

Sérgio Luiz Ramin

Espectroscopia de Prótons por Ressonância Magnética: Aplicação
Clínica em Pacientes com Lesões Encefálicas Focais

São José do Rio Preto

2003

Sérgio Luiz Ramin

Espectroscopia de Prótons por Ressonância Magnética: Aplicação
Clínica em Pacientes com Lesões Encefálicas Focais

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto para
obtenção do título de Doutor no Curso de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde,
Eixo Temático Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Waldir Antonio Tognola

São José do Rio Preto

2003

Ficha Catalográfica

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Ramin, Sérgio Luiz

Espectroscopia de prótons por ressonância magnética: aplicação
clínica em pacientes com lesões encefálicas focais / Sérgio Luiz Ramin.
São José do Rio Preto, 2003, 98 p.

Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Waldir Antonio Tognola

Unitermos:

- 1-Espectroscopia de prótons
- 2-Ressonância magnética
- 3-Lesão encefálica focal

SUMÁRIO

Dedicatória	i
Agradecimento Especial	ii
Agradecimentos	iii
Epígrafe	v
Lista de Figuras	vi
Lista de Tabelas	xi
Lista de Abreviaturas e Símbolos	xii
Resumo	xiv
Abstract	xvi
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivo.....	8
2. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	9
2.1 Casuística.....	9
2.1.1 Perfil dos pacientes.....	10
2.2 Método.....	13
2.2.1 Imagem por ressonância magnética.....	13
2.2.2 Espectroscopia de prótons por ressonância magnética.....	13
2.3 Estudo Estatístico.....	20

3. RESULTADOS.....	21
4. DISCUSSÃO.....	43
5. CONCLUSÕES.....	75
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	76
7. ANEXOS E APÊNDICES.....	99

À minha esposa Célia, incentivadora irrestrita em todos os momentos de nosso convívio.

Aos meus filhos Guilherme e Fernanda, razão maior de todos os meus esforços e conquistas.

Aos meus pais Mário e Nadir, pela minha existência e perseverança na minha formação pessoal e profissional.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Mestre Ilydio Polachini Júnior (in memorian)

*“Há homens que lutam por um dia e são bons.
Há outros que lutam por um ano e são melhores.
Há outros, ainda, que lutam por muitos anos e são muito bons.
Há porém, outros que lutam por toda a vida:
esses são imprescindíveis”.*

Bertold Brecht

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Waldir Antonio Tognola, Chefe do Departamento de Ciências Neurológicas da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (Famerp), pela orientação e constante incentivo durante a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Antonio Ronaldo Spotti do Departamento de Ciências Neurológicas da Famerp e Responsável pelo Serviço de Ressonância Magnética do Hospital Austa, pela colaboração na interpretação das espectroscopias de prótons por ressonância magnética e sugestões, que contribuíram para melhora deste estudo.

Ao Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile, Coordenador Geral do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Famerp, pelo incentivo constante de pesquisas científicas e tecnológicas no âmbito da pós-graduação.

À Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza, Chefe do Departamento de Biologia Molecular da Famerp, pelas valiosas sugestões e críticas que deram enorme contribuição para esta tese.

Ao Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy, Coordenador do Eixo Temático Medicina Interna do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Famerp, pela colaboração na análise estatística.

Ao Prof. Dr. José Antonio Cordeiro do Departamento de Saúde Coletiva e Epidemiologia da Famerp, pela realização e orientação no estudo estatístico.

Ao Prof. Dr. Dulcimar Donizete de Souza, Chefe do Departamento de Especialidades Cirúrgicas da Famerp, pela amizade fraterna e incentivo contínuo desde o início desta pesquisa.

Ao Prof. MsC. Renato Braz de Araujo do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (Ibilce) da Universidade Estadual Paulista (Unesp), Câmpus de São José do Rio Preto, pela amizade, revisão gramatical, tradução do resumo para o inglês e formatação desta tese.

À Profa. Dra. Darlene Arruda, do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Famerp, pela dedicação na execução do estudo anatomopatológico das lesões encefálicas dos pacientes estudados nesta investigação.

Ao Prof. MsC. Serginando Laudenir Ramin da Disciplina Anestesiologia do Departamento de Especialidades Cirúrgicas da Famerp, pelas informações sobre procedimentos anestésicos utilizados.

Aos técnicos em ressonância magnética Sueli, Teca e Valdir, do Hospital Austa, que incansavelmente realizaram todos as espectroscopias deste trabalho.

Ao técnico em computação Luiz Henrique de O. Ferreira da Famerp, pela realização das fotografias dos exames.

À secretária Andréa Rogge do Centro do Cérebro e Coluna de São José do Rio Preto, pela digitação de planilhas com os dados dos pacientes.

Aos colegas neurocirurgiões do Departamento de Ciências Neurológicas da Famerp, pelo amizade, apoio e estímulo para realização da presente pesquisa

Aos funcionários da biblioteca da Famerp, pelo auxílio e apoio na obtenção da bibliografia utilizada.

A todos os pacientes que concordaram em participar do estudo de espectroscopia de prótons, sem os quais não seria possível a realização deste trabalho.

À Deus que sempre ilumina meus caminhos.

“A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido, não na vitória propriamente dita”.

Mahatma Gandhi

“A mente que se abre a uma nova idéia jamais volta ao seu tamanho natural”.

Albert Einstein

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Equipamento utilizado para exames de imagem e espectroscopia de prótons por ressonância magnética..... 14
- Figura 2 - Imagem por ressonância magnética nos cortes axial (A), sagital (B) e coronal (C), mostrando localização do volume cúbico na região parieto-occipital de paciente sem doença..... 17
- Figura 3 - Curva espectroscópica de próton por ressonância magnética de tecido encefálico normal mostrando picos dos metabólitos N-acetil aspartato (Naa), creatina (Cr) e colina (Co)..... 18
- Figura 4 - A - Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial, sagital e coronal ponderadas em T_1 com infusão de contraste paramagnético mostrando lesão fronto-parietal direita, hipointensa, sem realce após contraste, característica de astrocitoma de baixo grau. B - Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com $TE = 136$ ms mostrando pico duplo invertido de lactato (1,33 ppm), diminuição acentuada de N-acetil aspartato (2,0 ppm) e acentuado aumento de colina (3,2 ppm). (Paciente CELRT N° 12, 41 anos)..... 23
- Figura 5- A - Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial e sagital ponderadas em T_1 com infusão de contraste paramagnético mostrando lesão parieto-occipital direita com realce após contraste, em indivíduo com glioblastoma multiforme. B - Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com $TE = 136$ ms mostrando pico de lipídios (1,3 ppm), diminuição acentuada de N-acetil aspartato (2,0 ppm) e acentuado aumento de colina (3,2 ppm). (Paciente EAC N° 41, 72 anos).. 26
- Figura 6- A - Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial e sagital ponderadas em T_1 com infusão de contraste paramagnético mostrando lesão parietal esquerda com realce homogêneo após contraste, em paciente com diagnóstico de meningioma. B - Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com $TE = 136$ ms mostrando pico duplo invertido de alanina (1,48 ppm), ausência de N-acetil aspartato (2,0 ppm) e acentuado aumento de colina (3,2 ppm). (Paciente GMC N° 65, 60 anos)..... 27

- Figura 7 - A - Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial e sagital ponderadas em T_1 com infusão de contraste paramagnético mostrando lesão fronto-parietal direita com realce homogêneo após contraste, em indivíduo com metástase. B - Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com $TE = 136$ ms mostrando picos de lipídios (0,9 e 1,3 ppm), redução acentuada de N-acetil aspartato (2,0 ppm) e creatina (3,0 ppm) e acentuado aumento de colina (3,2 ppm). (Paciente JC N° 85, 70 anos)..... 28
- Figura 8 - A - Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial, sagital e coronal ponderadas em T_1 com infusão de contraste paramagnético mostrando lesão na região cerebelar à direita com realce heterogêneo após contraste, de indivíduo com infarto recente. B- Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com $TE = 136$ ms mostrando pico duplo invertido de lactato (1,33 ppm), redução do N-acetil aspartato (2,0 ppm), leve aumento de colina (3,2 ppm). (Paciente VAS N° 131, 36 anos)..... 34
- Figura 9- A - Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial e coronal ponderada em T_1 mostrando lesão na região frontal direita de indivíduo com abscesso piogênico. B - Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com $TE= 136$ ms mostrando pico invertido de aminoácidos (0,9 ppm), pico duplo invertido de lactato (1,33 ppm), acetato (1,92 ppm) e diminuição considerável de N-acetil aspartato (2,0 ppm), creatina (3,0 ppm) e colina (3,2 ppm) (Paciente DEFM N° 224, 31 anos)..... 35
- Figura 10- A - Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial e sagital ponderadas em T_1 com infusão de contraste paramagnético mostrando lesão frontal esquerda com realce heterogêneo do contraste em indivíduo portador do vírus HIV com toxoplasmose. B - Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com $TE = 136$ ms mostrando picos de lipídios (0,9 e 1,3 ppm), pico invertido de lactato (1,33 ppm), diminuição acentuada de N-acetil aspartato (2,0 ppm) e leve aumento de colina (3,2 ppm). (Paciente MTCC N° 194, 41 anos)..... 36

- Figura 11 - Diagrama de dispersão dos fatores 1 e 3 considerando as razões Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa nos três grupos estudados (Análise de Componentes Principais), responsáveis por 58,5% e 7,5% respectivamente da variação total. A linha que separa os quadrantes direito e esquerda delimita o Fator 1 e a linha que define as regiões superior e inferior delimita o Fator 3. Os caracteres indicam cada indivíduo e o grupo a que pertence. Nota-se distinção dos três grupos. Os indivíduos normais localizam-se mais à esquerda devido ao aumento da concentração do Naa e à redução de Co tornando o fator 1 mais negativo. Os neoplásicos situam-se mais à direita pois a diminuição da concentração de Naa e aumento de Co torna esse fator mais positivo..... 42
- Figura 12- Variação da curva espectroscópica na detecção de metabólitos conforme posição do *voxel* na lesão em um mesmo indivíduo com metástase. Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial, sagital e coronal mostrando lesão occipital à direita com realce anelar do contraste. Note *voxel* no interior da lesão em A e na borda da mesma em C. Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com TE = 136 ms mostrando apenas picos de lipídios detectados em B (*voxel* no interior da lesão) e picos de lipídios, aparecimento de N-acetil aspartato, creatina e acentuado pico de colina detectados em D (*voxel* na borda da lesão), sugerindo lesão neoplásica..... 46
- Figura 13 - Representação esquemática do padrão típico do traçado da espectroscopia de prótons por ressonância magnética do encéfalo realizada em paciente normal, mostrando da direita para a esquerda, picos de N-acetil aspartato (Naa), creatina e colina (Co). Nota-se que o maior pico é o de Naa, sendo sua amplitude aproximadamente o dobro da altura de Co..... 51
- Figura 14 - Representação esquemática do padrão típico do traçado da espectroscopia de prótons por ressonância magnética realizada em paciente portador de neoplasia encefálica, mostrando da direita para a esquerda, picos de N-acetil aspartato (Naa), creatina e colina (Co). Nota-se que o maior pico é o de Co, sendo sua amplitude no mínimo o dobro da altura de Naa..... 53

- Figura 15- Comparação entre imagem e espectroscopia de prótons por ressonância magnética de 2 indivíduos com lesões em fossa posterior. Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial e sagital ponderadas em T_1 com infusão de contraste paramagnético mostrando lesões semelhantes em fossa posterior com realce anelar após contraste em indivíduos com metástase (A) e neurocisticercose (B). Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com $TE = 136$ ms mostrando em C presença de pico duplo invertido de lactato (1,33 ppm), redução de N-acetil aspartato (Naa, 2,0 ppm) e acentuado aumento do pico de colina (Co, 3,2 ppm) e em D picos de lactato, lipídios (1,3 ppm), redução acentuada de Naa e níveis normais de Co e Cr (3,0 ppm) (Pacientes A e C = AGL nº 89, 83 anos; B e D = AO nº 225, 32 anos)..... 64
- Figura 16- Comparação entre imagem e espectroscopia de prótons por ressonância magnética de 2 indivíduos portadores do vírus HIV. Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial e sagital ponderadas em T_1 com infusão de contraste paramagnético mostrando lesões semelhantes em núcleos de base à esquerda com realce heterogêneo do contraste em indivíduos com linfoma (A) e toxoplasmose (B). Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com $TE = 136$ ms mostrando em (C) redução de N-acetil aspartato (Naa, 2,0 ppm) e acentuado aumento do pico de colina (Co, 3,2 ppm) e em (D) pico de lipídios (1,3 ppm), pico invertido de lactato (1,33 ppm), redução acentuada de Naa e leve aumento de Co (Pacientes A e C = ACC nº 206, 47 anos; B e D = MTCC nº 194, 41 anos)..... 68
- Figura 17- Comparação entre imagem e espectroscopia de prótons por ressonância magnética de 2 indivíduos com lesões semelhantes no hemisfério cerebelar à direita. Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial, sagital e coronal ponderadas em T_1 com infusão de contraste paramagnético mostrando lesões cerebelares com realce heterogêneo do contraste em indivíduos com astrocitoma de baixo grau (A) e infarto (B). Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com $TE = 136$ ms mostrando em C pico duplo invertido de lactato (1,33 ppm), acentuada redução de N-acetil aspartato (Naa, 2,0 ppm) e aumento de colina (Co, 3,2 ppm) e em D pico invertido de lactato, discreta redução de Naa e níveis normais de Co (Pacientes A e C = ML nº 148, 32 anos; B e D = VAS nº 131, 36 anos)..... 70

Figura 18- Comparação entre imagem e espectroscopia de prótons por ressonância magnética de 2 indivíduos com lesões semelhantes em região periventricular direita. Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial T1 e sagital T2 em indivíduo com cisto epidermóide (A) e em (B) cortes axial e sagital T1 em indivíduo com astrocitoma de baixo grau. Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com TE = 136 ms mostrando em C pico de lipídios (1,3 ppm), pico duplo invertido de lactato (1,33 ppm) e redução dos picos de N-acetil aspartato (Naa, 2,0 ppm), creatina (Cr, 3,0 ppm) e colina (Co, 3,2 ppm) e em D pico de lactato, redução de Naa e aumento de Co..... 71

Figura 19- Comparação entre imagem e espectroscopia de prótons por ressonância magnética de 2 indivíduos com lesões semelhantes em ambos hemisférios cerebrais. Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial e sagital ponderadas em T₁ com infusão de contraste paramagnético mostrando lesões cerebrais múltiplas com realce heterogêneo do contraste em indivíduos com processos inflamatórios múltiplos (tuberculose) (A) e lesões metastáticas múltiplas (melanoma) (B). Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com TE = 136 ms mostrando em C picos de lipídios (0,9 e 1,3 ppm) e redução dos picos de N-acetil aspartato (Naa, 2,0 ppm), creatina (Cr, 3,0 ppm) e colina (Co, 3,2 ppm) e em D picos de lipídios, redução de Naa e Cr e elevado pico de Co (Pacientes A e C= NMF nº 74, 49 anos; B e D= MDB nº 88, 25 anos).....72

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1- Caracterização dos grupos de pacientes considerando o diagnóstico e número de pacientes e espectroscopias..... 12
- Tabela 2 - Razão dos metabólitos Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa, expressa pela mediana, obtida nas espectroscopias de prótons por ressonância magnética (n = 169) de indivíduos com doenças encefálicas neoplásicas..... 22
- Tabela 3 - Razão dos metabólitos Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa, expressa pela mediana, obtida nas espectroscopias de prótons por ressonância magnética de indivíduos com doenças encefálicas neoplásicas como astrocitomas grau I/II (A I/II), astrocitomas grau III/IV (A III/IV), meningiomas (Men) e metástases (Met), e comparação dos valores das razões entre esses subgrupos pelo teste de Kruskal-Wallis com correção de Dunn..... 29
- Tabela 4 - Razão dos metabólitos Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa, expressa pela mediana, obtida nas espectroscopias de prótons por ressonância magnética (n = 58) de indivíduos com doenças encefálicas focais não neoplásicas..... 32
- Tabela 5- Razão dos metabólitos Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa, expressa pela mediana, obtida nas espectroscopias de prótons por ressonância magnética de indivíduos com doenças encefálicas focais não neoplásicas conforme a doença..... 33
- Tabela 6 - Razão dos metabólitos Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa, expressa pela mediana, obtida nas espectroscopias de prótons por ressonância magnética (n = 32) de indivíduos normais..... 38
- Tabela 7- Razão dos metabólitos Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa, expressa pela mediana, obtida nas espectroscopias de prótons por ressonância magnética de indivíduos com doenças encefálicas focais neoplásicas (Grupo I), não neoplásicas (Grupo II) e normais (Grupo III), e comparação dos valores das razões entre esses grupos pelo teste de Kruskal-Wallis com correção de Dunn..... 40

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ala	Alanina
ACP	Análise de componentes principais
CAM	Concentração alveolar mínima
CHESS	<i>Chemical shift selective</i>
cm	Centímetro
cm ³	Centímetro cúbico
Co	Colina / Fosfocolina
Cr	Creatina / Fosfocreatina
DWI	<i>Diffusion-weighted imaging</i>
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
ERM	Espectroscopia por ressonância magnética
Famerp	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
FOV	<i>Field of view</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
IR	<i>Inverse recovery</i>
IRM	Imagem por ressonância magnética
Lac	Lactato
Li	Lipídios
Men	Meningioma

Met	Metástase
mg/kg	Miligramas por kilograma
min	Minutos
mmol	Milimol
mmol/kg	Milimol por kilograma
mmol/L	Milimol por litro
ms	Milissegundo
Mi	Mio-inositol
Naa	N-acetil aspartato
P	Nível de significância
PET	<i>Positron emission tomography</i>
ppm	Partes por milhão
PRESS	<i>Point resolved spectroscopy</i>
RM	Ressonância magnética
s	Segundos
STEAM	<i>Stimulated echo acquisition mode</i>
T	Tesla
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de repetição
VOI	Volume de interesse
µg/kg/min	Micrograma por kilograma por minuto
%	Porcentagem

RESUMO

A espectroscopia de prótons por ressonância magnética é um método não invasivo que possibilita a detecção de alterações metabólicas e bioquímicas de áreas do encéfalo. Este estudo teve como objetivo avaliar a aplicação clínica da espectroscopia de prótons por ressonância magnética em pacientes com lesões encefálicas focais, considerando-se a possibilidade de diferenciar tecido encefálico normal do patológico, lesões neoplásicas de não neoplásicas, neoplasias encefálicas entre si e lesões similares identificadas pela imagem por ressonância magnética. Foram estudados prospectivamente 308 exames de espectroscopia de prótons por ressonância magnética em 287 pacientes com lesões encefálicas focais, sendo 147 do sexo masculino (51,2%) e 140 do feminino (48,8%). Os exames foram divididos em três grupos: Grupo I - 169 exames de pacientes com neoplasias encefálicas; Grupo II - 58 exames de pacientes com lesões encefálicas focais não neoplásicas e Grupo III - 32 exames como grupo controle. Para realização da espectroscopia de prótons por RM foi utilizado o método *single voxel* com tempo de eco de 136 ms. Foram feitas análises qualitativa do comportamento dos picos dos metabólitos N-acetilaspártato (Naa - 2,0 ppm), creatina (Cr - 3,0ppm) e colina (Co - 3,2 ppm), expressos em gráfico, e quantitativa por meio do cálculo das razões Naa/Cr Co/Cr e Co/Naa, efetuado com base na amplitude do pico. A análise estatística incluiu teste de Kruskal-Wallis e análise de componentes principais. Na maioria das espectroscopias feitas em pacientes do Grupo I, houve aumento acentuado do pico de Co e redução do pico de Naa, nos exames do grupo II,

leve aumento Co e redução de Naa, enquanto nos indivíduos do Grupo III nos exames o pico de Naa sempre foi o maior, correspondendo ao dobro da altura dos picos de Co e Cr. O metabólito lipídios (0,9 e 1,3 ppm), que geralmente indica necrose, foi detectado mais comumente em neoplasias malignas (glioblastoma multiforme e metástases) e processo inflamatório por toxoplasmose. Os aminoácidos (0,9 ppm invertido) foram detectados exclusivamente em abscessos piogênicos. Os valores das medianas das razões Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa nos exames dos pacientes do grupo I foram 0,75, 3,00 e 4,00; no grupo II 1,13, 1,20 e 0,92 e no grupo III 2,00, 0,76 e 0,40, respectivamente. Com as razões estudadas, foi possível diferenciar significativamente os três grupos ($p < 0,001$). A aplicação clínica da espectroscopia de prótons por ressonância magnética é útil para a elucidação do diagnóstico etiológico de lesões encefálicas focais. O padrão metabólico obtido pela espectroscopia de prótons é distinto entre tecido encefálico normal e patológico, havendo também diferença significativa entre lesões neoplásicas e não neoplásicas. A espectroscopia de prótons por ressonância magnética contribui para diferenciar lesões encefálicas focais similares ao exame de imagem por ressonância magnética.

