Variação no tamanho da ROI para análise da Permeabilidade-RM.



Diferença no valor de Ktrans em destaque na área da ROI 1 verde comparado à ROI 2 amarela que incluiu uma área menor para avaliação da permeabilidade microvascular.

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

Para a biópsia da lesão tumoral foram coletados múltiplos fragmentos irregulares, esbranquiçados e macios, medindo em conjunto 1,5 x 1,0 x 0,5 cm.

O exame microscópico revelou múltiplos fragmentos de parênquima cerebral. Esse dado sugere neoplasia maligna de padrão glial com acentuado pleomorfismo nuclear, mitoses atípicas, proliferação vascular e zonas de necrose tumoral. A conclusão da biópsia foi astrocitoma de grau IV (GBM), e está de acordo com a OMS (2016).

Considerando os achados histológicos, pelos resultados apresentados na biópsia, o realce do contraste paramagnético, evidenciado na sequência T1 (Figura 21) pode ser utilizado como indicador de tumor glial de alto grau, pois, a lesão apresenta vasos proliferados confirmados pelos resultados da biópsia e justifica o realce do contraste.

Importante destacar, que o baixo sinal na área central da lesão tumoral, observado na imagem ponderada em T1 em associação com o mapa de permeabilidade, somados ao resultado da biópsia, demonstra presença de zonas de necrose (Figura 21 e 25A).

A análise dos mapas de perfusão (Figura 23) e volume sanguíneo cerebral relativo (Figura 24B) demonstram aumento do volume sanguíneo quando comparamos as áreas do tecido tumoral e normal. Assim, o mapa e o gráfico da

perfusão indicam aumento da proliferação vascular pela alta neoangiogênese tumoral.

A espectroscopia de prótons por RM (Figura 22) evidenciou o aumento no pico de concentração da Colina, comparado ao pico de concentração da Creatina, devido à proliferação celular que caracteriza lesão tumoral.

A permeabilidade-RM permite observar que os gliomas de alto grau acarretam maior quebra da BHE, pois nota-se diferença entre os valores de  $K^{trans}$ , quando comparados aos valores obtidos por meio das curvas de concentração nas áreas do tecido tumoral e normal (Figura 25B).

A redução na permeabilidade microvascular (região central do tumor), em destaque na Figura 25A, e ausência no realce central da lesão pela ponderação T1 (Figura 21) evidenciaram a presença de zonas de necrose, o que permite traçar parâmetro para tumor glial de alto grau.

De acordo com os dados discutidos, as técnicas avançadas em RM, em destaque a permeabilidade-RM, permitem propor sua importância na graduação histológica alavancados por achados de imagem, pois fornecem dados e parâmetros complementares ao diagnóstico não invasivo dos tumores gliais de alto grau.

#### 4.5 CASO CLÍNICO CLASSIFICADO COMO METÁSTASE

Paciente do gênero feminino, 52 anos, encaminhado ao serviço de radiologia com indicação clínica para pesquisa de tumor glial pela RM por meio das técnicas avançadas de espectroscopia, perfusão e permeabilidade-RM.

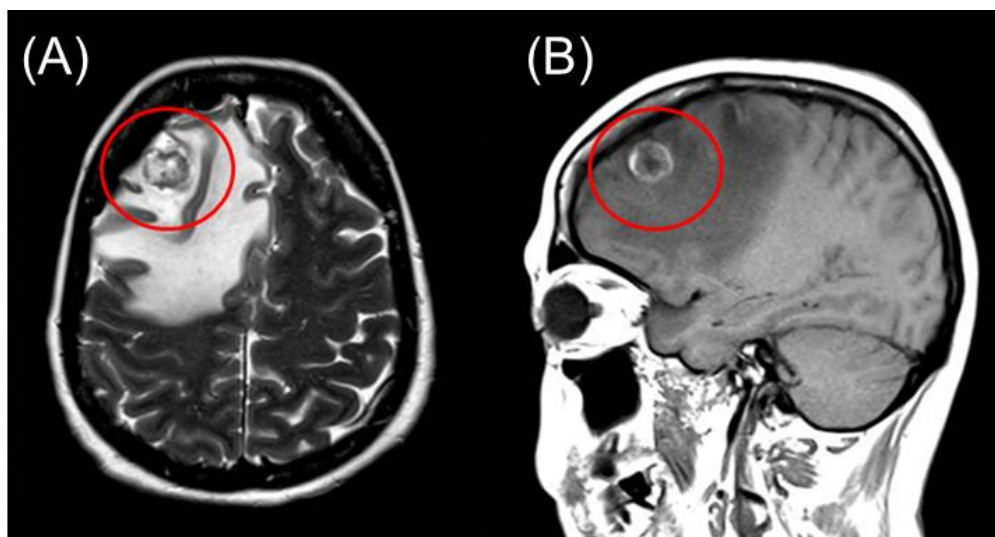
A paciente apresentava quadro clínico de hemiparesia à esquerda. Foi submetido ao exame de RM que evidenciou a presença de lesão expansiva nodular de contornos relativamente regulares e conteúdo heterogêneo, localizada na topografia córtico-subcortical no giro frontal médio direito.

A lesão tumoral apresentava predomínio de alto sinal (brilho) na imagem axial ponderada em T2 (A) e baixo sinal (escuro) na imagem sagital ponderada em T1 (B) com alguns focos hemorrágicos nas suas margens, demonstrados pelo discreto sinal na ponderação T2 e alto sinal (brilho) na ponderação T1 pré contraste (Figura 27).



As sequências ponderada em T2 (A) e T1 (B) pelo método da RM são utilizadas para identificar alterações patológicas nos tecidos avaliados pelas diferenças na intensidade de sinal (brilho) nas imagens (Figura 27).