ABSTRACT

Proton magnetic resonance spectroscopy is a noninvasive method that allows the detection of metabolic and biochemical changes in areas of the brain. This investigation focused on the clinical applications of proton MR spectroscopy in patients with focal brain lesions, considering the possibility of differentiate the normal brain tissue of pathological, neoplastic or non-neoplastic disorders, brain neoplasms to each other and similar lesions identified by the magnetic resonance imaging. A total of 308 proton magnetic resonance spectroscopies in 287 patients with focal brain lesions, 147 (51.2%) males and 140 (48.8%) females, was divided into three groups: Group I - 169 exams of patients with brain neoplastic; Group II - 58 exams of patients with non-neoplastic focal brain lesions, and Group III - 32 exams of individuals without lesions. Single voxel proton MR spectroscopy with echo time 136 ms was the method used. The qualitative analysis of the peaks of metabolites N-acetyl aspartate (Naa - 2,0 ppm), creatine (Cr - 3,0 ppm) and choline (Cho - 3,2ppm), expressed in graph, and quantitative by means of the calculation of the ratios Naa/Cr, Co/Cr and Co/Naa through height measurement of the peaks in the graph. The statistical analysis included Kruskal-Wallis test and principal component analysis. In most of spectroscopies performed in patients of Group I, there was an accentuated increase of Cho peak and reduction of Naa; in Group II slight increase of Cho and decrease of Naa was observed, while in the individuals of Group III Naa was the larger peak, corresponding to the double of the height of the Cho and Cr peaks. Lipids (0.9 and 1.3 ppm), that

generally indicate necrosis, was detected more usually in malignant neoplasms (multiforme glioblastoma and metastases) and inflammatory process by toxoplasmosis. Aminoacids (0.9 ppm inverted) were detected only in pyogenic abscesses. Median values of Naa/Cr, Co/Cr and Cho/Naa ratios in Group I were 0.75, 3.00, and 4.00; 1.13, 1.20, and 0.92 in Group II; and 2.00, 0.76, and 0.40 in group III, respectively. With the ratios studied, it was possible differentiate significantly the three groups ($p < 0.001$). The clinical application of the proton MR spectroscopy is useful to the elucidation of the etiological diagnosis of focal brain lesions. Metabolic pattern obtained by proton spectroscopy is distinct between normal brain tissue and pathological, occurring significant difference between neoplastic of non-neoplastic disorders. Proton magnetic resonance spectroscopy contribute to differentiate focal brain lesions similar to the magnetic resonance imaging exam.

1. INTRODUÇÃO

Os princípios básicos da ressonância magnética (RM) são conhecidos desde a década de 40, porém devido às dificuldades técnicas, somente no início dos anos 80 foram adquiridas as primeiras imagens do corpo humano por RM. Em termos de comparação, foi apenas quatro meses o intervalo de tempo entre o desenvolvimento dos princípios de raios-X (radiação ionizante) e as primeiras imagens por esse método⁽¹⁾.

A imagem por ressonância magnética é um método excelente para diagnóstico anatômico e estrutural do encéfalo, todavia não fornece informações funcionais ou metabólicas. Desde o final da década de 80, as opções para avaliar atividades metabólicas e funcionais do encéfalo incluíam a realização de tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou a ressonância magnética funcional (difusão, perfusão e espectroscopia)^(2,3), que eram utilizadas principalmente em pesquisas científicas. Esses equipamentos eram e ainda são, como no caso do PET, caros e inacessíveis na maioria dos centros médicos mundiais. Contudo, em meados da década passada, com o desenvolvimento de programas computacionais específicos para espectroscopia, acoplando-os aos aparelhos de ressonância magnética já existentes, houve queda considerável de preços e com isso, o uso clínico de espectroscopia por RM *in vivo* tornou-se rotineiro em muitos hospitais⁽⁴⁾.

A espectroscopia por ressonância magnética (ERM) é um dos instrumentos usados para determinar os componentes da estrutura molecular ou detectar a presença de metabólitos, sendo útil para análise do perfil metabólico e bioquímico de áreas do

encéfalo⁽⁴⁾. Vários elementos químicos podem ser usados para se obter a ERM tais como fósforo (^{31}P)⁽⁵⁻⁷⁾, carbono (^{13}C)^(8,9), hidrogênio (^1H) etc⁽¹⁰⁾.

Os princípios físicos da espectroscopia por RM e imagem por RM são os mesmos, baseando-se no sinal de energia que ocorre quando o núcleo de um átomo é exposto a um forte campo magnético externo e submetido à uma onda de radiofrequência, a uma frequência específica, denominada frequência de ressonância⁽⁸⁾. Esse sinal pode ser convertido na forma de um gráfico (espectro) do sinal em função da frequência ou imagem, dependendo do modo pelo qual os dados são processados .

As primeiras espectroscopias por RM realizadas *in vivo*, ocorridas no início dos anos 80, foram obtidas pela ressonância do núcleo de fósforo (^{31}P), revelando o perfil do metabolismo energético das células dos tecidos estudados⁽⁷⁾. Devido principalmente à baixa sensibilidade magnética, baixa concentração dos átomos de ^{31}P e também pela inadequada resolução espacial em lesões encefálicas focais de pequenas e médias dimensões⁽⁷⁾, esse método foi substituído pela espectroscopia de prótons de hidrogênio, especialmente em estudo encefálico.

A ressonância de prótons de hidrogênio é atualmente a mais utilizada para obtenção da neuro-espectroscopia, pois são os átomos mais abundantes do corpo humano e seu núcleo emite o mais intenso sinal de radiofrequência, quando em campo magnético externo, em relação aos demais núcleos⁽¹⁰⁾. Além disso, a espectroscopia de próton de hidrogênio por RM é mais rapidamente realizada e de fácil interpretação.

Em 1989 Frahm *et al.*^(11,12) publicaram os primeiros relatos de espectroscopia de prótons por RM *in vivo*, descrevendo detalhadamente a metodologia utilizada para detectar e mensurar as concentrações de metabólitos no encéfalo humano. Esse método

é reconhecidamente não invasivo. É aprovado desde 1996 pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos. Quando associado à imagem por ressonância magnética, possibilita a correlação de alterações metabólicas e bioquímicas com mudanças fisiológicas e anatômicas dentro de um volume previamente determinado no encéfalo⁽¹³⁾.

O estudo da espectroscopia de prótons por RM encefálica é útil sempre que houver necessidade de avaliação bioquímica e ou metabólica. Nesse caso incluem-se diagnóstico diferencial de lesões encefálicas focais (doenças neoplásicas e não neoplásicas)⁽¹⁴⁻²⁰⁾, lesões encefálicas em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida⁽²¹⁻²³⁾, diagnóstico de demência⁽²⁴⁻²⁶⁾ e outras doenças degenerativas⁽²⁷⁾. Além disso, é indicado no acompanhamento de tratamento radioterápico em pacientes com neoplasia encefálica⁽²⁸⁻³⁰⁾, em doenças desmielinizantes como esclerose múltipla^(31,32) e leucodistrofias^(6,33), no diagnóstico e prognóstico de lesões isquêmicas encefálicas^(34,35) e lesões traumáticas⁽³⁶⁻⁴¹⁾, na avaliação de epilepsia⁽⁴²⁻⁴⁴⁾, na análise de alterações bioquímicas em encefalopatias hepáticas^(45,46) e em afecções neuropediátricas como tumores encefálicos, erros inatos do metabolismo e encefalopatia hipóxica^(4,47-50).

A realização de exame por RM, inclusive espectroscopia, apresenta contra-indicações absolutas em pacientes com marca-passo cardíaco ou outro aparelho eletrônico implantado no corpo, e com clips metálicos de aço em aneurismas encefálicos. Pacientes com claustrofobia e crianças necessitam de sedação⁽⁵¹⁾.

Existem basicamente dois métodos de espectroscopia de prótons por RM: volume único de interesse (*single voxel*) e volumes múltiplos de interesse (*multivoxel*) com ou sem imagem espectroscópica. O método *single voxel* consiste em analisar o

perfil bioquímico de um único volume cúbico em uma área de interesse, sendo utilizada principalmente no estudo do encéfalo^(4,16,52,53). O segundo método fornece informações bioquímicas sobre múltiplos, pequenos e contíguos volumes focalizados em determinada área de interesse, que podem ser processadas para criar mapas da distribuição metabólica dos tecidos. Essa técnica difere da anterior, pois as informações obtidas podem ser formatadas em imagem⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

Um dos desafios marcantes superados ao longo do desenvolvimento da espectroscopia de prótons por RM foi a supressão do sinal do próton da molécula de água. Esse sinal é muito amplo devido à elevada concentração dessa molécula, geralmente 10 mil vezes maior que a dos outros metabólitos, pois aproximadamente 70 a 80% do volume do encéfalo é constituído de água^(25,57). Essa supressão é fundamental para se detectar metabólitos de interesse no tecido encefálico pela espectroscopia de prótons.

Para adquirir espectroscopia de próton por RM é necessário estimular os prótons somente dentro do volume de interesse de estudo. Dentre as várias técnicas empregadas, as mais comumente utilizadas são PRESS (*point resolved spectroscopy*) e STEAM (*stimulated echo acquisition mode*)^(11,13,36,52,57-61).

Outro aspecto relevante da espectroscopia de prótons por RM é a escolha do tempo de eco (TE), momento em que o sinal do próton é captado. Quando o TE for curto (menor que 30 ms), o espectro detecta maior número de metabólitos, porém é mais provável que ocorra sobreposições dos picos dificultando a interpretação gráfica da curva espectroscópica; é mais utilizado no estudo de doenças metabólicas e difusas⁽⁵²⁾. Quando o TE for longo (maior que 135 ms) detecta-se menor número de

metabólitos, no entanto com melhor definição dos picos facilitando a análise gráfica, sendo mais usado em lesões encefálicas focais. De modo geral, quando o TE curto for necessário utiliza-se a técnica STEAM enquanto em estudos que requerem TE longo emprega-se a técnica PRESS^(8,57).

A espectroscopia de próton por RM *in vivo* permite detectar a presença de alguns metabólitos existentes no tecido encefálico desde que sua concentração mínima esteja entre 0,5 e 1,0 mmol⁽⁶⁾. Dentre eles alguns apresentam importância clínica^(25,48,49, 62-72) tais como:

1. N-acetil aspartato (Naa) - É um marcador neuronal, ou seja, está presente nos corpos e axônios dos neurônios, indicando sua densidade e viabilidade. É produzido nas mitocôndrias e está presente apenas no tecido encefálico. Conseqüentemente, o seu pico de representação na espectroscopia de próton será reduzido sempre que houver perda neuronal, como por exemplo em gliomas, isquemia e doenças degenerativas. Aparece na frequência de 2,02 ppm.

2. Creatina (Cr) - É o marcador do acentuado metabolismo energético aeróbico das células encefálicas; existente em maior concentração na substância cinzenta quando comparada à substância branca. O pico da Cr é praticamente constante, podendo ser utilizado como valor de referência em relação aos demais metabólitos. A fosfocreatina também contribui na representação desse pico. Ocasionalmente, em tumores encefálicos ocorre redução do pico da Cr, principalmente em metástase encefálica. Aparece na frequência de 3,02 ppm, porém um pico adicional de Cr pode ser visível em 3,94 ppm.

3. Colina (Co) - É uma molécula constituinte do metabolismo fosfolipídico da membrana celular que, juntamente com fosfocolina e glicerofosfocolina, contribuem na representação de seu pico na frequência de 3,2 ppm. Sua concentração é levemente maior na substância branca em relação à cinzenta. O aumento do pico de Co indica síntese (fosfocolina) e ou degradação (glicerofosfocolina) dessa membrana e reflete a densidade celular. Geralmente, sua concentração está muito aumentada em casos de processo expansivo neoplásico encefálico.

4. Lactato (Lac) - Geralmente, não é detectado na espectroscopia de próton no tecido encefálico. Quando presente, indica condição patológica, significando produtos finais do metabolismo anaeróbico. O Lac pode ser identificado em cistos, tecidos hipóxicos/isquêmicos e algumas neoplasias. Nos tumores encefálicos sua presença não é indicativo de malignidade. É visível como pico duplo na curva espectroscópica. Aparece na frequência de 1,33 ppm.

5. Lipídios móveis (Li) - Normalmente, esse metabólito também não é detectado espectroscopicamente. Em estados patológicos em que ocorre necrose como neoplasias malignas e processos inflamatórios/infecciosos, existe acentuado pico de Li, significando degradação da membrana celular. O Li que integra a membrana celular intacta não é detectável na espectroscopia de prótons por RM. Esse pico é identificado nas frequências entre 0,9 (metil) e 1,3 (metileno) ppm.

6. Mio-inositol (Mi) - É considerado como marcador glial funcional, sendo importante agente osmótico regulador do volume celular. Geralmente pode ser reduzido na encefalopatia hepática e aumentado na doença de Alzheimer. Aparece em frequência de 3,56 ppm.

Outros metabólitos que podem ser identificados na espectroscopia de próton por RM em casos patológicos incluem: a) alanina que pode ser detectada como pico duplo invertido nos meningiomas e abscessos encefálicos (frequência 1,48 ppm); b) glutamato/glutamina podem aparecer aumentados em encefalopatia hepática (2,05 a 2,5 ppm); c) acetato e succinato que podem ocorrer em abscessos e neurocisticercose (1,92 e 2,4 ppm, respectivamente) e d) aminoácidos citosólicos (valina, leucina, isoleucina), também presente nos abscessos (0,9 ppm).

A espectroscopia de próton por ressonância magnética em São José do Rio Preto teve grande impulso a partir da contribuição do Dr. Ilydio Polachini Júnior do *Kalamazoo Neuro Institute*, Kalamazoo, Michigan, Estados Unidos. Instalou no final de 1998 programa computacional específico para espectroscopia, acoplado ao aparelho de ressonância magnética já existente no Centro de Diagnóstico do Hospital Austa, que se tornou um dos primeiros centros médicos a realizar esse método no Brasil. Com isso iniciou-se a aplicação clínica da espectroscopia por RM em pacientes com doenças do sistema nervoso central, realizada rotineiramente.

Com a disponibilidade desse método decidiu-se estudar pacientes com lesões encefálicas focais. Embora exista grande quantidade de trabalhos publicados sobre espectroscopia de próton por ressonância magnética em lesões encefálicas focais, a maioria deles tende a descrever somente padrões metabólicos dessas lesões⁽⁷³⁾. No entanto, são poucos os estudos que ressaltam o valor do diagnóstico diferencial complementar que esse método adiciona à imagem por RM. Nesse contexto destacam-se os casos em que a imagem suscita dúvida quanto à etiologia da lesão, como por exemplo na diferenciação entre lesões neoplásicas e não neoplásicas, infarto e gliomas

de baixo grau, metástases e tumores primários ou abscessos etc^(16,73,74). Essa utilidade clínica não tem sido definida em grandes séries de pacientes.

A possibilidade de contribuir para o diagnóstico etiológico de lesões encefálicas focais pela espectroscopia de próton por ressonância magnética, método não invasivo e sem riscos para o paciente, justifica a realização e mostra a relevância deste estudo.

1.1 Objetivo

Este estudo teve como objetivo avaliar a aplicação clínica da espectroscopia de prótons por ressonância magnética em pacientes com lesões encefálicas focais, considerando-se a possibilidade de diferenciar:

- 1) tecido encefálico normal do patológico;
- 2) lesões neoplásicas de não neoplásicas;
- 3) neoplasias encefálicas entre si;
- 4) lesões similares identificadas pela imagem por ressonância magnética.

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2.1 Casuística

Foram estudados prospectivamente 308 exames de espectroscopia de prótons por ressonância magnética em 287 pacientes, com idade variando de 4 a 85 anos, sendo 147 (51,2%) do sexo masculino e 140 (48,8%) do feminino. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - Famerp (Apêndice 1).

Foram submetidos ao exame de espectroscopia de prótons por RM somente aqueles pacientes que fizeram exame de imagem por ressonância magnética e que apresentaram lesões encefálicas focais. Esses indivíduos, a maioria proveniente do Hospital de Base da Famerp, realizaram esses exames no Centro de Diagnóstico do Hospital Austa de São José do Rio Preto, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2001.

Antes da realização desse exame, o paciente ou o responsável por ele preencheu formulário específico em que constavam dados como nome, idade, sexo, endereço, sintomatologia, contra-indicações e explicações sobre o exame (Anexo 1). Em seguida, o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado após leitura (Apêndice 2).

2.1.1 Perfil dos Pacientes

Dos 287 pacientes, 49 foram excluídos por não estarem de acordo com os critérios de inclusão citados abaixo. Assim, foram estudados 206 pacientes com lesões encefálicas focais e 32 indivíduos normais submetidos a um total de 259 espectroscopias de prótons por RM (Apêndice 3). Esses indivíduos foram divididos em 3 grupos (Tabela 1).

O grupo I, constituído por 148 pacientes com neoplasias encefálicas, foi submetido a 169 espectroscopias. Nesse grupo, 13 pacientes realizaram esse exame duas vezes e 4 repetiram três vezes. Em todos esses pacientes a repetição da espectroscopia foi feita em datas distintas, no período pós-operatório, geralmente para analisar a possibilidade de recidiva e resíduo tumoral ou gliose reacional detectados em exames de imagem. Do total de pacientes neoplásicos, 16 estavam na faixa pediátrica e tinham entre 4 e 16 anos. O grupo II foi formado por 58 indivíduos com doenças encefálicas focais não neoplásicas (inflamatórias/infecciosas, isquêmicas e desmielinizantes) que realizaram 58 espectroscopias. O grupo III, constituído de 32 indivíduos sem quaisquer lesões detectadas pela imagem por RM, foi considerado grupo controle.

Todas as neoplasias do grupo I, exceto 5 casos de glioma de tronco cerebral, foram confirmadas por exame histopatológico feito por meio de procedimento cirúrgico durante a ressecção ou biópsia, baseado na classificação da Organização Mundial de Saúde^(79,80). Os astrocitomas foram subclassificados conforme o grau de malignidade (I a IV), sendo os graus I e II aqui denominados astrocitomas de baixo grau, enquanto os graus III e IV (glioblastoma multiforme) de astrocitomas de alto

grau. A maioria desses exames foi realizada no Laboratório de Patologia do Hospital de Base - Famerp.