**Figura 27** – Imagens axial ponderada em T2 (A) e sagital ponderada em T1 (B) pré contraste.

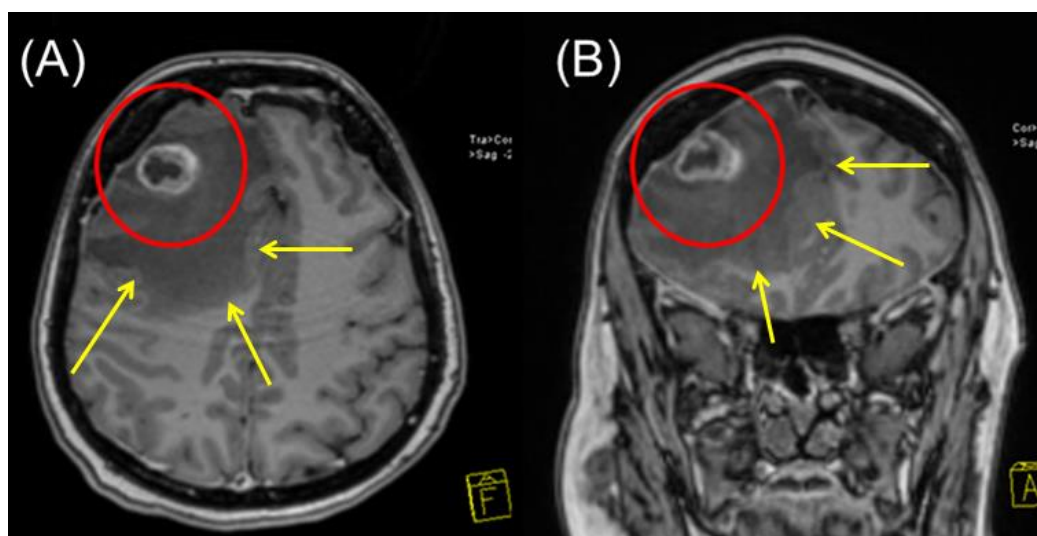


Alto sinal (brilho) na ponderação T2 (A) e baixo sinal (escuro) na ponderação T1 (B), com sinais de focos hemorrágicos nas margens da lesão tumoral.

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

A avaliação pela sequência ponderada em T1 indica o realce heterogêneo periférico com cerca de 2,1 x 1,9 x 2,0 cm, mas sem realce na porção central da lesão tumoral após a administração do contraste paramagnético (Figura 28A e 28B).

**Figura 28** – Imagens axial (A) e coronal (B) T1 pós contraste para avaliação do realce tumoral



Imagens ponderada em T1 pós contraste, permite observar realce de contraste na periferia da lesão com ausência de realce central e importante área de edema vasogênico ao redor da lesão tumoral.

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

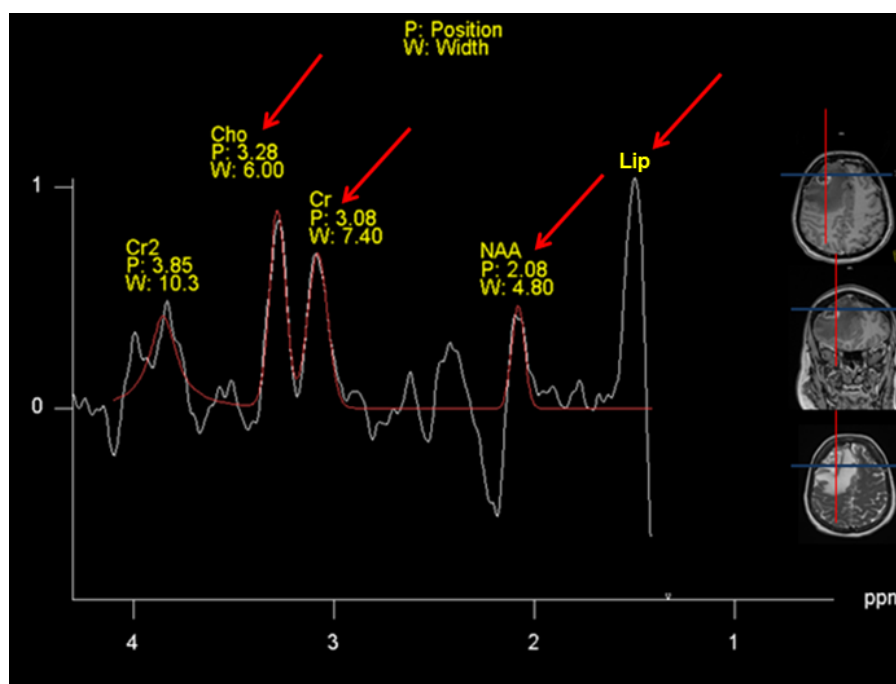


Nota-se (seta amarelas na Figura 28) acentuado edema vasogênico do parênquima adjacente à lesão, caracterizado pela área de baixo sinal ao redor da lesão tumoral e determina redução dos sulcos corticais adjacentes, bem como discreto desvio da linha média para o lado contralateral.

Os Resultados da espectroscopia de prótons por RM evidenciou aumento no pico de concentração da Colina, redução na concentração do N-acetilaspártato e presença do pico de lipídio, de acordo com Srinivasan et al. (2010), esses dados indicam aumento da replicação celular, inviabilidade neuronal e áreas de necrose na região tumoral.

Uma vez que a maioria das metástases demonstram altas concentrações de lipídios, porém, não apresentam altas concentrações de Colina (BRISSON; SANTOS, 2014), podemos afirmar conforme resultados visíveis na Figura 29, que a presença de picos de lipídios indicam alto grau de malignidade e representa o achado mais comum em metástases e GBM.