No grupo II, o diagnóstico baseou-se em história clínica, exames de imagem por RM, sorológicos, de líquido cefalorraquidiano e evolução clínica. Os casos de abscessos piogênicos encefálicos foram confirmados por meio de procedimento cirúrgico e exames microbiológicos. Nos pacientes com infarto encefálico, quando a espectroscopia de prótons por RM foi realizada até a primeira semana após início da sintomatologia, denominou-se infarto recente e após uma semana, de tardio. Nos indivíduos portadores de HIV com lesão encefálica focal, o diagnóstico de processo inflamatório foi efetuado por meio de involução da lesão após 2 a 3 semanas de tratamento específico para toxoplasmose .

No grupo III, efetuou-se a localização do *voxel* preferencialmente na substância cinzenta (região parieto-occipital mediana) em 21 pacientes e na substância branca (região de *corona radiata*) em 11 indivíduos, pois dependendo da localização do *voxel* haverá leve variação do pico de colina.

Tabela 1 - Caracterização dos grupos de pacientes considerando o diagnóstico e número de pacientes e espectroscopias.

Diagnóstico	Nº de Pacientes	Nº de Espectroscopias
Grupo I		
Astrocitomas		
Grau I/II (baixo grau)	26	36
Grau III/IV (alto grau)	40	47
Meningiomas	31	31
Metástases	25	28
Outros	26	27
Subtotal	148	169
Grupo II		
Infarto encefálico		
Recente	9	9
Tardio	10	10
Neurocisticercose	8	8
Abscesso piogênico	4	4
Processo inflamatório/HIV+	15	15
Outros	12	12
Subtotal	58	58
Grupo III		
Normal	32	32
Total	238	259

2.2 Método

Para realização do exame, os pacientes permaneceram em decúbito dorsal dentro do equipamento, mantendo-se imóveis e com respiração normal. Os exames de imagem por RM e espectroscopia de prótons por RM foram realizados em aparelho Gyroscan ACS-NT 1,5 T (Philips Medical Systems, Best, Holanda) (Figura 1).

2.2.1 Imagem por ressonância magnética

Inicialmente as imagens por RM foram obtidas rotineiramente em cortes axial, sagital e coronal nas seqüências de pulso *flair*, IR (recuperação da inversão), ecoplanar e ponderadas em T1 (pré e pós-contraste paramagnético)⁽⁷⁵⁾. Os parâmetros técnicos utilizados em cada seqüência encontram-se no Anexo 2.

Em casos de crianças, pacientes portadores de claustrofobia e aqueles com dificuldade para permanecer imóveis, houve necessidade de sedação para exame de imagem por RM. Nesses casos, utilizou-se infusão endovenosa de propofol com uma dose inicial de 2 a 3 mg/kg seguido de infusão contínua (75 µg/kg/min) com ventilação espontânea ou anestesia inalatória com sevoflurano 0,5 a 1,0 CAM⁽⁷⁶⁾. Os pacientes foram monitorizados continuamente com oxímetro de pulso In Vivo 4500 MRI (In Vivo Research Inc., Orlando, Florida, Estados Unidos). A mesma dosagem aplicada foi suficiente para realização de espectroscopia de prótons por RM.

2.2.2 Espectroscopia de prótons por ressonância magnética

Para localização do volume de interesse de estudo (*voxel*), na maioria das espectroscopias de prótons por RM foram usadas imagens ponderadas em T1, obtidas nos 3 planos ortogonais, após injeção endovenosa de contraste paramagnético à base

de gadodiamida Omniscan® (Nycomed Ireland, Cork, Irlanda) na dosagem de 0,1 mmol/kg de peso corporal.



Figura 1 - Equipamento utilizado para exames de imagem e espectroscopia de prótons por ressonância magnética.

Para realização da espectroscopia de prótons por RM foi utilizado o método *single voxel*, que consiste em volume cúbico único em uma área de interesse dentro do encéfalo. A região de interesse de estudo, volume cúbico ou *voxel* foi escolhida a partir dos planos axial, sagital e coronal, visando colocação acurada do *voxel* (Figura 2). Utilizou-se volume padrão de $8,0 \text{ cm}^3$ (um cubo de $2,0 \times 2,0 \times 2,0 \text{ cm}$) e o mínimo de $3,375 \text{ cm}^3$ ($1,5 \times 1,5 \times 1,5 \text{ cm}$), que foi aplicado em casos de lesões de pequenas dimensões.

Em todas as espectroscopias de prótons, tentou-se evitar ao máximo a localização do *voxel* em áreas necróticas, porções císticas e sua contaminação com tecido encefálico normal. Nos casos em que as lesões apresentaram componentes sólidos e císticos, o *voxel* foi localizado predominantemente na porção sólida, onde o realce ao contraste paramagnético facilitava a localização do mesmo.

Na medida do possível, evitou-se a localização do *voxel* próxima de estruturas ósseas, cavidades aéreas como seios da face e base do crânio, regiões com hemorragias recentes ou tardias devido a depósitos de ferro e produtos de degradação de hemoglobinas, e calcificações.

Uma bobina de cabeça polarizada circular foi empregada em todas as espectroscopias, utilizando-se a técnica PRESS⁽⁶¹⁾ com $TE = 136 \text{ ms}$, $TR = 2000 \text{ ms}$ e a média de 128 sinais adquiridos em todos os pacientes. Conforme protocolo da Philips para realização de exames em aparelho Gyroscan Intera 1.5 T^(77,78), efetuou-se de modo automático a homogeneização do campo magnético no *voxel* (*shimming*), e, em seguida, a supressão de água pela seqüência de pulso CHESS (*chemical shift selective*). Em seguida, iniciou-se a aquisição de dados, cuja duração foi 4 min 24 s,

para obtenção da curva espectroscópica. Uma vez adquiridos os dados, a escala de radiofrequência desses sinais é transformada, por meio da equação denominada Transformada de Fourier, em escala matemática que possibilita a visibilização de picos em gráfico. A duração total desses processos para obter espectroscopia foi 10 min.

O espectro representa sinais de radiofrequência emitidos dos núcleos de prótons dos diferentes metabólitos dentro da região de interesse de estudo. No eixo horizontal do gráfico são representados metabólitos específicos sempre nas mesmas frequências, em escala expressa em partes por milhão (ppm). O eixo vertical mostra a altura dos picos dos metabólitos, representado em escala de intensidade arbitrária. A Figura 3 mostra curva espectroscópica de próton por RM do tecido encefálico normal com os picos dos metabólitos Naa, Cr e Co. A análise do gráfico é efetuada da direita para a esquerda, descrevendo os picos de metabólitos da menor para maior frequência.

Cada pico representa a detecção de metabólitos, sendo que o Naa aparece sempre na mesma posição no gráfico com frequência de 2,02 ppm, a Cr 3,02 ppm e a Co 3,2 ppm. Também foi analisada a presença dos picos de Lac na frequência de 1,33 ppm como pico duplo invertido, Li (de 0,9 a 1,3 ppm), alanina (1,48 ppm) também como pico duplo invertido, acetato e succinato (1,92 e 2,4 ppm, respectivamente) e aminoácidos citosólicos (0,9 ppm) como pico único invertido.

Foi feita análise qualitativa do comportamento dos picos dos metabólitos acima mencionados expressos na curva espectroscópica, com interpretação efetuada por meio de inspeção visual de maneira similar àquela realizada em outros exames gráficos como eletroencefalograma (EEG) e eletrocardiograma (ECG). Os metabólitos Naa, Cr

e Co também foram avaliados quantitativamente por meio do cálculo das razões Naa/Cr , Co/Cr e Co/Naa , efetuado com base na amplitude do pico.

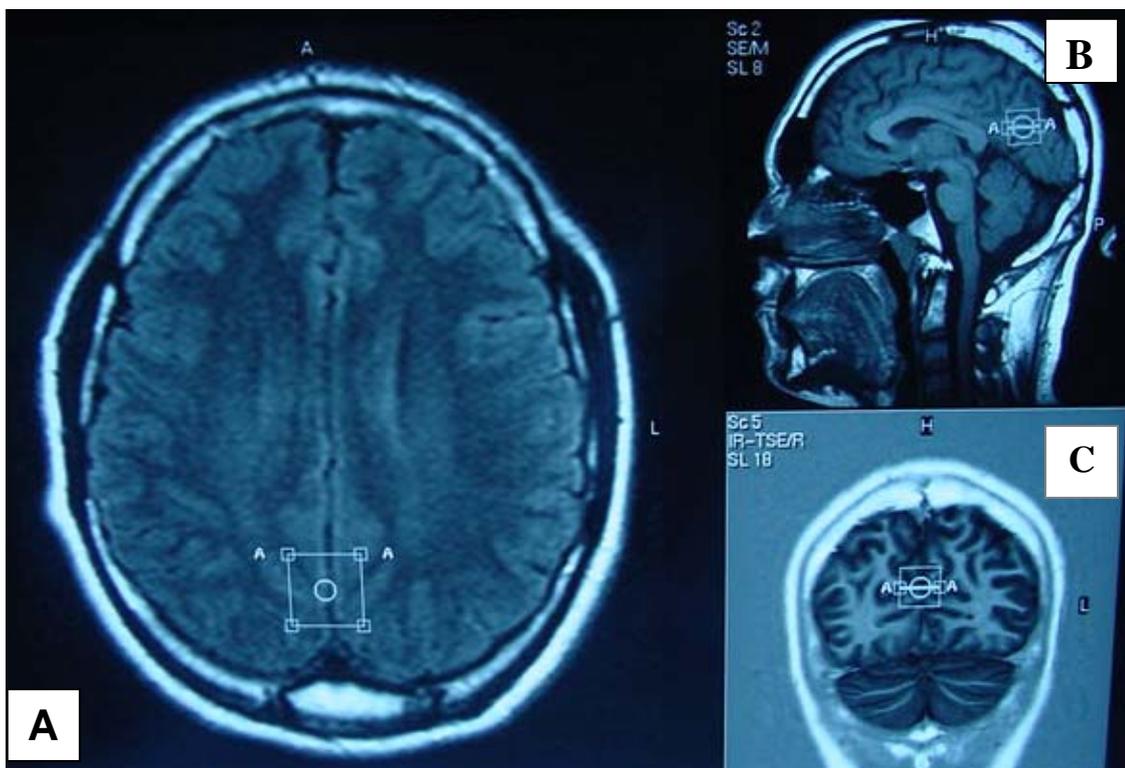


Figura 2 - Imagem por ressonância magnética nos cortes axial (A), sagital (B) e coronal (C), mostrando localização do volume cúbico na região parieto-occipital de paciente sem doença.

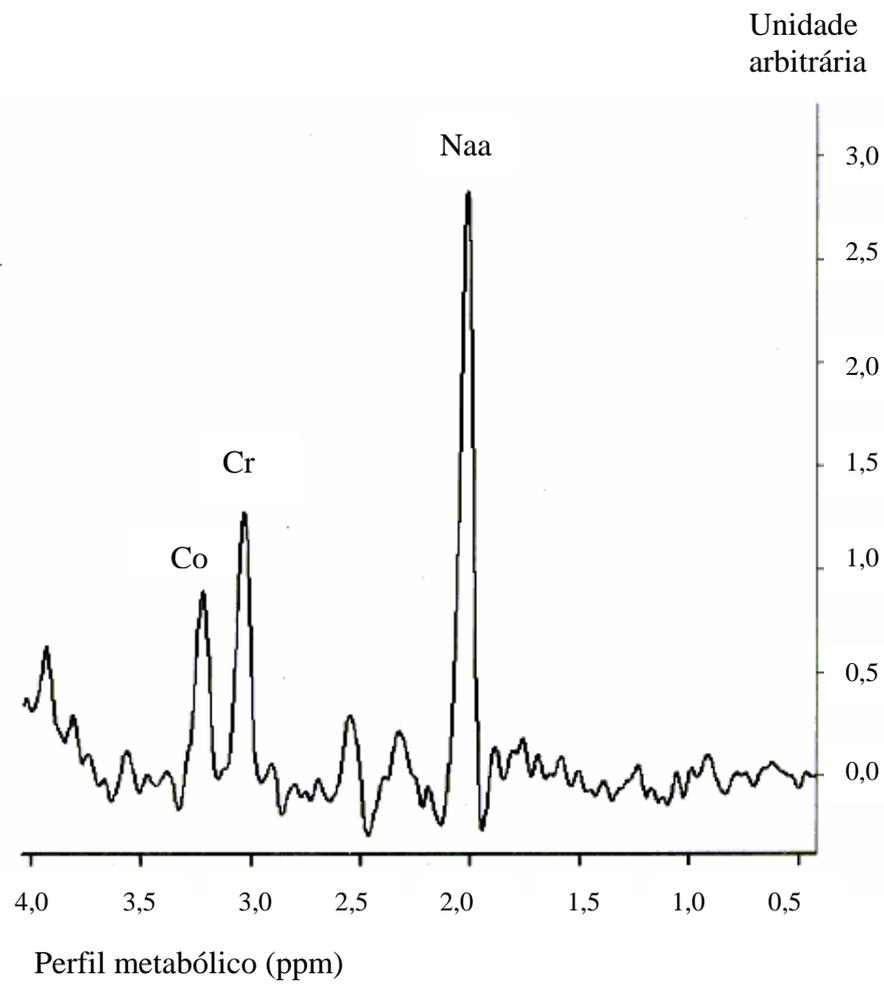


Figura 3 - Curva espectroscópica de próton por ressonância magnética de tecido encefálico normal mostrando picos dos metabólitos N-acetil aspartato (Naa), creatina (Cr) e colina (Co).

No presente trabalho, foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- obtenção de espectroscopia de prótons por RM de bom padrão técnico, ou seja, em que foi possível a identificação de pelo menos um pico de metabólito de interesse visibilizados em gráfico;
- realização do exame acima citado em pacientes com idade mínima de 4 anos, cujo padrão espectroscópico é semelhante ao adulto;
- diagnóstico etiológico definitivo em todas as lesões focais;
- espectroscopia de prótons por RM realizada em lesões focais com volume maior que $1,3 \text{ cm}^3$;
- conteúdo do *voxel* com maior volume possível de tecido patológico.

2.3 Estudo Estatístico

Foram efetuados cálculos de estatística descritiva incluindo-se mediana e valores mínimo e máximo para os dados dos grupos I, II e III.

Para o estudo comparativo dos valores, sem distribuição gaussiana, das razões Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa entre os grupos, utilizou-se teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. Foi também efetuada a análise multivariada de componentes principais para determinação de fatores de associação entre as três razões acima mencionadas e os três grupos. Para cada fator (1, 2 e 3) foi realizada a análise de variância de componentes principais, visando verificar a existência de fator de distinção dos grupos com base em combinações das três razões acima mencionadas. As fórmulas para determinar o cálculo dos fatores 1, 2 e 3 encontram-se no Apêndice 4.

As mesmas razões foram comparadas entre os quatro principais tipos de neoplasias existentes no grupo I (astrocitomas de baixo grau, astrocitomas de alto grau, meningioma e metástase). Utilizou-se também teste de Kruskal-Wallis com correção de Dunn para avaliação de diferenças entre esses subgrupos.

O nível de significância adotada foi $P = 0,05$. Todos os cálculos e análises foram efetuados usando-se programas GraphPad InStat, versão 3.00⁽⁸¹⁾ e Minitab for Windows, versão 12.22⁽⁸²⁾.

3. RESULTADOS

Dos 287 pacientes estudados, 49 foram excluídos, sendo 15 indivíduos devido à ausência de diagnóstico etiológico definitivo, em outros 10 pela inadequada colocação do *voxel* e em 24 pela má qualidade do espectro.

Do total de 169 espectroscopias de prótons por RM realizadas em indivíduos com doenças encefálicas neoplásicas (Grupo I), detectou-se em todos os exames pico do metabólito Co, em 95% (n = 160) pico de Cr e 91% (n = 154) de Naa. Nesses pacientes o maior pico observado nas curvas espectroscópicas sempre foi o de Co, exceto em 1 caso de oligodendroglioma, cujo maior pico foi de Cr. Nesse grupo, em todos os exames, notou-se também diminuição na altura do pico de Naa. Nos gráficos dessas espectroscopias, traçando-se uma linha imaginária que passa pelas extremidades dos picos de Naa, Cr e Co, da direita para a esquerda observa-se uma curva ascendente.

Os resultados de estatística descritiva das razões Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa obtidas nas espectroscopias de indivíduos do Grupo I encontram-se na Tabela 2. Pela mediana dessas razões constata-se considerável redução do pico de Naa e acentuado aumento do pico de Co.

Nos pacientes com diagnóstico de astrocitomas de baixo e alto grau, em todas as espectroscopias realizadas foram detectados picos de Naa, Co e Cr, ocorrendo leve a moderada redução do pico de Naa e considerável aumento do pico de Co. Dos 36 exames efetuados em pacientes com astrocitoma de baixo grau (Figura 4), detectou-se pico de lactato em 19 (52,8%) deles e, em apenas 1 (2,8%), pico de lipídios. Nos

Tabela 2 - Razão dos metabólitos Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa, expressa pela mediana, obtida nas espectroscopias de prótons por ressonância magnética (n = 169) de indivíduos com doenças encefálicas neoplásicas.

Razão	Mediana	Mínimo	Máximo
Naa/Cr	0,75	0,00	3,00
Co/Cr	3,00	0,00	30,00
Co/Naa	4,00	0,00	120,00

Naa = N-acetil aspartato; Cr = creatina; Co = colina.