**Figura 29** – Espectroscopia de prótons por RM.



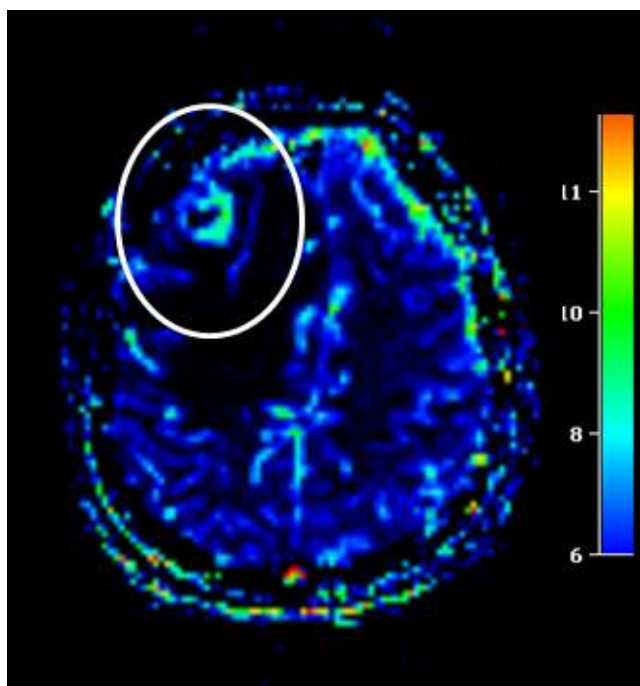
Mapa de espectroscopia, demonstra sinais de aumento no pico de concentração da Colina, redução do N-acetilaspártato com presença do pico de lipídio.

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

Análise da técnica de perfusão evidenciou aumento no volume sanguíneo cerebral. O elevado fluxo sanguíneo (hiperperfusão) indica que a lesão possui sinais de aumento na proliferação vascular, típicos nos casos de neoangiogênese tumoral.

Dessa forma, o mapa de perfusão mostra que a área do tumor circundada em branco na região tumoral, apresentou aumento do volume sanguíneo indicado pela maior concentração de tons em verde e vermelho, em destaque na figura 30.

**Figura 30** – Mapa de perfusão para avaliação do volume sanguíneo cerebral, em destaque as regiões em vermelho com aumento do fluxo sanguíneo e, em azul, com redução do fluxo sanguíneo.



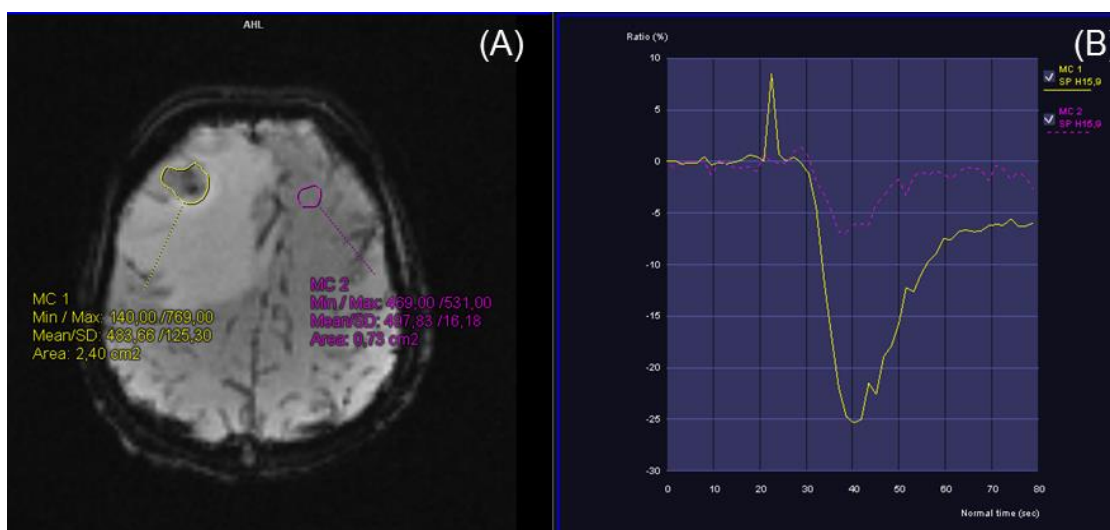
Área circundada em branco na região tumoral, evidencia aumento do volume sanguíneo cerebral pela maior intensidade das cores em verde observadas no mapa.

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

No estudo de perfusão por RM foi avaliado o volume sanguíneo cerebral relativo nas áreas circundadas no tecido normal (ROI vermelho) e região tumoral (ROI amarelo), em destaque na figura 31A. Esse estudo demonstrou aumento do volume sanguíneo cerebral relativo, por meio das medidas realizadas no tecido normal (curva vermelha), quando comparado à região tumoral (curva amarela) (Figura 31B).

Nas neoplasias malignas, em destaque as metástases, a neoangiogênese caracteriza-se pela formação de novos vasos associados ao fluxo sanguíneo e permeabilidade capilar aumentados (COSTA et al., 2009).

**Figura 31** – Imagem (A) e Gráfico (B) da relação do volume sanguíneo cerebral (rCBV).



Análise demonstra aumento no volume cerebral sanguíneo na medida da área tumoral (ROI amarela), em comparação com a área do tecido normal (ROI vermelha).