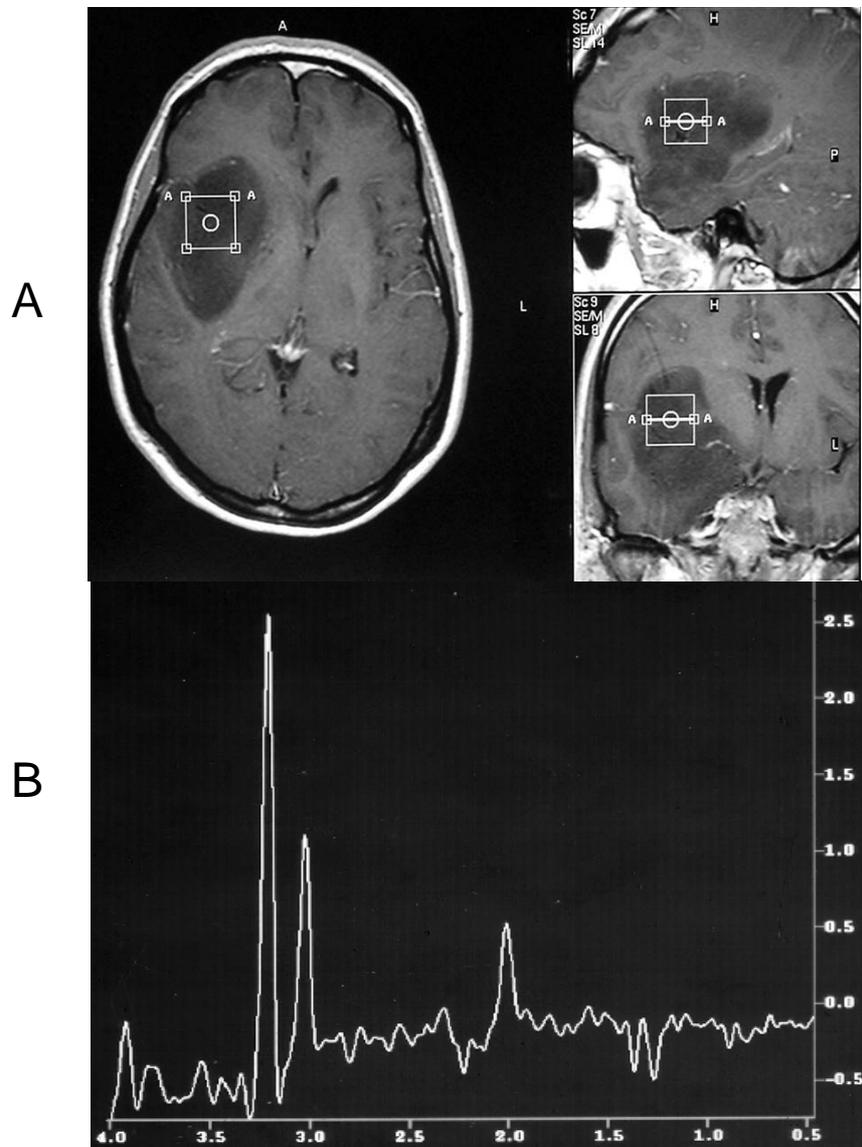


Figura 4 - A - Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial, sagital e coronal ponderadas em T₁ com infusão de contraste paramagnético mostrando lesão fronto-parietal direita, hipointensa, sem realce após contraste, característica de astrocitoma de baixo grau. B - Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com TE = 136 ms mostrando pico duplo invertido de lactato (1,33 ppm), diminuição acentuada de N-acetil aspartato (2,0 ppm) e acentuado aumento de colina (3,2 ppm). (Paciente CELRT N° 12, 41 anos).

indivíduos com astrocitoma de alto grau (n = 47), identificou-se pico de lactato em 23 (48,9%) deles e de lipídios em 27 (57,5%), sendo que esse metabólito ocorreu em 75% dos casos de glioblastoma multiforme (grau IV) (Figura 5).

Das 31 espectroscopias feitas em pacientes com diagnóstico de meningioma, foram observados picos de Co em todas, presença de Cr em 24 (77,4%) e de Naa em 19 (61,3%) exames. Somente em 12 (28,7%) espectroscopias, o pico de Naa não foi detectado. Em 17 (54,8%) exames foram identificados picos de alanina (Figura 6) e em 8 (25,8%) de lipídios. Em todas as espectroscopias notou-se acentuado aumento do pico de Co e nos casos em que o Naa foi detectado, houve acentuada redução desse metabólito.

Nos pacientes com metástase encefálica efetuaram-se 28 exames, que acusaram presença dos picos de Naa, Co e Cr, exceto um exame em que não se detectou Naa e Cr. A análise qualitativa das curvas espectroscópicas mostrou acentuada elevação do pico de Co, redução de Naa e considerável diminuição de Cr em 18 (64,3%) casos. Foram identificados picos de lipídios em 20 (71,4%) exames e lactato em 5 (17,9%). Na Figura 7 a espectroscopia de próton por RM mostra acentuado pico de lipídios e ausência de Naa e Cr.

Analisando a Tabela 3, verifica-se que existem diferenças estatisticamente significantes entre os subgrupos metástase e astrocitoma de baixo grau considerando-se as razões Naa/Cr e Co/Cr ($P < 0,01$ para ambas), e entre metástase e meningioma para a razão Naa/Cr ($P < 0,01$). Nessas comparações, o subgrupo metástase apresentou os maiores valores. Nota-se também elevação da mediana da razão Co/Naa em todos os subgrupos, sem diferença significativa entre eles.

Dos 148 indivíduos neoplásicos, 16 eram pediátricos, sendo 11 com diagnóstico de astrocitomas, 3 germinomas, 1 meduloblastoma e 1 ependimoma. Nas espectroscopias de prótons por RM realizadas nessas crianças com diagnóstico de astrocitoma seguiu-se padrão encontrado nos exames dos adultos. Nas demais neoplasias, o exame espectroscópico mostrou diminuição acentuada do pico do metabólito Naa e os maiores picos de Co de todo o grupo I; os valores foram baixos para Naa/Cr e elevados para Co/Cr. O valor da razão Co/Naa em tumores não astrocíticos mostrou-se extremamente elevado quando comparado ao obtido em astrocitomas; em um paciente portador de germinoma o valor dessa razão foi 120.

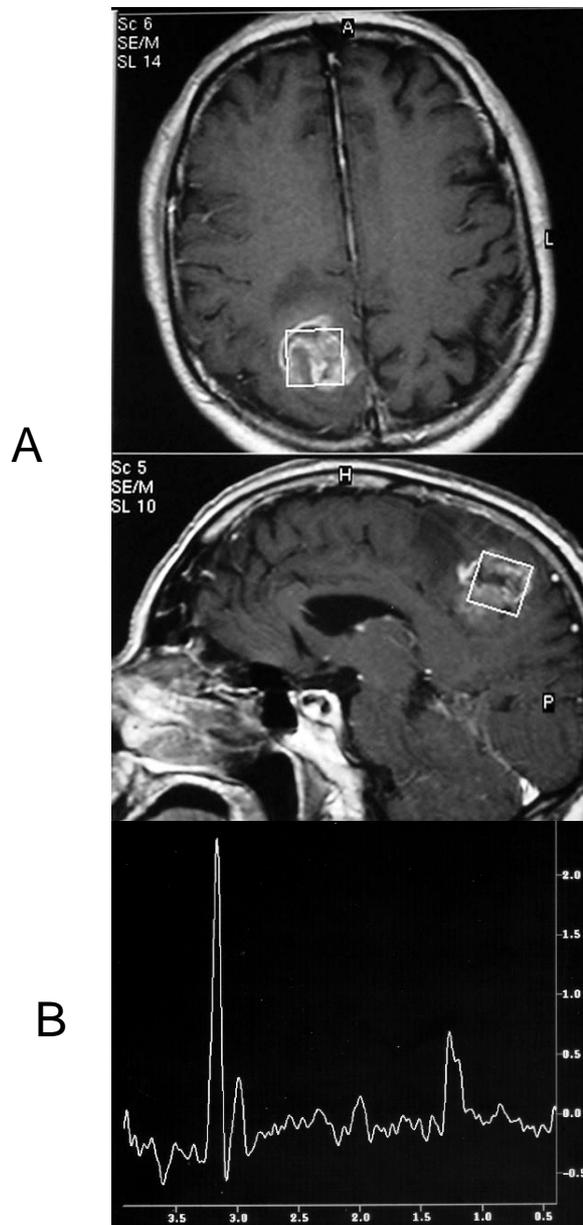


Figura 5- A - Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial e sagital ponderadas em T₁ com infusão de contraste paramagnético mostrando lesão parieto-occipital direita com realce após contraste, em indivíduo com glioblastoma multiforme. B - Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com TE = 136 ms mostrando pico de lipídios (1,3 ppm), diminuição acentuada de N-acetil aspartato (2,0 ppm) e acentuado aumento de colina (3,2 ppm). (Paciente EAC N° 41, 72 anos).

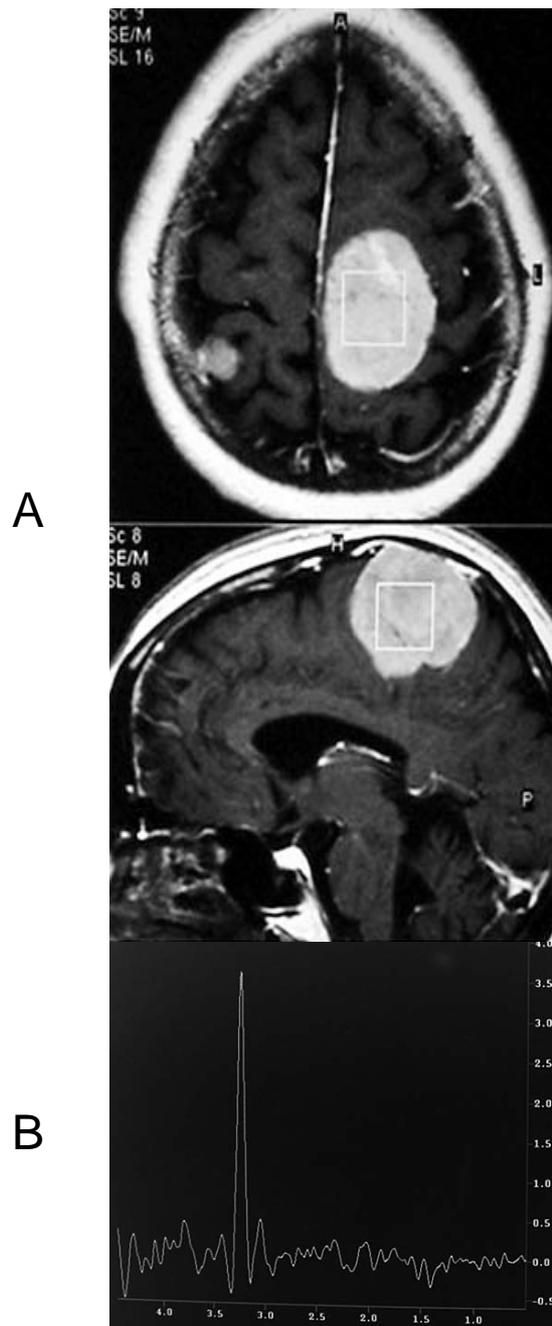


Figura 6- A - Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial e sagital ponderadas em T₁ com infusão de contraste paramagnético mostrando lesão parietal esquerda com realce homogêneo após contraste, em paciente com diagnóstico de meningioma. B - Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com TE = 136 ms mostrando pico duplo invertido de alanina (1,48 ppm), ausência de N-acetil aspartato (2,0 ppm) e acentuado aumento de colina (3,2 ppm). (Paciente GMC N° 65, 60 anos).

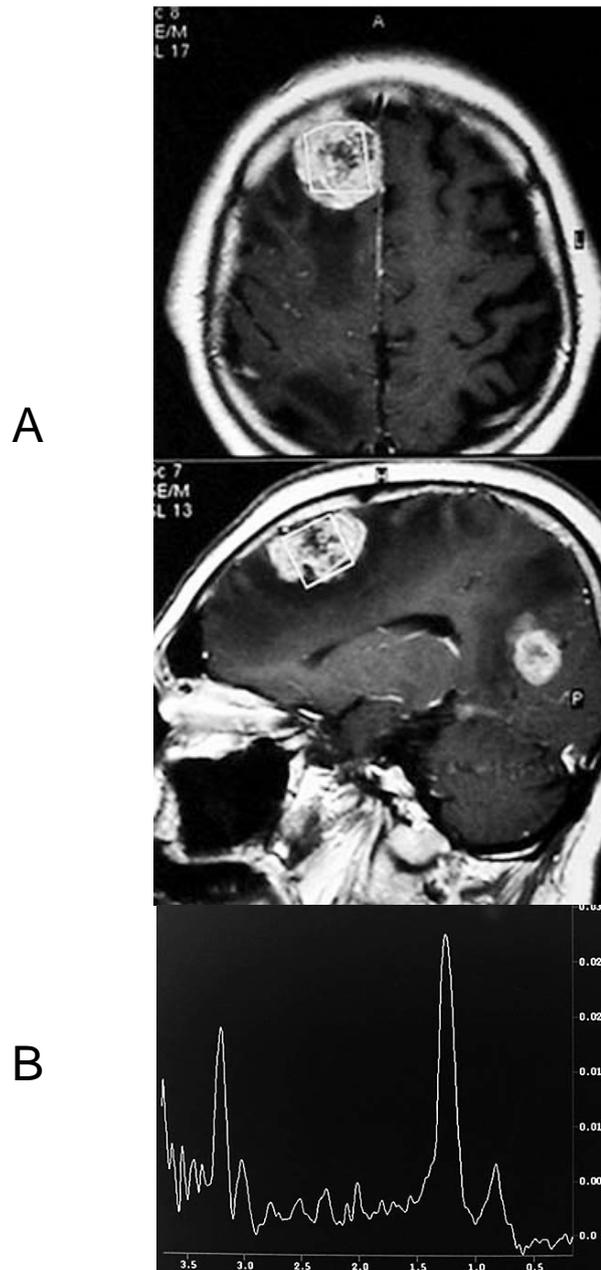


Figura 7 - A - Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial e sagital ponderadas em T₁ com infusão de contraste paramagnético mostrando lesão fronto-parietal direita com realce homogêneo após contraste, em indivíduo com metástase. B - Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com TE = 136 ms mostrando picos de lipídios (0,9 e 1,3 ppm), redução acentuada de N-acetil aspartato (2,0 ppm) e creatina (3,0 ppm) e acentuado aumento de colina (3,2 ppm). (Paciente JC N° 85, 70 anos).

Tabela 3 - Razão dos metabólitos Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa, expressa pela mediana, obtida nas espectroscopias de prótons por ressonância magnética de indivíduos com doenças encefálicas neoplásicas como astrocitomas grau I/II (A I/II), astrocitomas grau III/IV (A III/IV), meningiomas (Men) e metástases (Met), e comparação dos valores das razões entre esses subgrupos pelo teste de Kruskal-Wallis com correção de Dunn.

Razão	A I/II (n = 36)	A III/IV (n = 47)	Men (n = 31)	Met (n = 28)	A I/II x A III/IV	A I/II x Men	A I/II x Met	A III/IV x Men	A III/IV x Met	Men x Met
Naa/Cr	0,52	0,67	0,50	1,17	ns	ns	**	ns	ns	**
Co/Cr	2,38	2,67	4,00	3,88	ns	ns	**	ns	ns	ns
Co/Naa	5,00	4,00	2,67	4,33	ns	ns	ns	ns	ns	ns

Naa = N-acetil aspartato; Cr = creatina; Co = colina;

* p < 0.05

** p < 0.01

ns = não significante

Do total de 58 pacientes com doenças encefálicas focais não neoplásicas (Grupo II), em 51 (88%) foram detectados picos de Naa, Cr e Co nas espectroscopias de prótons por RM. No restante, cujas imagens por ressonância magnética sugeriam necrose, nenhum desses picos foram identificados em 5 pacientes, o Naa não foi detectado em um e a Cr em outro.

Os resultados da estatística descritiva das razões Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa estão expressos na Tabela 4 para todos os pacientes com doença encefálica focal não neoplásica e na Tabela 5, conforme a doença. Pela Tabela 4, com base nas medianas das razões acima citadas verifica-se que os picos dos metabólitos Naa e Co são levemente maiores que o de Cr e que o pico de Co apresenta valores próximos ao de Naa.

Nos 19 pacientes com infarto encefálico houve redução do pico de Naa em todos os indivíduos e de Cr em 11; em 5 exames o maior pico foi de Co. Dentre os 9 indivíduos que realizaram exame até a primeira semana após o infarto (recente), em 8 (88,9%) pacientes foram identificados picos de lactato e em (11,1%) a presença de lipídios (Figura 8). Em nenhum dos casos de infarto tardio detectou-se presença desses metabólitos.

Na maioria dos casos de neurocisticercose (87,5%) houve leve redução do pico de Naa. Todos os pacientes com neurocisticercose tiveram aumento de Co, sendo que em 3 (37,5%) foi acentuado. Notou-se presença do pico de lactato em 4 pacientes (50%) e de lipídios em 2 (25%).

Dos 4 pacientes com abscesso piogênico encefálico, em 1 os principais metabólitos (Naa, Cr e Co) não foram identificados e em outro apenas o pico de Naa

não foi detectado. Em 3 pacientes registrou-se ocorrência de pico invertido de aminoácidos na frequência de 0,9 ppm. Picos de lactato foram observados em 3 casos e de lipídios em 1. Observou-se em 1 paciente presença de picos de acetato e succinato (Figura 9).

Nos 15 pacientes portadores do vírus HIV com processo inflamatório encefálico focal, em 12 foram detectados redução acentuada de Naa e leve aumento de Co nas espectroscopias de prótons por RM e em 3 exames, com exceção de lipídios, não foi observado nenhum metabólito. Lipídios foram identificados em 11 indivíduos (73,3%) (Figura 10).

Foram identificadas também outras lesões focais não neoplásicas como cisto epidermóide (n = 2), encefalite herpética (n = 2), esclerose múltipla (n = 2), displasia cortical (n = 1), tuberculose encefálica (n = 2) e gliose pós-operatória (n = 3). Todos esses pacientes apresentaram picos reduzidos de Naa e leve aumento de Co, exceto um caso de encefalite herpética em que o aumento de Co foi acentuado.

Tabela 4 - Razão dos metabólitos Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa, expressa pela mediana, obtida nas espectroscopias de prótons por ressonância magnética (n = 58) de indivíduos com doenças encefálicas focais não neoplásicas.

Razão	Mediana	Mínimo	Máximo
Naa/Cr	1,13	0,00	2,67
Co/Cr	1,20	0,00	4,00
Co/Naa	0,92	0,00	5,00

Tabela 5- Razão dos metabólitos Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa, expressa pela mediana, obtida nas espectroscopias de prótons por ressonância magnética de indivíduos com doenças encefálicas focais não neoplásicas conforme a doença.

Doenças	Naa/Cr	Co/Cr	Co/Naa
Infarto encefálico			
Recente (n = 9)	1,14	1,17	0,78
Tardio (n = 10)	1,40	1,15	0,86
Neurocisticercose (n = 8)	1,31	1,70	1,58
Abscesso piogênico (n = 4)	0,50	1,25	0,40
Processo inflamatório/HIV+ (n = 12)	1,09	1,42	1,46

Naa = N-acetil aspartato; Co = colina; Cr = creatina

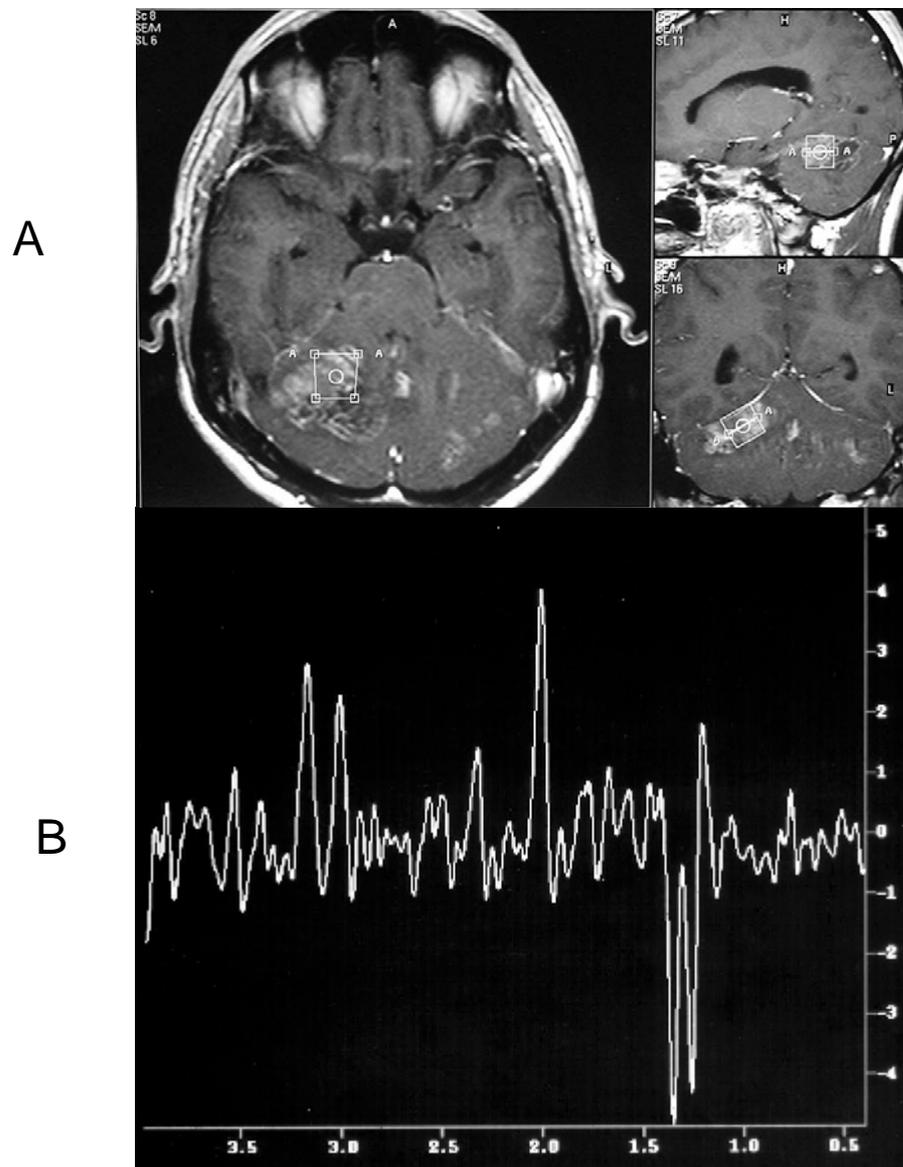


Figura 8 - A - Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial, sagital e coronal ponderadas em T₁ com infusão de contraste paramagnético mostrando lesão na região cerebelar à direita com realce heterogêneo após contraste, de indivíduo com infarto recente. B- Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com TE = 136 ms mostrando pico duplo invertido de lactato (1,33 ppm), redução do N-acetil aspartato (2,0 ppm), leve aumento de colina (3,2 ppm). (Paciente VAS N° 131, 36 anos).