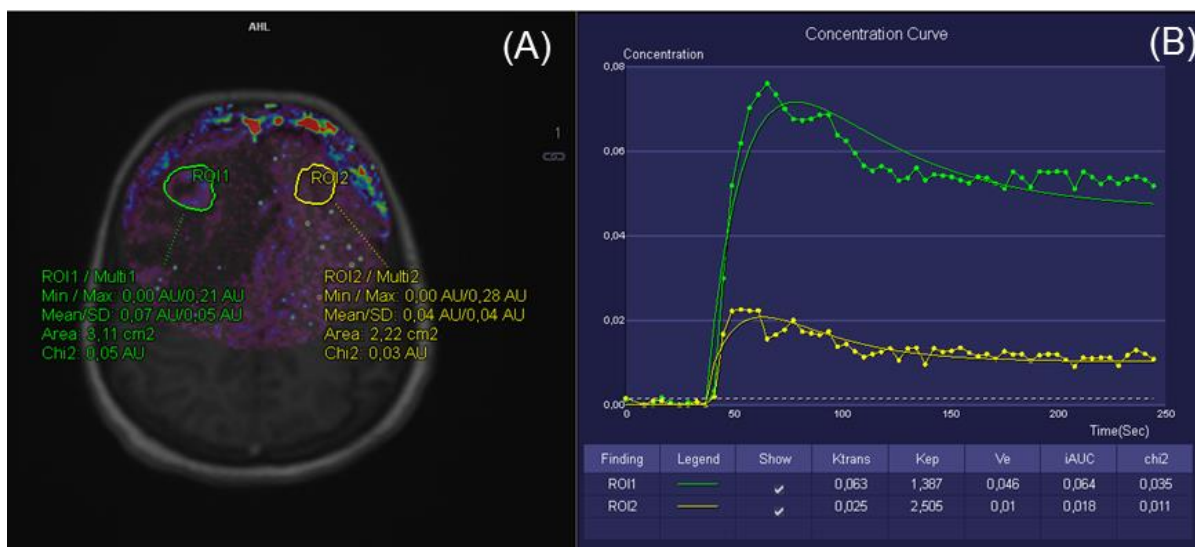
**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

A avaliação da permeabilidade microvascular pela RM, demonstrou pelo mapa (A) e gráfico de  $K^{\text{trans}}$  (B), a presença de quebra da BHE por meio da diferença evidenciada nas curvas destacadas em amarela e verde (Figura 32B).

O parâmetro cinético  $K^{\text{trans}}$ , evidenciou aumento na concentração das curvas da região tumoral na ROI 1 verde ( $K^{\text{trans}}=0,063$ ) quando comparado à medida do tecido normal na ROI 2 amarela ( $K^{\text{trans}}=0,025$ ), descritos na Figura 32B.

Nas metástases, o aumento da permeabilidade vascular promovido pela neovascularização, reflete num maior valor de  $K^{\text{trans}}$ . Esse aumento na permeabilidade vascular está associado às lesões malignas (LI et al., 2015).

**Figura 32** – Mapa (A) e Gráfico de Ktrans (B) pela técnica de Permeabilidade-RM.

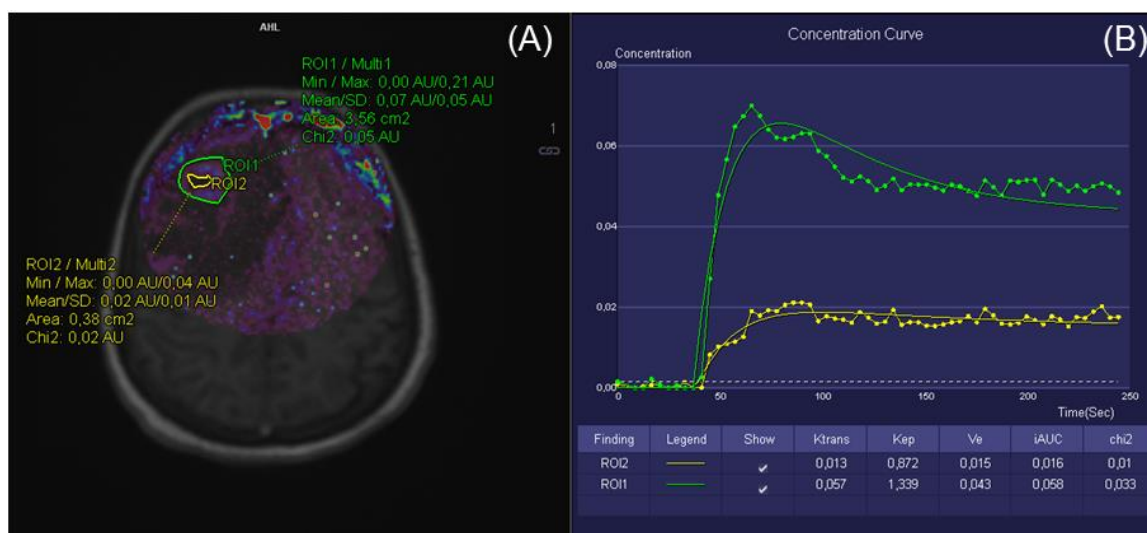


Mapa de permeabilidade, evidenciou presença de quebra da BHE pela análise de  $K^{trans}$ , de acordo com as medidas destacadas na ROI 2 amarelo do tecido normal ( $K^{trans}=0,025$ ) e na ROI 1 verde da área tumoral ( $K^{trans}=0,063$ ).

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

Neste caso, observou-se que existe diferença entre curvas de  $K^{trans}$ , quando utilizamos medidas diferentes na ROI da região tumoral em destaque no mapa de permeabilidade-RM (Figura 33A).

**Figura 33** – Variação no tamanho da ROI para análise da permeabilidade-RM



Diferença no valor de  $K^{trans}$ , em destaque na área do ROI 1 verde, que incluiu toda a lesão tumoral, comparado ao ROI 2 amarelo, que incluiu apenas a area central da lesão tumoral.

**Fonte:** Arquivo Pessoal, Ribeirão Preto (2016).

Destaca-se que a medida de maior área na ROI 1 verde ( $K^{\text{trans}}=0,057$ ), em comparação com a medida de menor área da ROI 2 amarelo ( $K^{\text{trans}}=0,013$ ), apresentou diferença nas curvas de permeabilidade. Essa diferença denota que a área no menor ROI (amarelo), corresponde à região de necrose central na lesão tumoral, pela ausência de cores e valor de  $K^{\text{trans}}$  observados no estudo de permeabilidade-RM (Figura 33A e 33B).

Para a biópsia realizada da lesão tumoral foi coletado nódulo bem delimitado, com superfície de corte branco-acastanhado e firme, medindo em conjunto cerca de 1,8 x 1,4 x 1,1 cm.

O exame microscópico revelou fragmento nodular de parênquima cerebral apresentando metástase de adenocarcinoma pouco diferenciado de grandes células. A conclusão da biópsia foram que os achados da imuno-histoquímica associados ao quadro morfológico são compatíveis com metástase cerebral de adenocarcinoma pouco diferenciado de origem pulmonar.

Com base nos achados histológicos apresentados na biópsia, o realce do contraste paramagnético, evidenciado na sequência ponderada em T1, sugere tumor glial de alto grau. Porém, é importante destacar que a presença de áreas de necrose, devido ao baixo sinal na área central da lesão tumoral e extenso edema vasogênico ao redor da lesão na ponderação T1 (Figura 28), direciona para o diagnóstico de metástase cerebral.

O estudo de perfusão por RM, demonstrou aumento do volume sanguíneo apenas na periferia da lesão, sem aumento na área central da lesão (Figura 30).

A espectroscopia evidenciou aumento no pico de concentração da Colina, redução na concentração do N-acetilaspartato e presença de lipídio, que caracteriza lesão tumoral com área de necrose, típico nos tumores de alto grau e lesões metastáticas (Figura 29).

Dados resultantes da técnica de permeabilidade-RM demonstraram que os gliomas de alto grau e metástase apresentaram maior quebra da BHE, pela diferença apresentada nos valores de  $K^{\text{trans}}$ , quando comparadas pelas medidas nas áreas do tumor e tecido normal (Figura 32A e 32B).

Nesse contexto, a análise por meio das técnicas avançadas em RM, em destaque a permeabilidade-RM, permite propor que a utilização desses parâmetros evidenciados pelos achados de imagem, nos tumores gliais de alto grau e lesão metastática, apresentam algumas características em comum, em destaque, aumento

da perfusão e permeabilidade microvascular, assim como, aumento no pico de concentração da colina em relação a creatina com presença de lipídio.

Porém, a presença do edema vasogênico (Figura 28) permite traçar importante indicador para o diagnóstico diferencial entre tumor glial de alto grau e lesão metastática, em conjunto com os resultados apresentados pelas técnicas avançadas em RM.

## 5 CONCLUSÃO

Nesse trabalho foram avaliados quatro pacientes que apresentavam diagnóstico indicativo de glioma, com objetivo de avaliar parâmetros para auxiliar na classificação não invasiva dos gliomas e seus tipos histológicos, segundo os critérios de classificação da OMS.

Nesse contexto, foram utilizadas as técnicas avançadas em RM com destaque para a espectroscopia, perfusão e permeabilidade por RM. Esses resultados foram correlacionados entre si para serem utilizados como ferramentas complementares no diagnóstico dos gliomas.

A imagens convencionais associadas à RM demonstraram que a ponderação T2 devido alto brilho (branco) apresentado nas imagens, atuam na identificação da formação expansiva cerebral. A imagem ponderada em T1 evidenciou que os tumores gliais de baixo grau não apresentaram realce pelo contraste (baixa angiogênese), enquanto os tumores gliais de alto grau e metástase apresentaram realce pelo contraste (alta angiogênese).

Destaca-se que as regiões de necrose evidenciadas nas lesões de alto grau de malignidade não apresentaram realce pelo contraste. Porém, a presença de extenso edema vasogênico em condições metastáticas, figura como indicador no diagnóstico diferencial entre GBM e lesões metastáticas.

A espectroscopia de prótons por RM foi eficiente para identificação dos metabólitos alterados presentes nos tumores gliais e lesões metastáticas, que permitiu diferenciar formações expansivas dos processos inflamatórios e infecciosos do SNC. O aumento na concentração da Colina, caracterizou proliferação celular e confirmou presença de tumor cerebral. O pico de concentração de lipídio apresentou-se como importante marcador da presença de necrose tumoral. Esses achados, correlacionados aos resultados histopatológicos, sugerem que áreas de necrose são indicadores existentes nas lesões de alto grau de malignidade e representam o achado mais comum em metástases e GBM.

A avaliação da microvascularização tumoral pela perfusão por RM, indica que os tumores gliais de baixo grau não apresentaram aumento no volume sanguíneo, o que foi caracterizado pelo resultado histopatológico por ausência na proliferação vascular, típica nos casos de baixa angiogênese tumoral, dado ao baixo volume sanguíneo observado nos mapas e gráficos perfusão. Os tumores gliais de alto grau

e metástase demonstraram aumento do volume sanguíneo cerebral devido à alta angiogênese tumoral.

A permeabilidade-RM destacou-se pela capacidade em avaliar a quebra da BHE associada ao aumento na angiogênese tumoral. Nos tumores gliais de baixo grau não foi observado a quebra da BHE, enquanto nos tumores gliais de alto grau, houve a quebra da BHE pela proliferação vascular atípica identificada nas alterações descritas nos mapas de permeabilidade e valores de  $K^{trans}$ . Importante ressaltar que a presença das áreas de necrose nas lesões de alta malignidade e metástase não apresentaram aumento da permeabilidade microvascular.

Nos tumores gliais de baixo grau, é possível propor que a medida na ROI utilizada pode influenciar nos valores de  $K^{trans}$ . Ao empregar a medida total na ROI da região tumoral, o valor de  $K^{trans}$  foi maior, comparado à medida menor na ROI que não incluiu toda região tumoral.

Nos tumores glias de alto grau e metástase sem áreas de necrose, o valor de  $K^{trans}$  foi menor ao utilizar a ROI que incluiu toda região tumoral, em comparação com a medida menor na ROI que não incluiu toda região tumoral. Porém, nas lesões que apresentaram áreas de necrose, o valor de  $K^{trans}$  foi maior na ROI que incluiu toda região tumoral, quando comparado à medida na ROI que não incluiu toda região tumoral.

Contudo, há necessidade de uma população mais representativa para confirmar essa afirmação da variação nos valores de  $K^{trans}$  ao utilizar diferentes tamanhos nas medidas das ROI nas regiões tumorais, de acordo com a graduação tumoral.