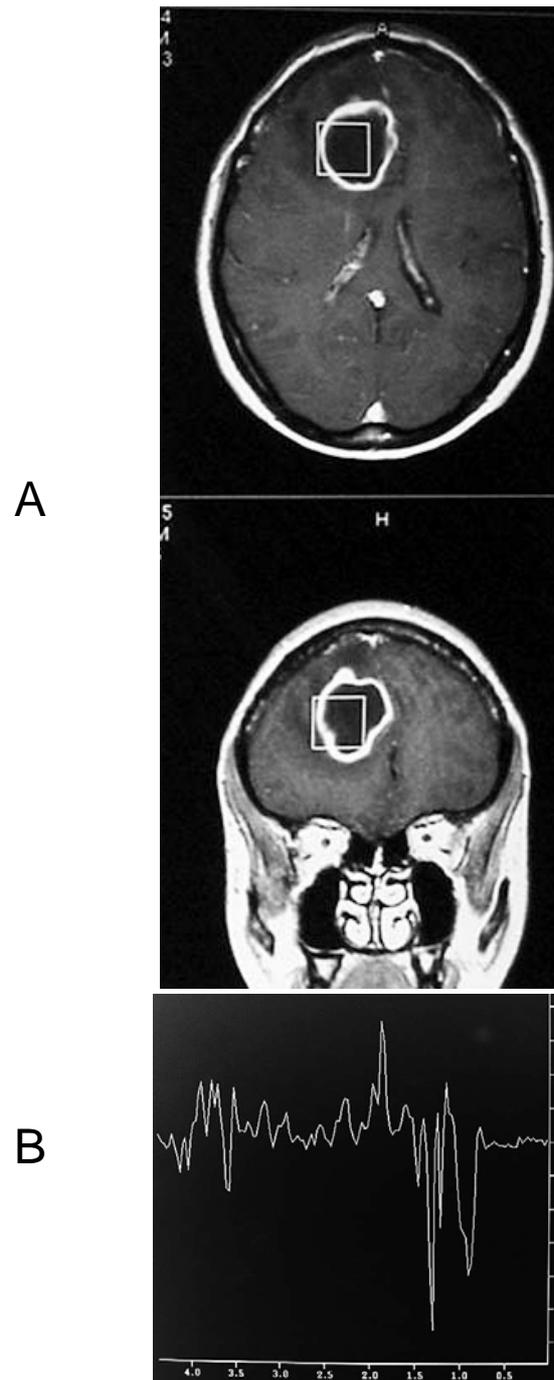


Figura 9- A - Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial e coronal ponderada em T₁ mostrando lesão na região frontal direita de indivíduo com abscesso piogênico. B - Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com TE= 136 ms mostrando pico invertido de aminoácidos (0,9 ppm), pico duplo invertido de lactato (1,33 ppm), acetato (1,92 ppm) e diminuição considerável de N-acetil aspartato (2,0 ppm), creatina (3,0 ppm) e colina (3,2 ppm) (Paciente DEFM N° 224, 31 anos).

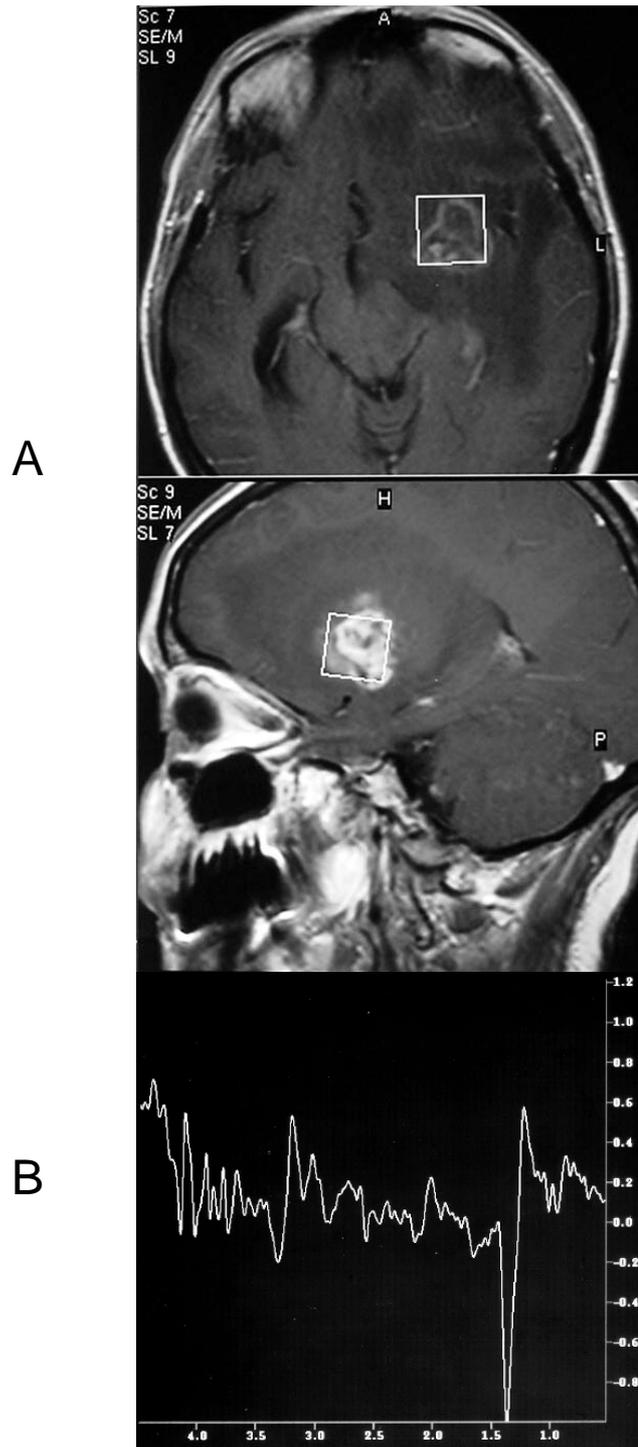


Figura 10 - A - Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial e sagital ponderadas em T₁ com infusão de contraste paramagnético mostrando lesão frontal esquerda com realce heterogêneo do contraste em indivíduo portador do vírus HIV com toxoplasmose. B - Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com TE = 136 ms mostrando picos de lipídios (0,9 e 1,3 ppm), pico invertido de lactato (1,33 ppm), diminuição acentuada de N-acetil aspartato (2,0 ppm) e leve aumento de colina (3,2 ppm). (Paciente MTCC N° 194, 41 anos).

Em todos os pacientes normais (Grupo III), nas espectroscopias de prótons por ressonância magnética foram identificados com clareza os três principais picos de metabólitos Naa, Cr e Co. A Figura 3 (página 18) ilustra curva espectroscópica de próton por ressonância magnética de tecido encefálico normal mostrando que o maior pico correspondeu ao de Naa, enquanto os picos de Cr e Co corresponderam aproximadamente a metade da altura do pico de Naa. Nos exames do grupo controle, quando o *voxel* foi localizado preferencialmente em substância cinzenta (região parieto-occipital medial) a altura do pico de Cr foi levemente superior a de Co e, quando localizado em substância branca houve leve predomínio do pico de Co sobre o de Cr. Ao observar a Figura 3, traçando-se uma linha imaginária que passa pelas extremidades dos picos de Naa, Cr e Co, nota-se da direita para a esquerda uma curva descendente.

A Tabela 6 mostra resultados de estatística descritiva das razões Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa das espectroscopias de prótons por RM realizadas nos indivíduos normais. A mediana da razão Naa/Cr mostra que a amplitude do pico do metabólito Naa correspondeu ao dobro da Cr. A mediana de Co/Cr revela que o pico de Co foi levemente menor que o de Cr. A mediana da razão Co/Naa indica que a altura do pico de Co foi menor que a metade de Naa.

Tabela 6 - Razão dos metabólitos Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa, expressa pela mediana, obtida nas espectroscopias de prótons por ressonância magnética (n = 32) de indivíduos normais.

Razão	Mediana	Mínimo	Máximo
Naa/Cr	2,00	1,33	3,00
Co/Cr	0,76	0,44	1,67
Co/Naa	0,40	0,18	0,92

Pela análise da mediana de cada razão (Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa) distinguiu-se todos os grupos simultaneamente (I x II x III) com qualquer uma dessas razões, sendo a diferença estatisticamente significativa para os três grupos ($P < 0,001$), com os maiores valores da razão Naa/Cr para exames de indivíduos normais e os menores para neoplásicos. Os maiores valores da razão Co/Cr foram de exames de indivíduos neoplásicos e os menores de indivíduos normais.

Os resultados da estatística descritiva e da comparação das medianas das razões Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa entre os grupos (I x II, I x III e II x III) estão expressos na Tabela 7. Nas espectroscopias de prótons por ressonância magnética dos indivíduos normais (Grupo III), observa-se que a mediana da razão Naa/Cr foi igual a 2 e menor que 1 nos exames dos pacientes com doenças neoplásicas (Grupo I). Com essa razão, pelo teste de Kruskal-Wallis foi possível distinguir todos os grupos entre si, sendo a diferença estatisticamente significativa ($P < 0,001$ para as três comparações). As maiores medianas das razões Co/Cr e Co/Naa foram constatadas nos exames dos pacientes portadores de neoplasias, sendo possível distinguí-los em relação aos indivíduos não neoplásicos e normais, cuja diferença estatística foi significativa ($P < 0,001$). Nota-se ainda que, com essas razões há evidências de diferença estatisticamente não significativa entre indivíduos não neoplásicos e normais.

Tabela 7- Razão dos metabólitos Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa, expressa pela mediana, obtida nas espectroscopias de prótons por ressonância magnética de indivíduos com doenças encefálicas focais neoplásicas (Grupo I), não neoplásicas (Grupo II) e normais (Grupo III), e comparação dos valores das razões entre esses grupos pelo teste de Kruskal-Wallis com correção de Dunn.

Razão	I (n = 169)	II (n = 58)	III (n = 32)	I x II	I x III	II x III
Naa/Cr	0,75	1,13	2,00	***	***	***
Co/Cr	3,00	1,20	0,76	***	***	ns
Co/Naa	4,00	0,92	0,40	***	***	ns

Naa = N-acetil aspartato; Co = colina; Cr = creatina
 ** p < 0,01 *** p < 0,001 ns = não significante

A análise multivariada de componentes principais para determinação dos fatores de associação entre os valores médios das razões Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa e os três grupos de pacientes mostrou que Fator 1 explicou 58,5% da variação total entre os indivíduos. Esse fator, que avalia especialmente as alterações na concentração dos metabólitos Naa e Co, foi o escore que mais facilmente diferenciou um indivíduo do outro. Os Fatores 2 e 3 explicaram 34,1% e 7,5% da variação total, respectivamente.

A Figura 11 mostra a distribuição dos pacientes com lesão neoplásica, não neoplásica e sem lesões (controle) em relação aos Fatores 1 e 3. Sua divisão em quadrantes delimita uma região à esquerda e outra à direita relacionados com o Fator 1, enquanto os quadrantes superior e inferior referem-se ao Fator 3. Os valores do Fator 1 tornam-se positivos quando aumenta a concentração de Co e diminui a de Naa, como encontrada nos indivíduos com lesão neoplásica (lado direito do gráfico). Os valores negativos do Fator 1 denota aumento da concentração de Naa e diminuição de Co, como observado nos indivíduos sem lesões (lado esquerdo do gráfico).

O Fator 1 distingue claramente os três grupos de pacientes, e foi aqui chamado de fator de patogenicidade. O Fator 2 distingue os dois grupos de pacientes com lesões encefálicas, enquanto o Fator 3 diferenciou o grupo controle dos indivíduos portadores de lesões.

Pela análise de variância dos componentes principais, observa-se que cada um deles, embora de forma diferente, mostrou diferenças significantes entre os três grupos ($P < 0,001$ para fatores 1 e 3 e $P < 0,01$ para fator 2). O ordenamento pelo fator 1 dos três grupos estudados, mostrou que esses valores foram menores no grupo III, intermediários no grupo II e maiores no grupo I (Figura 11).

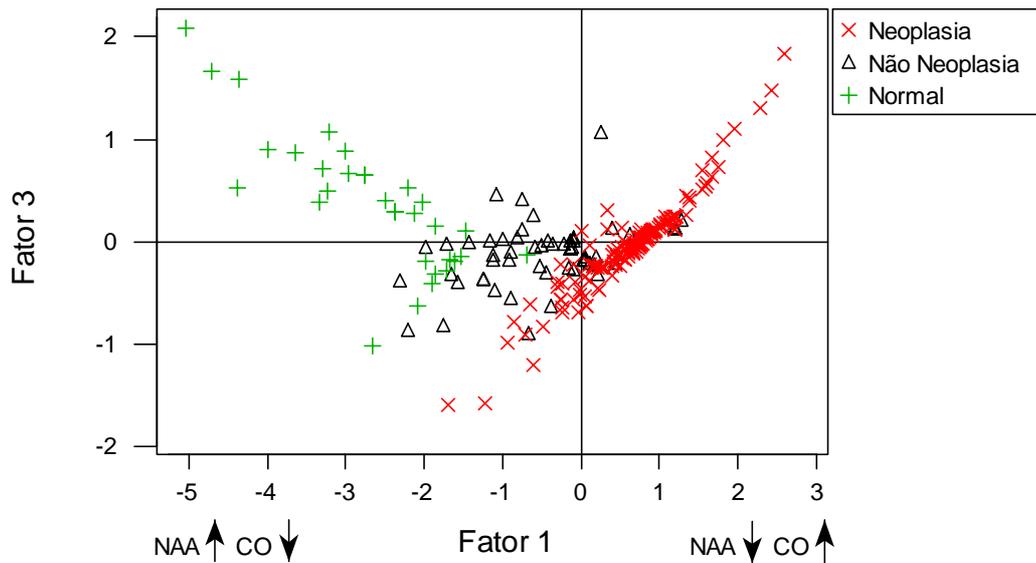


Figura 11 - Diagrama de dispersão dos fatores 1 e 3 considerando as razões Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa nos três grupos estudados (Análise de Componentes Principais), responsáveis por 58,5% e 7,5% respectivamente da variação total. A linha que separa os quadrantes direito e esquerdo delimita o Fator 1 e a linha que define as regiões superior e inferior delimita o Fator 3. Os caracteres indicam cada indivíduo e o grupo a que pertence. Nota-se distinção dos três grupos. Os indivíduos normais localizam-se mais à esquerda devido ao aumento da concentração do Naa e à redução de Co tornando o fator 1 mais negativo. Os neoplásicos situam-se mais à direita pois a diminuição da concentração de Naa e aumento de Co torna esse fator mais positivo.

4. DISCUSSÃO

Na presente investigação, a aplicação clínica mais relevante da espectroscopia de prótons por ressonância magnética foi a capacidade de diferenciar, de maneira não invasiva, lesões encefálicas focais que pareciam semelhantes ao exame de imagem por RM, principalmente doenças neoplásicas de não neoplásicas.

As análises qualitativa e quantitativa de 259 espectroscopias de prótons por ressonância magnética, realizadas em portadores de doenças encefálicas focais neoplásicas (Grupo I), não neoplásicas (Grupo II) e indivíduos normais (Grupo III), revelaram que com esse método diagnóstico foi possível distinguir metabolicamente todos os grupos estudados. Na maioria dos exames feitos em pacientes do Grupo I, constatou-se aumento acentuado do pico de Co e redução do pico de Naa, enquanto nos indivíduos do Grupo III nas espectroscopias o pico de Naa sempre foi o maior, correspondendo ao dobro da altura dos picos de Co e Cr.

No Grupo I, apesar de não ter sido possível diferenciar estatisticamente neoplasias encefálicas entre si, baseado nos valores das razões entre Naa, Cr e Co, a presença do pico de lipídios que sugere necrose, provavelmente indica malignidade nesses pacientes portadores de neoplasias, pois esse metabólito foi detectado na maioria dos pacientes com diagnóstico de metástase e glioblastoma multiforme, estando ausente em quase todos os casos de astrocitoma de baixo grau.

O método empregado neste estudo foi o *single voxel*, que analisa o perfil bioquímico de um único volume cúbico em uma área de interesse de estudo no encéfalo^(16,83). Esse método foi utilizado devido à sua disponibilidade em nosso meio, ser de fácil e rápida execução de modo totalmente automático e padronizado⁽⁷⁷⁾, cujos

resultados podem ser facilmente comparados com aqueles da literatura, independente da marca e modelo do equipamento de ressonância magnética⁽⁸⁴⁾. O *single voxel* é particularmente apropriado para o estudo de lesões focais do sistema nervoso central⁽³³⁾.

Por outro lado, vale ressaltar a existência de outro método de aquisição de espectroscopia por RM denominado *multivoxel*, que fornece informações bioquímicas sobre múltiplos, pequenos e contíguos volumes focalizados em uma ampla área de interesse do encéfalo com ou sem imagem espectroscópica⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Entretanto, o longo período de aquisição, o complexo processamento de dados, a baixa resolução da imagem de mapas metabólicos e a falta de padronização desse método dificultam sua aplicação clínica rotineira, ficando restrita a centros de pesquisa que possuam técnicos capacitados em espectroscopia⁽⁸³⁾.

Quando se utiliza *single voxel*, a confiabilidade de seus achados depende da localização do *voxel*, pois o mesmo deve ser cuidadosamente posicionado visando locais de maior atividade celular nas lesões⁽⁴⁸⁾. Neste estudo, a localização do *voxel* preferencialmente não foi efetuada próxima de estruturas ósseas, tecido subcutâneo e cavidades aéreas como seios da face e base do crânio. Regiões com hemorragias recentes ou tardias com conseqüente depósitos de ferro e produtos de degradação de hemoglobinas, ou com calcificações também foram evitadas. Quando no *voxel* existem esses elementos pode ocorrer dificuldade de homogeneização do campo magnético no interior do mesmo, interferindo na aquisição de pico dos metabólitos e com isso, prejudicando a identificação desses picos⁽⁸⁵⁾.