Com base nessas afirmações, apesar das imagens convencionais por RM permitirem diferenciar tecido tumoral de tecido normal, quando associamos as técnicas avançadas em RM, é possível determinar hipóteses diagnósticas mais precisas e tornar as condutas médicas mais adequadas, culminando na redução do número de procedimentos invasivos.



## REFERÊNCIAS

ASARI, Shouji; OHMOTO, Takashi. Growth and rupture of unruptured cerebral aneurysms based on the intraoperative appearance. **Acta medica Okayama**, v. 48, n. 5, p. 257-262, 1994.

ANVISA. Resolução - RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001. Republicada no D.O de 06/11/2001. Ministério da Saúde – MS. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/anvisa/legis/resol/2001/185\\_01rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/anvisa/legis/resol/2001/185_01rdc.htm)>. Acesso em: 12 fev. 2016.

ANVISA. Resolução - RDC nº 196/96 versão 2012. Ministério da Saúde – MS. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Disponível em: <[http://conselho.saude.gov.br/web\\_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/23\\_out\\_ver\\_sao\\_final\\_196\\_ENCEP2012.pdf](http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/23_out_ver_sao_final_196_ENCEP2012.pdf)>. Acesso em: 12 fev. 2016.

BORJA, Maria J. et al. Conventional and advanced MRI features of pediatric intracranial tumors: supratentorial tumors. **American Journal of Roentgenology**, v. 200, n. 5, p. W483-W503, 2013.

BRISSON, Rodrigo Tavares; DOS SANTOS, Alair Augusto Sarmet MD. A ressonância magnética no diagnóstico e estadiamento dos gliomas cerebrais: a aplicação da técnica da espectroscopia de prótons. **Revista de Medicina**, v. 93, n. 3, p. 135-145, 2014.

BUCKNER, Jan C. et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 14, p. 1344-1355, 2016.

CHA, S. et al. Comparison of microvascular permeability measurements, Ktrans, determined with conventional steady-state T1-weighted and first-pass T2\*-weighted MR imaging methods in gliomas and meningiomas. **American Journal of Neuroradiology**, v. 27, n. 2, p. 409-417, 2006.

Cockcroft, Donald W., and M. Henry Gault. "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine." **Nephron**, 16.1 (1976): 31-41.

COSTA, Flávia Martins et al. Espectroscopia de prótons e perfusão por ressonância magnética na avaliação dos tumores do sistema musculoesquelético. **Radiologia Brasileira**, v. 42, n. 4, p. 215-223, 2009.

DEVITA Jr. et al. **Cancer: principles and practice of oncology**. 2005.

FERRARA, Napoleone. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. In: **Seminars in oncology**. WB Saunders, 2002. p. 10-14.

GIL, Antonio Carlos. Como elaborar projetos de pesquisa. **São Paulo**, v. 5, p. 61, 2002.

HARRY, Vanessa N. et al. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. **The lancet oncology**, v. 11, n. 1, p. 92-102, 2010.

INCA. Fisiopatologia do câncer. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/enfermagem/docs/cap2>>. p.64-67. Acesso em: 19 mar. 2016.

INCA. Estimativa / 2016: Incidência de Câncer no Brasil 2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>. Acesso em: 26 fev. 2017.

KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. **J Bras Patol Med Lab**, v. 43, n. 4, p. 257-264, 2007.

KOELLER, Kelly K.; HENRY, James M. From the Archives of the AFIP: Superficial Gliomas: Radiologic-Pathologic Correlation 1. **Radiographics**, v. 21, n. 6, p. 1533-1556, 2001.

LAW, M. et al. Comparing perfusion metrics obtained from a single compartment versus pharmacokinetic modeling methods using dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. **American journal of neuroradiology**, v. 27, n. 9, p. 1975-1982, 2006.

LANDIS, J. Richard; KOCH, Gary G. The measurement of observer agreement for categorical data. **biometrics**, p. 159-174, 1977.

LEVEY, Andrew S. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. **Annals of internal medicine**, v. 130, n. 6, p. 461-470, 1999.

LEITE, Claudia da Costa. Gadolínio e fibrose nefrogênica sistêmica: o que todo médico deve saber. **Radiol. bras**, v. 40, n. 4, p. IV-V, 2007.

LI, Xin et al. Dynamic-contrast-enhanced-MRI with extravasating contrast reagent: rat cerebral glioma blood volume determination. **Journal of Magnetic Resonance**, v. 206, n. 2, p. 190-199, 2010.

LOUIS, David N. et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. **Acta neuropathologica**, v. 131, n. 6, p. 803-820, 2016.

MAGNETIC RESONANCE SAFETY TESTING SERVICES, 2014. Disponível em: <<http://www.magneticresonancesafetytesting.com>>. Acesso em: 13 fev. 2016.

MRI Safety – <<http://www.mrisafety.com>>. Acesso em: 12 fev. 2016.

MROSS, Klaus et al. DCE-MRI assessment of the effect of vandetanib on tumor vasculature in patients with advanced colorectal cancer and liver metastases: a randomized phase I study. **Journal of angiogenesis research**, v. 1, n. 1, p. 5, 2009.

OMURO, Antonio MP et al. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 11, p. 937-948, 2006.

OKSENDAL, Audun N.; HALS, Petter-Arnt. Biodistribution and toxicity of MR imaging contrast media. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 3, n. 1, p. 157-165, 1993.

PATANKAR, Tufail F. et al. Is volume transfer coefficient (K<sub>trans</sub>) related to histologic grade in human gliomas?. **American journal of neuroradiology**, v. 26, n. 10, p. 2455-2465, 2005.

POPE, Whitney B. et al. MR imaging correlates of survival in patients with high-grade gliomas. **American Journal of Neuroradiology**, v. 26, n. 10, p. 2466-2474, 2005.

PROVENZALE, James M.; MUKUNDAN, Srinivasan; DEWHIRST, Mark. The role of blood-brain barrier permeability in brain tumor imaging and therapeutics. **American Journal of Roentgenology**, v. 185, n. 3, p. 763-767, 2005.

PROVENZALE, James M. et al. Correlation of relative permeability and relative cerebral blood volume in high-grade cerebral neoplasms. **American Journal of Roentgenology**, v. 187, n. 4, p. 1036-1042, 2006.

REES, John H. et al. Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. **Radiographics**, v. 16, n. 6, p. 1413-1438, 1996.

RIEMANN, Burkhard et al. Noninvasive Grading of Untreated Gliomas: A Comparative Study of MR Imaging and 3-(Iodine 123)-L- $\alpha$ -methyltyrosine SPECT 1. **Radiology**, v. 225, n. 2, p. 567-574, 2002.

SÃO PAULO (ESTADO). Albert Einstein - Hospital Israelita. Diretrizes Assistenciais – Segurança em Ressonância Magnética. São Paulo, 2012. Disponível em: <<http://medsv1.einstein.br/diretrizes/imagem/Seguranca-em-Ressonancia-Magnetica.pdf>>. Acesso em: 12 fev. 2016.

SHELLOCK, Frank G.; CRUES, John V. MR Procedures: Biologic Effects, Safety, and Patient Care 1. **Radiology**, v. 232, n. 3, p. 635-652, 2004.

SRINIVASAN, Radhika et al. Ex vivo MR spectroscopic measure differentiates tumor from treatment effects in GBM. **Neuro-oncology**, v. 12, n. 11, p. 1152-1161, 2010.

THOMSEN, Henrik S. How to avoid nephrogenic systemic fibrosis: current guidelines in Europe and the United States. **Radiologic Clinics of North America**, v. 47, n. 5, p. 871-875, 2009.

UNITED STATES. FDA – U.S Food and Drug Administration. FDA Explores New Uses for MRI Scans. Disponível em: <<http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm412293.htm>>. Acesso em: 13 fev. 2016.

UEMATSU, Hidemasa et al. Blood volume of gliomas determined by double-echo dynamic perfusion-weighted MR imaging: a preliminary study. **American journal of neuroradiology**, v. 22, n. 10, p. 1915-1919, 2001.

VENEGAS, L. F.; FLECK, J. A biologia das metástases. **Fleck, J. Câncer: integração clinicobiológica**. Rio de Janeiro: Ed. Medsi, p. 55, 1992.

VIGNESWARAN, Krishanthan; NEILL, Stewart; HADJIPANAYIS, Costas G. Beyond the World Health Organization grading of infiltrating gliomas: advances in the molecular genetics of glioma classification. **Annals of translational medicine**, v. 3, n. 7, 2015.

YANKEELOV, Thomas E.; GORE, John C. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in oncology: theory, data acquisition, analysis, and examples. **Current medical imaging reviews**, v. 3, n. 2, p. 91-107, 2007.

YANG, D. et al. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. **Neuroradiology**, v. 44, n. 8, p. 656-666, 2002.

ZHANG, Na et al. Correlation of volume transfer coefficient  $K_{trans}$  with histopathologic grades of gliomas. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 36, n. 2, p. 355-363, 2012.

## ANEXO I

### Autorização da Clínica *Med* Medicina Diagnóstica



Ribeirão Preto-SP, 18 de janeiro de 2016

Eu, Lucas Giansante Abud, diretor clínico na clínica *Med* Medicina Diagnóstica, localizada na rua Bernardino de Campos, 1426, declaro para os devidos fins que autorizo o aluno Pedro Henrique Raffa de Souza, devidamente matriculado no Programa de Mestrado em Saúde e Educação da Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP, a conduzir os estudos de coleta de dados na *Med* Medicina Diagnóstica para o desenvolvimento do Projeto de Mestrado intitulado: “Análise da Variação do Coeficiente de Transferência de Volume  $K^{TRANS}$ ” na Graduação Histológica dos Tumores Gliais”. Este projeto será realizado sob supervisão e orientação da Profa. Dra. Carolina Baraldi Araújo Restini. Tenho ciência que toda e qualquer coleta, somente será realizada após registro do projeto junto ao Ministério da Saúde (Plataforma Brasil) e aprovação por parte do Comitê de Ética em pesquisa da UNAERP.

Por ser verdade, firmo o presente.

Dr. Lucas Giansante Abud  
CRM-SP 117.942

  
Dr. Lucas Giansante Abud

## ANEXO II

## Modelo de Instrumento para Esclarecimento e Identificação



medicina  
diagnóstica

Etiqueta do paciente

**Termo de esclarecimento, ciência e consentimento para exame de Ressonância Magnética**

O exame de Ressonância Magnética utiliza um alto campo magnético associado a ondas de radiofrequência para a aquisição das imagens. Requer cuidados especiais para a sua realização e para a segurança dos pacientes. Em decorrência desse elevado campo magnético, **objetos metálicos (relógios, chaves, moedas, correntes, grampos de cabelo, brincos, anéis, piercings, botões metálicos nas roupas, etc) devem ser previamente retirados**, pois podem ser atraídos pelo equipamento. Portanto, a **entrada na sala com esses objetos é proibida. Cartões de créditos também são danificados pelo equipamento.**

Relacionamos abaixo alguns itens que deverão ser preenchidos de maneira adequada antes da realização do exame. Por favor assinale aqueles que lhe dizem respeito.