Neste trabalho, o melhor posicionamento do *voxel* em partes biologicamente ativas de lesões encefálicas foi facilitado pelo realce após injeção endovenosa de contraste paramagnético. Com esse procedimento procurou-se maximizar a detecção dos diversos metabólitos presentes em lesões focais, tornando os resultados mais confiáveis. Nos casos em que a imagem por ressonância magnética sugere necrose, quando a colocação do *voxel* inclui a borda de uma lesão, realçada após injeção de contraste, a possibilidade de classificação correta da mesma é muito maior do que quando o *voxel* está posicionado no centro da lesão⁽⁸³⁾. Os picos dos metabólitos são mais facilmente identificados quando o *voxel* está localizado na região periférica da lesão, conforme verificado na Figura 12.

Na literatura existem controvérsias se o contraste paramagnético altera os resultados da espectroscopia. Reduções na altura do pico do metabólito Co de no mínimo 15% foram constatadas por diversos autores⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾. Tal redução de acordo com Sijens *et al.*⁽⁸⁶⁾, poderia ser decorrente da interação entre contraste e componente de Co extracelular existente em tumores encefálicos. Por outro lado, pesquisas recentes têm mostrado que a administração de contraste antes da realização da espectroscopia de prótons por ressonância magnética não interfere nos resultados obtidos, independente do tempo de eco (TE) utilizado na aquisição do exame^(83,89-92). Apesar dessas divergências sobre o efeito do contraste na curva espectroscópica, no presente estudo decidiu-se considerar como fator mais importante o posicionamento adequado do *voxel* em detrimento a possível diminuição dos picos do metabólito Co, conforme mencionado acima.

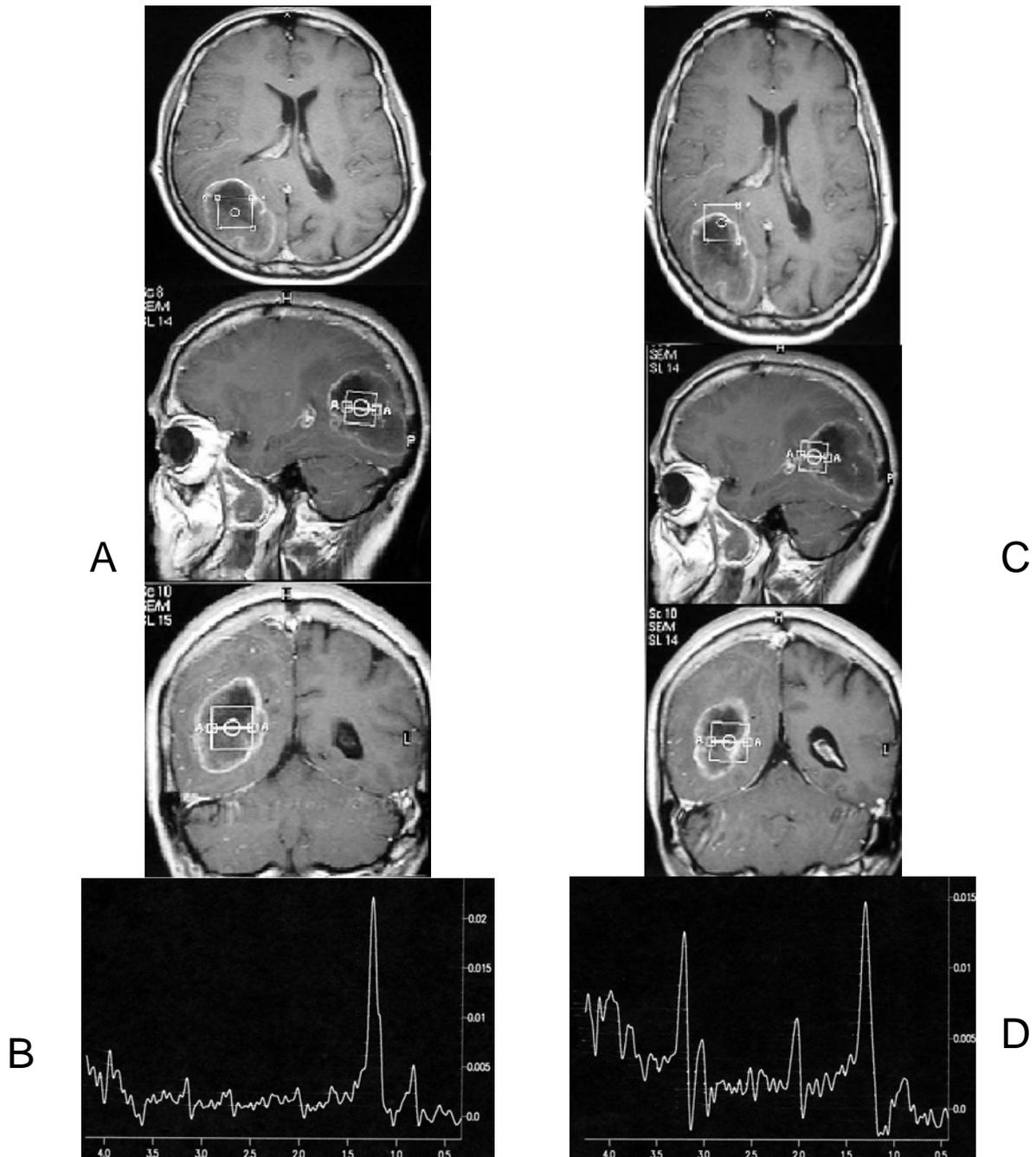


Figura 12- Variação da curva espectroscópica na detecção de metabólitos conforme posição do *voxel* na lesão em um mesmo indivíduo com metástase. Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial, sagital e coronal mostrando lesão occipital à direita com realce anelar do contraste. Note *voxel* no interior da lesão em A e na borda da mesma em C. Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com TE = 136 ms mostrando apenas picos de lipídios detectados em B (*voxel* no interior da lesão) e picos de lipídios, aparecimento de N-acetil aspartato, creatina e acentuado pico de colina detectados em D (*voxel* na borda da lesão), sugerindo lesão neoplásica.

A escolha do tempo de eco (TE), momento em que o sinal do próton é captado, pode influenciar na aquisição e interpretação dos picos de metabólitos na curva espectroscópica. Neste trabalho, utilizou-se TE = 136 ms, que possibilitou identificar os principais metabólitos de interesse como N-acetil aspartato (Naa), creatina/fosfocreatina (Cr), colina e componentes (Co) e lactato (Lac), embora possa ter ocorrido perda de sinal de alguns metabólitos como mio-inositol e glutamato/glutamina^(57,93).

Dentre as duas principais seqüências de pulso mais usadas para aquisição da espectroscopia de prótons por ressonância magnética (PRESS e STEAM), optou-se neste estudo pela seqüência PRESS, pois é mais usada com TE longo, sendo menos sensível à movimentação do paciente e apresentando melhor relação sinal/ruído⁽¹³⁾. A associação entre essa seqüência de pulso e o TE = 136 ms facilita a diferenciação entre os picos de lactato e lipídios, quando presentes, pois a freqüência de ambos é próxima no eixo horizontal da curva espectral, sendo o lactato representado por pico duplo invertido a 1,33 ppm e o de lipídios entre 0,9 e 1,3 ppm com picos positivos^(4,25). Outra vantagem dessa associação é a linha de base plana sem sobreposição de picos dos metabólitos, tornando mais fácil a interpretação da espectroscopia.

Os dados obtidos de cada *voxel* podem ser analisados de forma qualitativa e ou quantitativa^(17,47,48,57,58,73,85). Na qualitativa a interpretação é efetuada por meio de inspeção visual direta do gráfico da espectroscopia semelhantes à análise de outros exames gráficos como EEG e ECG⁽⁹⁴⁾. Na avaliação quantitativa analisam-se as razões entre os metabólitos medindo-se a amplitude de cada pico de metabólito no gráfico ou determinando-se as concentrações absolutas de cada metabólito obtidas pelo cálculo

integrado da área sob o pico do metabólito no espectro em mmol/L⁽⁹⁵⁾. O resultado do cálculo das razões entre os metabólitos não difere entre essas duas formas de avaliação quantitativa⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾. Outro modo de quantificação da espectroscopia de prótons por RM pode ser percentual de uma referência externa padronizada⁽⁹⁸⁾ ou de uma referência interna utilizando espectro do hemisfério encefálico normal⁽⁷³⁾.

No presente estudo, foi utilizada análise qualitativa e quantitativa por meio da altura do pico de metabólito no espectro, visando especificamente o cálculo das razões Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa. Essa taxa relativa entre os metabólitos é amplamente utilizada por pesquisadores, facilitando a comparação dos resultados com os da literatura. Por outro lado, a heterogeneidade dos tecidos com lesões encefálicas focais limita a precisão da concentração absoluta obtida⁽⁹⁹⁾, pois dependendo da localização do *voxel* os valores podem ser diferentes⁽⁴⁷⁾, dificultando a comparação com outros trabalhos.

Com relação à idade dos pacientes investigados neste trabalho (4 a 85 anos), a realização de espectroscopias de próton por RM em indivíduos com no mínimo 4 anos, pois a partir dessa idade, o padrão espectroscópico do tecido encefálico normal é semelhante ao adulto, ou seja, sendo o maior pico o de Naa seguido de Cr e Co. Durante os primeiros meses de vida de uma criança com desenvolvimento neuropsicomotor normal, o metabólito Co apresenta maior pico e Naa menor quando comparado ao adulto⁽¹⁰⁰⁾. Com o crescimento e maturação cerebral ocorre aumento gradual do pico de Naa e redução de Co, sendo essas alterações decorrentes principalmente do processo de mielinização e estabelecimento de novas conexões

neuronal (dendritos)^(50,101,102). Após 2 anos de idade, o padrão espectroscópico torna-se similar ao do adulto^(65,103).

Das 308 espectroscopias de prótons por ressonância magnética ora estudadas, 49 foram excluídas, sendo que em 15 exames os resultados não foram aproveitados pela ausência de diagnóstico etiológico definitivo da lesão. Em outros 10 houve inadequada colocação do *voxel* em relação à lesão, geralmente no interior de uma área necrótica, dificultando detecção de metabólitos, ou a contaminação com tecido encefálico normal, periférico à lesão, em considerável quantidade dentro do *voxel*, prejudicando a obtenção de resultados confiáveis. Em 24 espectroscopias, a má qualidade técnica da curva espectral pode ter sido devido à realização dos exames em lesões localizadas principalmente em áreas próximas à base do crânio, fossa posterior ou hemorrágica, e à movimentação do paciente durante realização do exame, que poderiam produzir artefatos e dificultar a interpretação da curva espectral. A quantidade de exames de má qualidade foi similar aos encontrados por Möller-Hartmann *et al.*⁽⁷³⁾, Rand *et al.*⁽⁹⁴⁾ e Lin *et al.*⁽⁹⁷⁾.

Nas espectroscopias de prótons por ressonância magnética de tecido encefálico normal (grupo controle), o *voxel* foi colocado nas regiões parieto-occipital mediana ou *corona radiata*, apresentando considerável uniformidade nos resultados de todos os exames nesse grupo. As curvas espectroscópicas mostraram sempre o metabólito Naa como maior pico, seguido de Cr e Co. Achados similares são encontrados na literatura quando a espectroscopia de prótons de controle é realizada no hemisfério sadio contralateral à lesão encefálica^(53,104-106).

Qualitativamente, os gráficos das espectroscopias realizadas em indivíduos com tecido encefálico normal apresentam padrão característico dos picos de metabólitos, tendo Naa o maior pico e o menor Co, conforme ilustrado esquematicamente na Figura 13.

Nas 169 espectroscopias de prótons por ressonância magnética realizadas em pacientes com doenças encefálicas neoplásicas (Grupo I), Co foi o único metabólito presente em todos os casos, tendo também o maior pico de representação em todos esses exames, exceto em 1 caso de oligodendroglioma. Esse metabólito pode ser considerado como o principal marcador espectral para diagnóstico de neoplasias. O metabólito Co, cujo pico aparece na frequência de 3,2 ppm do espectro, representa além da Co livre, sinais de fosfocolina e glicerofosfocolina, elementos resultantes do metabolismo fosfolipídico da membrana celular. A glicerofosfocolina é importante na degradação da membrana e a fosfocolina na síntese da mesma. Conseqüentemente, o aumento do pico de Co reflete maior quantidade de reações de síntese e degradação celular^(25,48,56,57,72,84).

Miller *et al.*⁽⁷²⁾, em estudo histológico de lesões encefálicas focais, previamente estudadas por meio de espectroscopia de prótons, concluíram que o pico de Co também reflete, em proporção direta, a densidade celular. Tamiya *et al.*⁽¹⁰⁷⁾ e Shimizu *et al.*⁽¹⁰⁸⁾ em trabalhos recentes relatam que o pico de Co é um indicador confiável da atividade proliferativa celular, especialmente quando o *voxel* é localizado sobre regiões homogêneas e não necróticas das neoplasias.

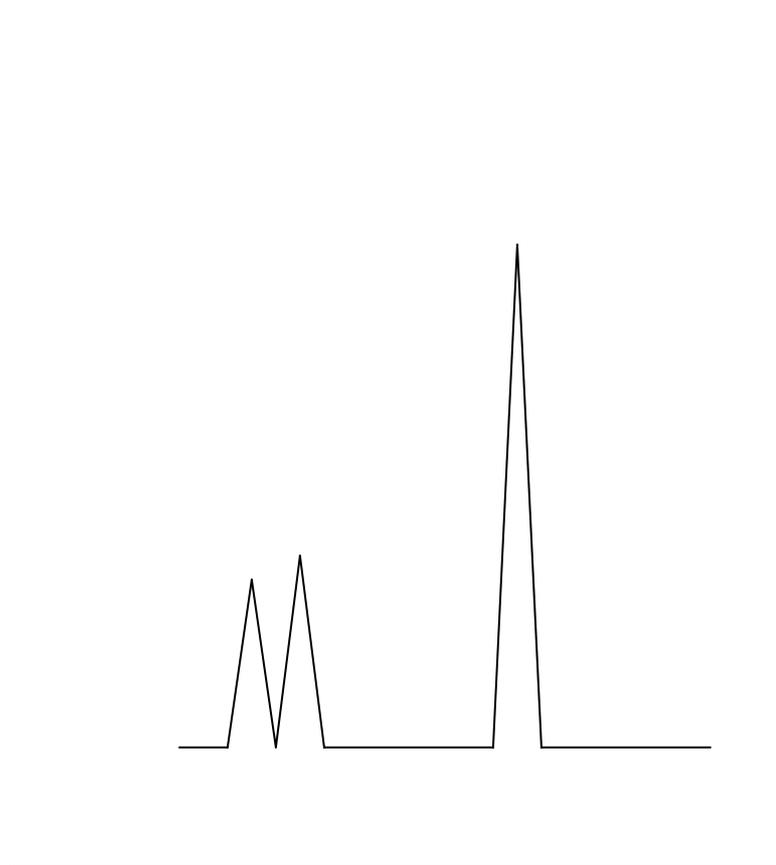


Figura 13 - Representação esquemática do padrão típico do traçado da espectroscopia de prótons por ressonância magnética do encéfalo realizada em paciente normal, mostrando da direita para a esquerda, picos de N-acetil aspartato (Naa), creatina e colina (Co). Nota-se que o maior pico é o de Naa, sendo sua amplitude aproximadamente o dobro da altura de Co.

Em todas as espectroscopias do grupo I, houve diminuição da altura do pico de Naa. Esse metabólito é considerado como um marcador neuronal, estando presente nos corpos e axônios dos neurônios, apesar de também ter sido encontrado em oligodendrócitos maduros⁽¹⁰⁹⁾. Isso explica o pico de representação reduzido na curva espectral em casos de perda neuronal, como a que ocorre em tumores encefálicos devido à substituição do tecido neuronal por células neoplásicas.

O sinal do pico de Cr origina-se da creatina e fosfocreatina, sendo um marcador do metabolismo energético aeróbico celular. No tecido encefálico normal é praticamente constante, porém seu pico pode estar diminuído nos tumores devido ao elevado consumo energético das células neoplásicas, com conseqüente declínio das reservas energéticas devido à rápida proliferação celular⁽⁹⁹⁾. Isso também pode ocorrer quando há perda celular como em casos de necrose^(84,99). Na presente investigação, apesar dessas ressalvas, o pico de Cr foi utilizado como valor de referência em relação aos metabólitos Naa e Co.

Os gráficos das espectroscopias de prótons por RM realizadas em pacientes com neoplasias encefálicas mostram padrão característico dos picos de metabólitos, tendo Co o maior pico e Naa o menor, conforme representado esquematicamente na Figura 14. Nota-se que esse padrão espectroscópico difere nitidamente daquele obtido em indivíduos normais.

Quantitativamente, em quase todos os exames dos pacientes neoplásicos, ocorreu considerável aumento do pico de Co e moderada a acentuada redução do pico de Naa e mesmo ausência desse pico em alguns casos de meningioma e metástase. Pela Tabela 2 (página 22), nota-se que a mediana da razão Naa/Cr é menor que 1,0.

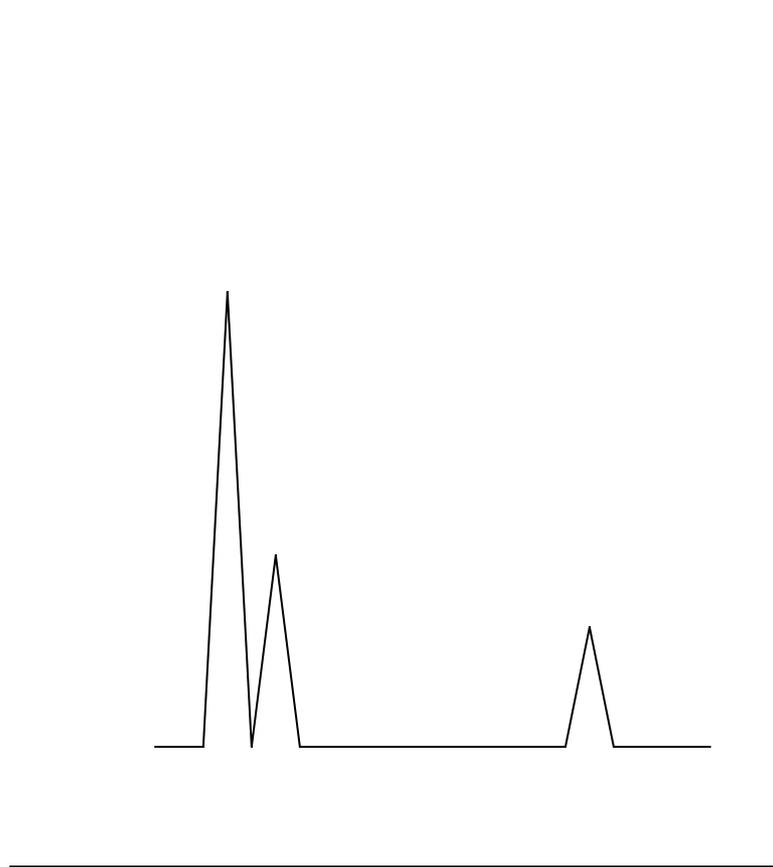


Figura 14 - Representação esquemática do padrão típico do traçado da espectroscopia de prótons por ressonância magnética realizada em paciente portador de neoplasia encefálica, mostrando da direita para a esquerda, picos de N-acetil aspartato (Naa), creatina e colina (Co). Nota-se que o maior pico é o de Co, sendo sua amplitude no mínimo o dobro da altura de Naa.

Isso significa que o pico de Naa é menor que o de Cr, confirmando a diminuição do metabólito Naa nas neoplasias. Na mesma tabela, nota-se que as medianas Co/Cr e Co/Naa indicam que a altura do pico de Co corresponde de 3 a 4 vezes a de Cr e Naa, respectivamente. Esses achados corroboram os da literatura com relação à importância do aumento do metabólito Co e redução de Naa no diagnóstico de neoplasias encefálicas pela espectroscopia de prótons por RM^(53,73,94,97,105,110-130). Também vale ressaltar que tais resultados confirmam os achados qualitativos observados nos gráficos das espectroscopias de prótons por RM, ou seja, aumento do pico de Co e redução de Naa.

Nos pacientes com diagnóstico de astrocitomas de baixo e alto grau, em todas as espectroscopias realizadas foram detectados picos de Naa, Co e Cr, seguindo padrão para neoplasias. Em alguns exames, picos de lactato e lipídios foram identificados. Picos de lactato foram encontrados tanto em astrocitomas de baixo grau (52,8% dos casos) como de alto grau (51,1%), mostrando que a presença desse metabólito não é indicativa de malignidade da neoplasia. Achados similares foram obtidos por Kugel *et al.*⁽¹⁰⁶⁾ em 41% de gliomas, ocorrendo igualmente em tumores de baixo e alto grau. Negendank *et al.*⁽⁵³⁾, em estudo multicêntrico sobre espectroscopias de prótons em pacientes com gliomas, notaram presença de lactato em apenas 12% dos casos, também sem associação com grau de malignidade. Entretanto, existem na literatura trabalhos que relacionam presença de lactato com astrocitomas de alto grau^(3,126).

O pico de lipídios nos astrocitomas de alto grau (III e glioblastoma multiforme) ocorreu em 57,5% dos casos, sendo detectado exclusivamente em pacientes com glioblastoma multiforme (grau IV), atingindo 75% deles. O sinal de lipídios é

detectado a 0,9 ppm (grupo metil $-CH_3$) e 1,3 ppm (grupo metileno $-CH_2$), sendo a amplitude do pico a 1,3 ppm maior. Os lipídios móveis detectados na espectroscopia de prótons por RM originam-se da lise da membrana celular que ocorre nas necroses, embora esse sinal também pode corresponder à gotículas de lipídios em frações subcelulares, geralmente dentro de macrófagos em tecidos não necróticos^(69,105,130-132). Como necrose representa um dos principais critérios histopatológicos para predizer a malignidade em gliomas, a detecção do pico de lipídios móveis pode ser usada para diferenciar astrocitomas de baixo grau daqueles de alto grau⁽¹⁰⁵⁾. Em resumo, a presença de picos de lipídios móveis na espectroscopia pode indicar necrose celular^(25,48,73,99). Porém, sinais de lipídios originados do tecido celular subcutâneo do couro cabeludo e da medula óssea craniana podem contaminar o espectro se o *voxel* estiver localizado muito próximo a essas estruturas, devendo-se portanto, evitar tal situação⁽⁵³⁾.

Nos pacientes com astrocitoma de baixo grau, o pico de lipídios foi detectado em apenas 1 caso. Esse paciente foi submetido à ressecção subtotal da neoplasia, sendo confirmado diagnóstico histopatológico de astrocitoma de baixo grau, porém 6 meses depois apresentou recidiva tumoral e após nova intervenção cirúrgica constatou-se glioblastoma multiforme. Como a presença de lipídios geralmente indica necrose, é possível que o primeiro diagnóstico talvez estivesse equivocado e o pico de lipídios identificado pela espectroscopia poderia ter indicado necrose celular microscópica.

Comparando-se os resultados das espectroscopias de prótons por RM entre os subgrupos astrocitoma baixo grau e alto grau com base na mediana das razões dos metabólitos Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa (Tabela 3, página 29), não houve diferença

estatisticamente significativa para todas as razões. Com esses achados quantitativos, não foi possível classificar astrocitomas por grau de malignidade, provavelmente devido à heterogeneidade metabólica dentro da área tumoral⁽⁵³⁾, ou seja, é possível encontrar regiões histopatologicamente distintas em uma mesma neoplasia. O método *single voxel* analisa apenas uma área da lesão que, nem sempre é a mais representativa. Isso poderia ter dificultado a classificação dos tumores em subgrupos.

Pelas razões dos metabólitos, vários autores também não conseguiram diferenciar esses subtipos de tumores^(53,106,116,117,126,133,134). Dentre eles, Negendank *et al.*⁽⁵³⁾ em estudo multicêntrico de 75 pacientes portadores de astrocitomas provenientes de 15 instituições de diversos países, não distinguiram esses tumores em baixo e alto grau pela espectroscopia de prótons por RM. Entretanto, Tien *et al.*⁽⁸⁴⁾ e Poptani *et al.*⁽¹⁰⁵⁾, utilizando também o método *single voxel* e razões dos metabólitos, obtiveram sucesso nessa diferenciação.

Preul *et al.*⁽¹³⁵⁾, usando método *multivoxel* e analisando 6 metabólitos simultaneamente (Naa, Co, Cr, alanina, Lac e Li) pela análise discriminante linear, conseguiram graduar os astrocitomas e classificar mais de 99% dos 5 principais tipos de tumores supratentoriais em pacientes adultos (astrocitoma grau II, astrocitoma grau III, glioblastoma multiforme, meningioma e metástase).

Empregando outro método de classificação automática de análise espectral denominado rede neural artificial e analisando o espectro como um todo, Poptani *et al.*⁽¹⁸⁾ e Usenius *et al.*⁽¹³⁶⁾ diferenciaram tumores gliais malignos de benignos pelo método *single voxel*. Com essa metodologia, foi possível classificar tumores

encefálicos mesmo com os resultados das razões dos metabólitos não apresentando diferença estatisticamente significativa.

Nesta investigação, apesar de não ter sido possível distinguir subgrupos de astrocitomas com base nas razões dos metabólitos, em pacientes com imagem por ressonância magnética que sugere diagnóstico de astrocitoma e que tenham apresentado pico de lipídios na espectroscopia de prótons, o diagnóstico provável seria de glioblastoma multiforme.

Na maioria dos pacientes com diagnóstico de meningioma e metástase, foram observados picos de Naa, Co e Cr nas espectroscopias de próton por RM. Nos casos em que o Naa foi detectado, houve acentuada redução desse metabólito. Teoricamente, como ambas são neoplasias cuja localização é extra-axial, o metabólito Naa não deveria ocorrer. Quando detectado, pode ser atribuído à presença de tecido encefálico dentro do volume de interesse, de lesões infiltrando tecido nervoso e à estimulação do sinal do próton fora do *voxel*^(25,73).

Em meningiomas, o *voxel* deve, na medida do possível, ser localizado na região central da lesão, pois geralmente essa neoplasia é homogênea e sem áreas de necrose. Outro cuidado com a localização do *voxel*, seria evitar a contaminação do sinal de lipídios do couro cabeludo e crânio, quando o meningioma for de convexidade⁽¹³⁰⁾. Nessa situação, a borda do *voxel* deve ser colocada a uma distância de pelo menos 1 cm da tábua óssea para que não ocorra tal contaminação^(49,84).

No presente estudo, no subgrupo dos meningiomas, em 8 espectroscopias foram identificados picos de lipídios, sendo que em 6 exames o tumor encontrava-se na convexidade encefálica e apresentava características histopatológicas benignas,

sugerindo contaminação por lipídios do couro cabeludo. Nas outras 2 espectroscopias, a presença de lipídios provavelmente indicava necrose, pois a análise histopatológica mostrou malignidade. Shiino *et al.*⁽¹³⁷⁾, estudando espectroscopias de prótons por RM e histopatologia de 29 pacientes portadores de meningioma, constataram que em 5 indivíduos a presença de lipídios na espectroscopia era indicativa de necrose e, conseqüentemente, tumor de alto grau. Os autores, entretanto, não mencionaram a possibilidade de contaminação por lipídios do couro cabeludo nas espectroscopias realizadas em portadores de meningiomas benignos.

Neste trabalho, outro metabólito de interesse detectado em pacientes com meningioma foi a alanina, presente 54,8% dos exames, sendo o único processo neoplásico que apresentou esse metabólito. Isso ocorre provavelmente devido à grande quantidade de alanina existente nas células meníngeas⁽⁴⁸⁾. A frequência de ocorrência desse metabólito nesses tumores varia de 36 a 93%^(73,105,117,130).

Nos pacientes com diagnóstico de metástases, houve acentuada redução do pico de Cr em 64,3% dos casos. Sendo a Cr um marcador energético aeróbico, tal diminuição pode ser explicada pelo elevado consumo de energia das células neoplásicas, com conseqüente queda das reservas energéticas devido à intensa atividade mitótica⁽⁹⁹⁾. O valor da mediana da razão Naa/Cr, que deveria ser muito baixa em metástases por não possuírem neurônios em seu interior, foi o maior em relação aos demais tumores, pois apesar da considerável diminuição do pico de Naa, a redução acentuada da Cr foi a responsável pelo relativo elevado valor obtido nessa razão.

Na maioria das espectroscopias de prótons por RM (71,4%) foram identificados picos de lipídios em pacientes com metástase encefálica, tanto na presença como na ausência de necrose, visível pela imagem por ressonância magnética. A detecção de lipídios móveis em áreas homogêneas não sugestivas de necrose poderia ser teoricamente devido ao fato de que a membrana dessas células metastáticas possui maior quantidade de lipídios detectáveis espectroscopicamente⁽¹³⁸⁾. Outra explicação seria a detecção de gotículas de lipídios no interior de macrófagos, sugerindo micronecroses.

No presente estudo, o valor da mediana da razão Naa/Cr das espectroscopias de próton por RM dos pacientes com metástase foi estatisticamente maior que a dos subgrupos astrocitoma de baixo grau e meningioma, sendo possível diferenciá-los. Isso foi devido à redução do pico de Cr. Utilizando-se a razão Co/Cr, houve diferença estatisticamente significativa entre metástase e astrocitoma de baixo grau, provavelmente pelo maior aumento do metabólito Co no subgrupo metástase. Além da razão Naa/Cr, a presença do pico de alanina pode ser útil para diferenciar meningiomas de metástases em casos de dúvida diagnóstica⁽⁷³⁾.

Em pacientes portadores de lesões neoplásicas metastáticas e glioblastoma multiforme, a imagem por ressonância magnética pode ser semelhante, principalmente nos casos em que ocorre realce anelar após injeção paramagnética de contraste, a espectroscopia de prótons por RM não contribuiu para a distinção entre essas lesões. Na presente pesquisa, os resultados da análise das razões de metabólitos Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa, pela espectroscopia de prótons por RM, não contribuíram para elucidar essa dúvida, pois não houve diferença estatisticamente significativa entre essas

doenças considerando-se as razões acima citadas. Também, analisando-se qualitativamente os picos dos metabólitos Naa e Co no espectro, houve semelhança entre essas doenças. Além disso, detectou-se lipídios em ambas as lesões.

Considerando-se que o perfil histopatológico de tumores encefálicos encontrados na faixa pediátrica difere daquele observado em adultos⁽⁴⁸⁾, analisou-se a espectroscopia de prótons por RM em pacientes pediátricos. Nesta pesquisa, o padrão espectroscópico em 11 pacientes pediátricos com diagnóstico de astrocitoma foi similar ao encontrado no adulto.

Em tumores encefálicos não astrocíticos de crianças como meduloblastoma, germinoma e ependimoma, foram detectados elevados picos do metabólito Co e intensa redução do pico de Naa. Conseqüentemente, nesses casos os valores da razão Co/Naa foram os maiores de todo o grupo I (doenças neoplásicas). Esses valores elevados mostram a importância do metabólito Co como marcador tumoral, realçando seu grande aumento em tumores com alta densidade celular e alto índice proliferativo como observado em meduloblastomas e germinomas^(48,49,119,120).

Vários autores utilizando a razão Co/Naa em tumores encefálicos de pacientes pediátricos conseguiram distinguir as neoplasias mais comuns nessa faixa etária, tanto em fossa posterior⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾ como na região supraselar⁽¹⁴²⁾. Warren *et al.*⁽¹¹⁴⁾ e Girard *et al.*⁽¹²⁰⁾ também utilizaram essa mesma razão como indicador prognóstico de tumores encefálicos supratentoriais e recidivantes em crianças, sendo o prognóstico pior quanto maior o valor da razão Co/Naa.

Nas espectroscopias de prótons por ressonância magnética de pacientes com lesões encefálicas focais não neoplásicas, os picos de Naa, Cr e Co foram detectados

na maioria desses pacientes. O pico de Naa apresentou redução na maioria dos exames. Isso se deve a provável perda de neurônios, pois o Naa é um marcador neuronal^(34,143). Em alguns pacientes portadores de infarto encefálico, neurocisticercose, abscesso piogênico, tuberculose e do vírus HIV com processo inflamatório encefálico focal, cujas imagens por RM eram indicativas de necrose, foi identificado pico do metabólito lipídios.

Observando a Tabela 4 (página 32), verifica-se que a mediana da razão Naa/Cr é próxima de 1, denotando que a amplitude foi similar em ambos os picos, confirmando a diminuição do metabólito Naa nesse grupo de pacientes. Apesar do leve aumento do valor da mediana da razão Co/Naa, é importante salientar que essa elevação foi provavelmente mais devido à redução do Naa do que ao aumento da Co. Pela análise da mediana da razão Co/Cr, observa-se apenas discreto aumento de Co.

Em todos os exames dos pacientes com infarto encefálico recente ou tardio, houve redução do pico de Naa. Isso denota perda da viabilidade neuronal que ocorre nesses indivíduos⁽¹⁴⁴⁾. A diminuição de Naa é progressiva, tendo início nas primeiras horas após o infarto e prolongando-se até uma semana^(34,143,145,146). Ainda não existe consenso entre grau de redução da concentração de Naa e gravidade do infarto^(144,146).

O metabólito lactato foi detectado somente em exames de pacientes com infarto recente, estando ausente em casos de infarto tardio. O aparecimento do pico de lactato ocorre quase imediatamente após início do processo isquêmico e antes de alterações na imagem por RM ponderada em T2. Atualmente, com o estudo de imagem por difusão (DWI), também é possível a detecção de lesão isquêmica nos primeiros minutos após início de sintomas por meio de sinal hiperintenso no tecido lesado, decorrente de

edema citotóxico resultante da isquemia⁽¹⁴⁵⁾. Existem controvérsias sobre a capacidade de detecção da zona de penumbra pelo método DWI. Nesse contexto, a espectroscopia de prótons por RM pode contribuir com a detecção do metabólito lactato não somente na região central da lesão mas também na zona de penumbra, podendo ter valor prognóstico na evolução do infarto dependendo da concentração desse metabólito⁽¹⁴⁶⁾.

O lactato presente no início do quadro isquêmico representa glicólise anaeróbica⁽¹⁴⁷⁾, podendo permanecer detectável até várias semanas após o infarto. Ainda não se sabe exatamente qual o mecanismo que explique a permanência prolongada desse metabólito. Segundo Petroff *et al.*⁽¹⁴⁸⁾ o aparecimento de macrófagos aos três dias após o infarto, desaparecendo gradualmente ao longo das semanas, poderia ser a origem principal da persistência do elevado sinal de lactato.

Com relação ao metabólito Cr, na presente investigação houve redução desse pico, em menor grau quando comparado ao Naa, na maioria dos exames de pacientes com infarto encefálico recente. Esses resultados estão de acordo com os achados de Saunders⁽¹⁴³⁾. Esse autor afirma que a ausência de Cr provavelmente foi devida à necrose tecidual.

Neste trabalho, em 5 exames de pacientes com infarto encefálico, o metabólito Co apresentou a maior amplitude em relação à de Naa e Cr. Analisando a mediana da razão Co/Cr nos demais exames, a amplitude do pico de Co foi semelhante a de Cr. Na literatura, o comportamento do pico de Co inclui redução⁽¹⁴⁷⁾, aumento⁽¹⁴⁹⁾ e ausência de alteração⁽¹⁵⁰⁾. A causa dessa variabilidade ainda é desconhecida. Entretanto, o aumento do pico de Co em casos de infarto encefálico pode representar desmielinização isquêmica, principalmente em lesões na substância branca^(34,149).

Todos os casos de neurocisticercose aqui estudados estavam na forma granulomatosa degenerativa à imagem por ressonância magnética. Houve redução nos picos de Naa e leve aumento de Co, concordando com os achados de Pandit *et al.*⁽¹⁵¹⁾. Esse aumento ocorreu provavelmente devido à intensa proliferação celular como conseqüência à reação inflamatória ao redor da lesão. Foram também identificados picos de lactato em 4 pacientes e de lipídios em 2. Esses achados são inespecíficos, pois o lactato pode estar presente na maioria das lesões em que ocorre glicólise anaeróbica e lipídios indicam que pode ter ocorrido necrose.

Na literatura um dos poucos trabalhos sobre espectroscopia de prótons por RM em casos de neurocisticercose é o de Chang *et al.*⁽¹⁵²⁾, que em estudo de 4 pacientes detectou picos de lactatos em 3, succinato em 3, alanina em 2, lipídios em 2 e acetato em 1. Na presente pesquisa, a não ocorrência de succinato e alanina e a detecção de Naa, Cr e Co podem ser explicadas pela forma de apresentação dessa lesão, granulomatosa neste estudo e cística no trabalho de Chang *et al.*⁽¹⁵²⁾. Também a localização do *voxel* pode justificar os achados acima, uma vez que na forma cística o *voxel* está no interior da lesão e na granulomatosa inclui também a cápsula da lesão.

A caracterização espectroscópica da neurocisticercose é importante, pois em alguns casos pode ser confundida com abscessos ou tumores encefálicos⁽¹⁵³⁾ devido à semelhança entre as imagens por ressonância magnética dessas lesões. A Figura 15 mostra exames de pacientes com imagens por RM semelhantes em fossa posterior em que a curva espectral diferencia lesão não neoplásica (neurocisticercose) de metástase.