Data de Nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_

**1) Motivo do exame:**

2) Possui marcapasso cardíaco? ( ) sim ( ) não	10) Metal devido a acidente (fragmento/projétil)? ( ) sim ( ) não
3) Foi operado alguma vez? ( ) sim ( ) não Do que?	11) Já teve acidente grave? ( ) sim ( ) não
4) Tem algum metal no corpo? ( ) sim ( ) não	12) Trabalha com metal (serralheria/fundição)? ( ) sim ( ) não
5) Derivação ventricular (DVP)? ( ) sim ( ) não	13) Possui tatuagem? ( ) sim ( ) não
6) Clipe de aneurisma, prótese em vasos? ( ) sim ( ) não	14) Possui maquiagem permanente? ( ) sim ( ) não
7) Válvula cardíaca? ( ) sim ( ) não Tipo: _____	15) Tem reação alérgica a medicamentos? ( ) sim ( ) não
8) Bomba de infusão (quimioterapia/insulina)? ( ) sim ( ) não	16) Em caso de mulher: está grávida? ( ) sim ( ) não DUM (data da última menstruação): ____/____/____
9) Implantes (coclear/mamário/parafuso/placa)? ( ) sim ( ) não	17) Tem insuficiência renal? ( ) sim ( ) não

Eu \_\_\_\_\_, nº de RG/CPF: \_\_\_\_\_ autorizo a realização do exame de Ressonância que foi solicitado por meu médico e declaro que:

- estou ciente de que o exame de Ressonância Magnética é um procedimento diagnóstico no qual o(a) paciente é colocado(a) em um forte campo magnético, onde ondas de rádio frequência são enviadas aos tecidos no interior do corpo. Os "ecos" retornantes são transformados em imagens das estruturas internas do corpo através de um computador;
- estou ciente de que, eventualmente, poderá ser administrado um meio de contraste para-magnético (gadolínio). Em poucos pacientes pode ocorrer uma reação adversa ao contraste incluindo náusea, cefaléia, urticária, coceira e vômito. Muito raramente, complicações mais sérias ou reação anafilática podem ocorrer. Os médicos e demais funcionários do setor estão treinados para reconhecer as eventuais reações e tratá-las de imediato.
- Li e entendi as informações acima mencionadas, tendo recebido as explicações necessárias;
- Autorizo a equipe do setor de Ressonância Magnética a realizar o procedimento na forma como foi exposto no presente termo.

Ribeirão Preto, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Ass. Paciente e/ou Responsável

\_\_\_\_\_  
Ass. Médico

Nome: \_\_\_\_\_





## ANEXO IV

UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO  
PRETO - UNAERP



Continuação do Parecer: 1.525.636

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_663139.pdf	15/02/2016 18:31:45		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.doc	15/02/2016 17:43:41	Carolina Baraldi A. Restini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	15/02/2016 17:39:59	Carolina Baraldi A. Restini	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	15/02/2016 17:36:35	Carolina Baraldi A. Restini	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIBEIRAO PRETO, 02 de Maio de 2016

Assinado por:

Luciana Rezende Alves de Oliveira  
(Coordenador)



## APÊNDICE I

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estou ciente de que este trabalho faz parte do Projeto de Pesquisa do Mestrado Educação em Saúde da Universidade de Ribeirão Preto - UNAERP, sob orientação da professora Dra. Carolina Baraldi Araújo Restini, tem por finalidade avaliar o potencial da técnica de permeabilidade por Ressonância Magnética para diferenciação dos Tumores Gliais. Não haverá riscos na participação deste estudo, pois se trata de uma pesquisa baseada na análise dos resultados obtidos nos exames de Ressonância Magnética, utilizando sequências adicionais para compor a amostra pelo método de Ressonância Magnética. Para participar desta pesquisa deverei:

- ❖ Responder a um questionário investigativo, formulado e aplicado pelos pesquisadores;

Estou ciente também que:

- ❖ Minha participação é voluntária;
- ❖ Posso desistir dessa participação a qualquer momento;
- ❖ Não estou exposto a nenhum dano mental ou físico;
- ❖ Não terei nenhum gasto e não receberei nenhum reembolso financeiro por esta participação;
- ❖ Os resultados poderão ser publicados em eventos científicos.

Sendo assim, eu \_\_\_\_\_  
 RG \_\_\_\_\_ concordo em participar deste Trabalho de Mestrado  
 Educação em Saúde como voluntário (a).  
 Ribeirão Preto, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 2016.

Assinatura do (a) Voluntário (a)

*Carolina Baraldi A. Restini*

Profa. Dra. Carolina Baraldi Araújo Restini - Orientadora

CPF: 15.29.74688-41

RG: 25250775-7

Código UNAERP: 12830

Fone: +55(16) 98838-0003

Endereço: Av. Costábile Romano, 2201

CEP: 14096-900 - Ribeirão Preto-SP



Pedro Henrique Raffa de Souza – Mestrando

CPF 195723308-70

RG 20273351-8

Fone: +55(16) 991346864

Endereço: Rua Mário Ignácio, 375 - Cep: 14092-460

Ribeirão Preto-SP

## APÊNDICE II

### Carta de Encaminhamento ao Comitê de Ética Designado

IlmaSr<sup>a</sup>

**Prof<sup>a</sup>Dr<sup>a</sup> Luciana Rezende Alves Oliveira**

**Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da UNAERP**

**Universidade de Ribeirão Preto – Campus Ribeirão Preto**

Ribeirão Preto, 15 de fevereiro de 2016

Venho pelo presente encaminhar o Projeto intitulado: Análise da Variação do Coeficiente de Transferência de Volume  $K^{trans}$  na Graduação Histológica dos Tumores Gliais a ser desenvolvido pelo mestrando - Pedro Henrique Raffa de Souza do Curso de Mestrado em Saúde e Educação, tendo como orientadora a Prof<sup>a</sup>Dr<sup>a</sup> Carolina Baraldi Araújo Restini, docente do programa de mestrado em Saúde e Educação da Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP, para a apreciação deste comitê.

As atividades serão desenvolvidas no Departamento de Radiologia da Clínica Med Medicina Diagnóstica – Hospital São Lucas Ribeirão Preto-SP

Atenciosamente,

*Carolina Baraldi A. Restini*

---

Prof<sup>a</sup>Dr<sup>a</sup> Carolina Baraldi Araújo Restini