No presente trabalho, registrou-se nos pacientes com abscesso piogênico encefálico a ocorrência de picos de aminoácidos em 3 exames, lactato em 3, lipídios

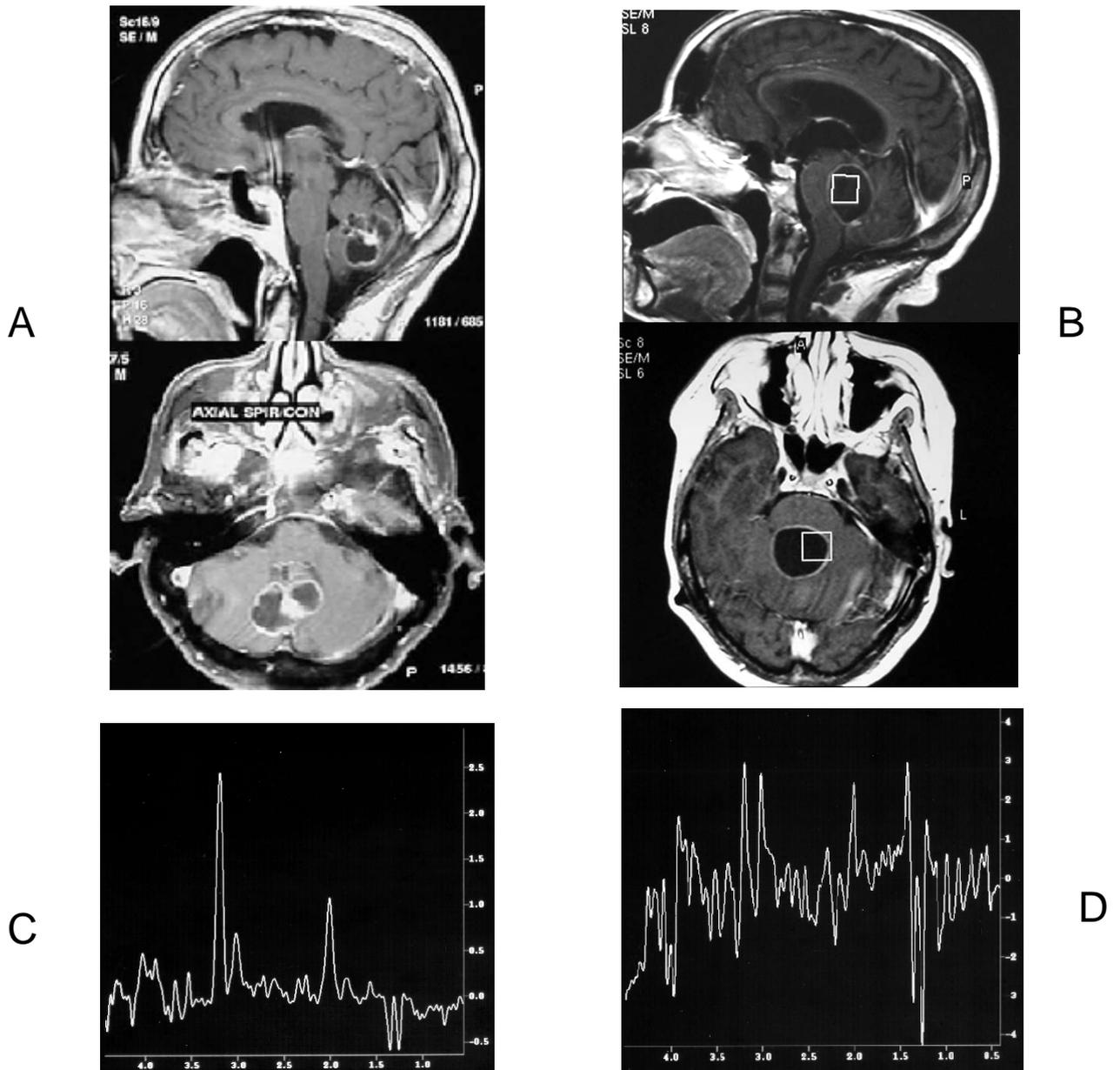


Figura 15- Comparação entre imagem e espectroscopia de prótons por ressonância magnética de 2 indivíduos com lesões em fossa posterior. Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial e sagital ponderadas em T_1 com infusão de contraste paramagnético mostrando lesões semelhantes em fossa posterior com realce anelar após contraste em indivíduos com metástase (A) e neurocisticercose (B). Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com $TE = 136$ ms mostrando em C presença de pico duplo invertido de lactato (1,33 ppm), redução de N-acetil aspartato (Naa, 2,0 ppm) e acentuado aumento do pico de colina (Co, 3,2 ppm) e em D picos de lactato, lipídios (1,3 ppm), redução acentuada de Naa e níveis normais de Co e Cr (3,0 ppm) (Pacientes A e C = AGL n° 89, 83 anos; B e D = AO n° 225, 32 anos).

em 1 e acetato e succinato em 1. A identificação dos picos de aminoácidos, lactato e lipídios foi facilitada pela aquisição do espectro com $TE = 136$ ms, pois esses picos encontram-se em frequências muito próximas na curva espectroscópica, havendo inversão dos picos de aminoácidos e lactato com esse $TE^{(154)}$. Na literatura os picos mais frequentemente detectados em pacientes com abscesso piogênico são o de aminoácidos e lactato com presença ocasional de acetato, succinato e alanina^(41,64,155-158).

Os aminoácidos identificados na frequência de 0,9 ppm são valina, leucina e isoleucina, resultantes do produto final da proteólise realizada por enzimas liberadas pelos neutrófilos em secreção purulenta no interior de abscessos⁽¹⁵⁹⁾, sendo com isso considerados marcadores espectroscópicos de abscesso piogênico. Essa é a única lesão em que esses metabólitos são detectados em próton espectroscopia por ressonância magnética *in vivo*^(64,152).

Os metabólitos acetato, succinato e lactato são produtos finais de origem bacteriana⁽¹⁵⁵⁾. O acetato e succinato podem ser usados na monitorização do tratamento de abscessos piogênicos, pois esses metabólitos podem desaparecer em resposta positiva ao tratamento dessas lesões⁽¹⁵⁶⁾.

O diagnóstico diferencial pela próton espectroscopia por ressonância magnética entre abscesso piogênico e processo expansivo neoplásico é fundamental, pois muitas vezes a imagem por RM não diferencia essas lesões, cujas formas de tratamento são muito distintas, ou seja, medicamentoso (antibioticoterapia) e ou trépano-punção para o abscesso⁽¹⁶⁰⁾ e cirúrgico (craniotomia) para o neoplásico.

Nesta investigação, a maioria dos portadores do vírus HIV com processo inflamatório encefálico focal apresentou redução acentuada de Naa, leve aumento de Co e presença de lipídios nas espectroscopias de prótons por RM, concordando com os achados da literatura^(17,22,161). Esses resultados qualitativos foram confirmados quantitativamente pela análise da mediana das razões dos metabólitos. A amplitude do pico de Naa foi semelhante ao de Cr, ou seja, Naa/Cr foi aproximadamente igual a 1. Os valores das razões Co/Cr e Co/Naa foram próximas a 1,5 mostrando que a amplitude de Co foi 50% maior do que a de Cr e Naa.

Nos indivíduos portadores de HIV, a redução de Naa reflete perda de neurônios que ocorre nessas lesões focais (processo inflamatório), de maneira similar ao relatado anteriormente em outros tipos de lesões. Nesses casos, o leve aumento de Co provavelmente foi devido à proliferação celular inflamatória. A detecção do pico de lipídios na maioria dessas lesões indica necrose e ou infiltração macrofágica.

O diagnóstico diferencial entre lesões encefálicas focais em pacientes portadores de HIV suscita dúvidas quando somente a imagem por ressonância magnética é analisada. Segundo Chang *et al.*⁽²¹⁾ em 2/3 desses pacientes a etiologia dessas lesões focais é a toxoplasmose. Com isso, a maioria dos centros médicos trata empiricamente esses casos com terapia anti-toxoplasmose. Caso a resposta terapêutica não seja favorável, biópsias são indicadas visando o correto diagnóstico, principalmente para excluir possíveis casos de linfoma.

Com a espectroscopia de prótons por ressonância magnética, a diferenciação, de maneira não invasiva, entre processo inflamatório e linfoma é possível⁽²¹⁾, pois em casos de linfoma o pico de Co é bastante elevado. Com isso procedimentos invasivos

desnecessários podem ser evitados, possibilitando diagnóstico precoce e, por conseguinte, terapia apropriada conforme a doença. Neste estudo, em 2 pacientes portadores de HIV com linfoma encefálico, a espectroscopia de prótons por RM conseguiu distingui-los de processo inflamatório devido ao elevado pico do metabólito Co, detectado em linfomas. A Figura 16 ilustra um exemplo de 2 pacientes portadores de HIV com lesões semelhantes à imagem por RM, mas distintas nas curvas espectroscópicas.

A análise estatística das razões dos metabólitos das 259 espectroscopias de prótons por ressonância magnética realizadas em portadores de doenças encefálicas focais neoplásicas (Grupo I), não neoplásicas (Grupo II) e indivíduos normais (Grupo III), mostrou que foi possível diferenciar estatisticamente todos os grupos estudados. Analisando-se separadamente cada razão (Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa), foi possível distinguir todos os grupos entre si com qualquer uma dessas razões, sendo a diferença estatisticamente significativa para os três grupos ($P < 0,001$). Além disso, a análise de componentes principais (ACP) também mostrou significativamente a existência de um fator de distinção dos grupos I, II e III com base em combinações das razões Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa. Do ponto de vista metabólico, esses resultados distinguem claramente curvas espectroscópicas de pacientes portadores de lesões encefálicas focais daquelas com tecido normal, tanto qualitativamente como quantitativamente, concordando com a literatura^(94,105).

Um dos aspectos mais relevantes da espectroscopia de prótons por RM é a possibilidade de distinção, de maneira não invasiva, de lesões encefálicas focais de

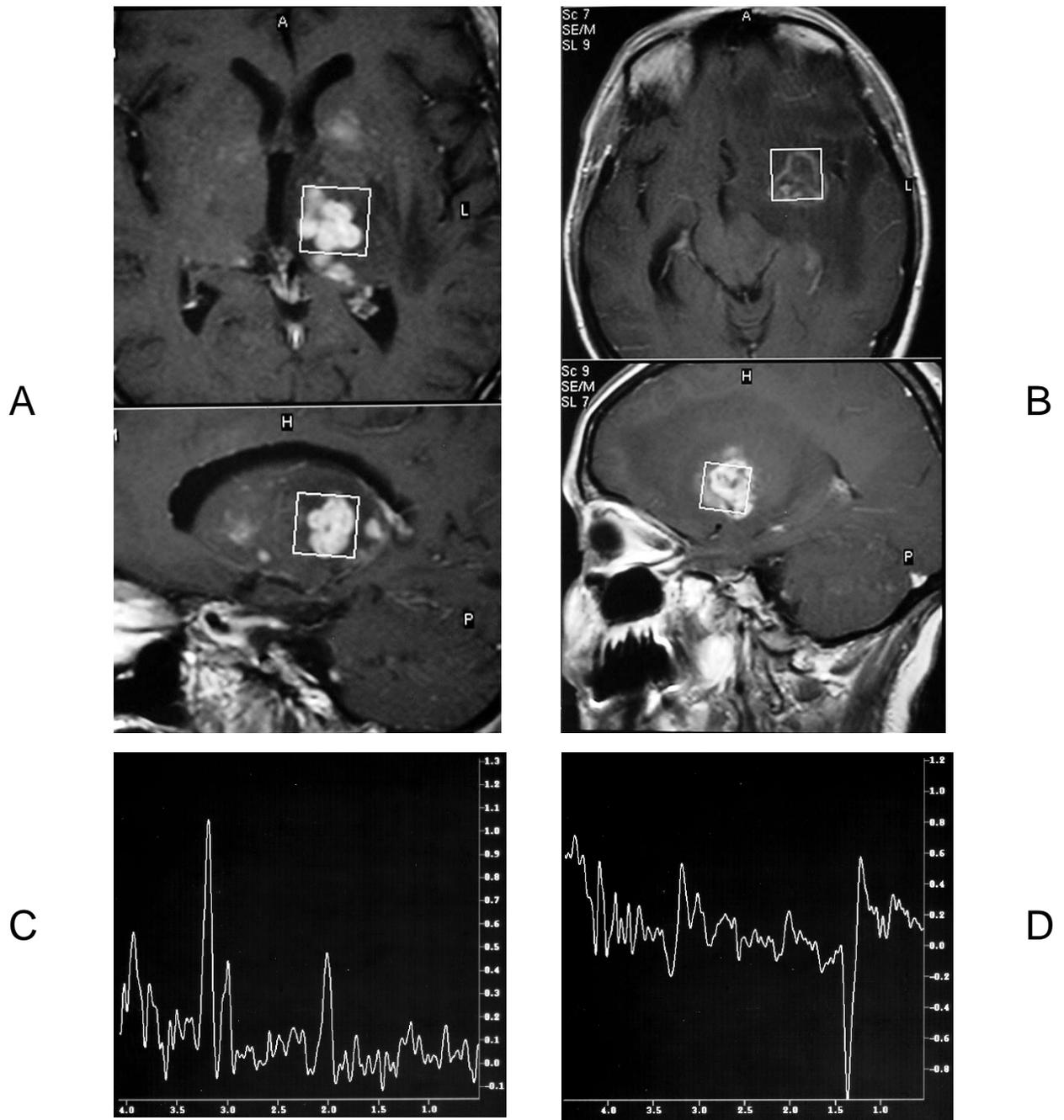


Figura 16- Comparação entre imagem e espectroscopia de prótons por ressonância magnética de 2 indivíduos portadores do vírus HIV. Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial e sagital ponderadas em T₁ com infusão de contraste paramagnético mostrando lesões semelhantes em núcleos de base à esquerda com realce heterogêneo do contraste em indivíduos com linfoma (A) e toxoplasmose (B). Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com TE = 136 ms mostrando em (C) redução de N-acetil aspartato (Naa, 2,0 ppm) e acentuado aumento do pico de colina (Co, 3,2 ppm) e em (D) pico de lipídios (1,3 ppm), pico invertido de lactato (1,33 ppm), redução acentuada de Naa e leve aumento de Co (Pacientes A e C = ACC n° 206, 47 anos; B e D = MTCC n° 194, 41 anos).

diferentes etiologias, principalmente entre neoplásicas e não neoplásicas^(18,21,32,64,73,94,97,105,112,157,162,163). A partir da Tabela 7 (página 40), verifica-se que com a mediana de qualquer uma das razões aqui estudadas (Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa), é possível diferenciar estatisticamente indivíduos com doenças neoplásicas de não neoplásicas devido ao perfil metabólico específico para cada enfermidade.

Vale ressaltar que o diagnóstico diferencial pré-operatório é de fundamental importância para melhor planejamento terapêutico, principalmente em casos especiais em que ao exame de imagem por RM lesões neoplásicas podem ser confundidas com não neoplásicas como aquelas que ocorrem em: 1) lesões com realce anelar de contraste (tumor maligno x abscesso piogênico, tumor maligno x neurocisticercose, tumor maligno x processo inflamatório focal); 2) astrocitoma de baixo grau x infarto encefálico (Figura 17); 3) astrocitoma de baixo grau x cisto epidermóide (Figura 18); 4) lesões neoplásicas múltiplas x processos inflamatórios múltiplos (Figura 19), e 5) recidiva de astrocitoma x radionecrose. No presente estudo, o fator primordial para distinção entre essas diversas lesões na curva espectroscópica foi a elevada amplitude do pico do metabólito Co detectada nas doenças neoplásicas. A possível diferenciação dessas lesões com espectroscopia de próton por RM poderia, em alguns casos especiais, evitar a necessidade de biópsia antes de iniciar tratamento específico.

Apesar de na maioria dos casos ser possível a diferenciação entre doenças encefálicas focais pela espectroscopia de prótons por RM, em algumas lesões esse exame não consegue distinguir entre neoplásicas e não neoplásicas. Na presente

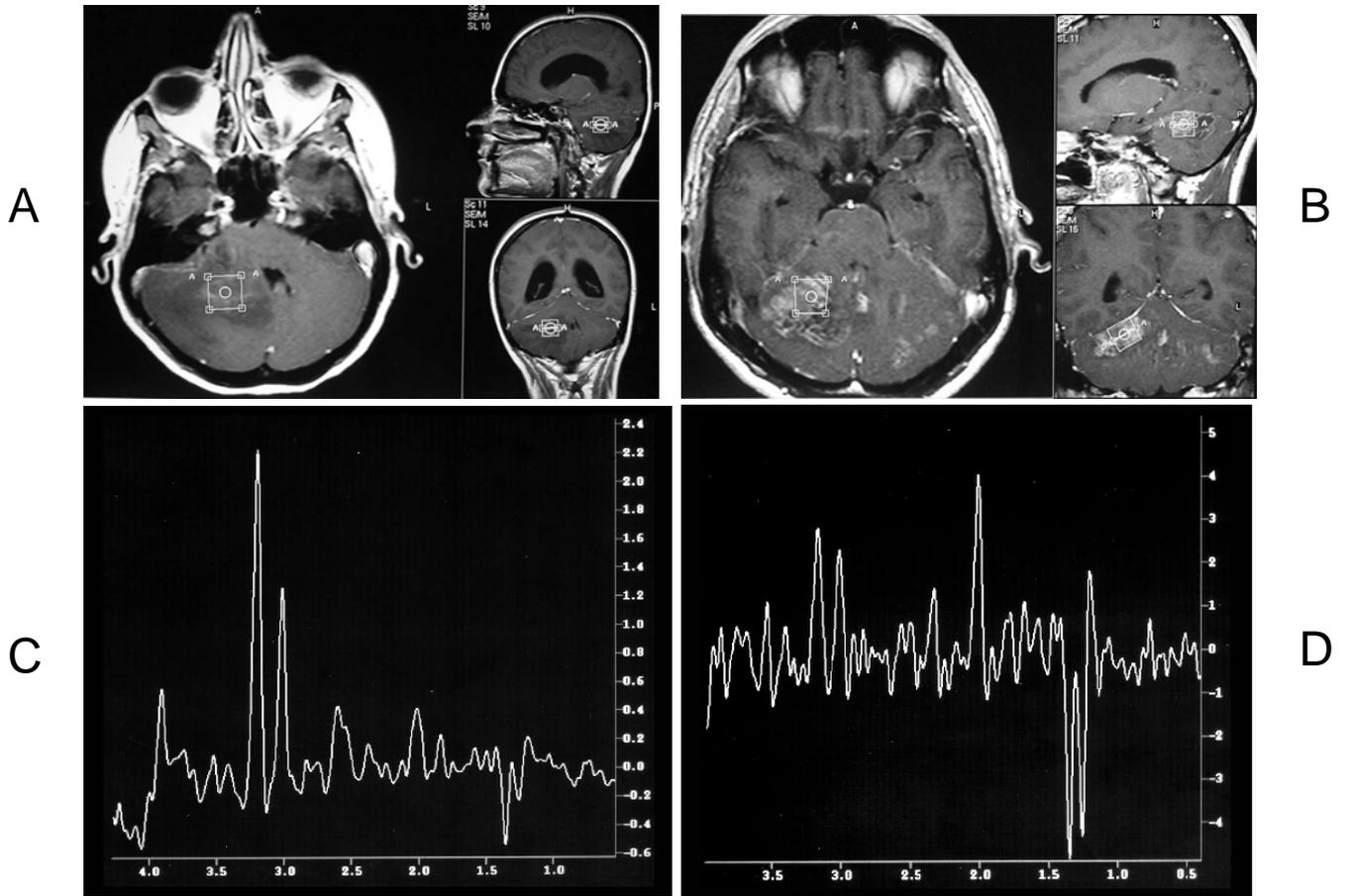


Figura 17- Comparação entre imagem e espectroscopia de prótons por ressonância magnética de 2 indivíduos com lesões semelhantes no hemisfério cerebelar à direita. Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial, sagital e coronal ponderadas em T_1 com infusão de contraste paramagnético mostrando lesões cerebelares com realce heterogêneo do contraste em indivíduos com astrocitoma de baixo grau (A) e infarto (B). Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com $TE = 136$ ms mostrando em C pico duplo invertido de lactato (1,33 ppm), acentuada redução de N-acetil aspartato (Naa, 2,0 ppm) e aumento de colina (Co, 3,2 ppm) e em D pico invertido de lactato, discreta redução de Naa e níveis normais de Co (Pacientes A e C = ML n° 148, 32 anos; B e D = VAS n° 131, 36 anos).

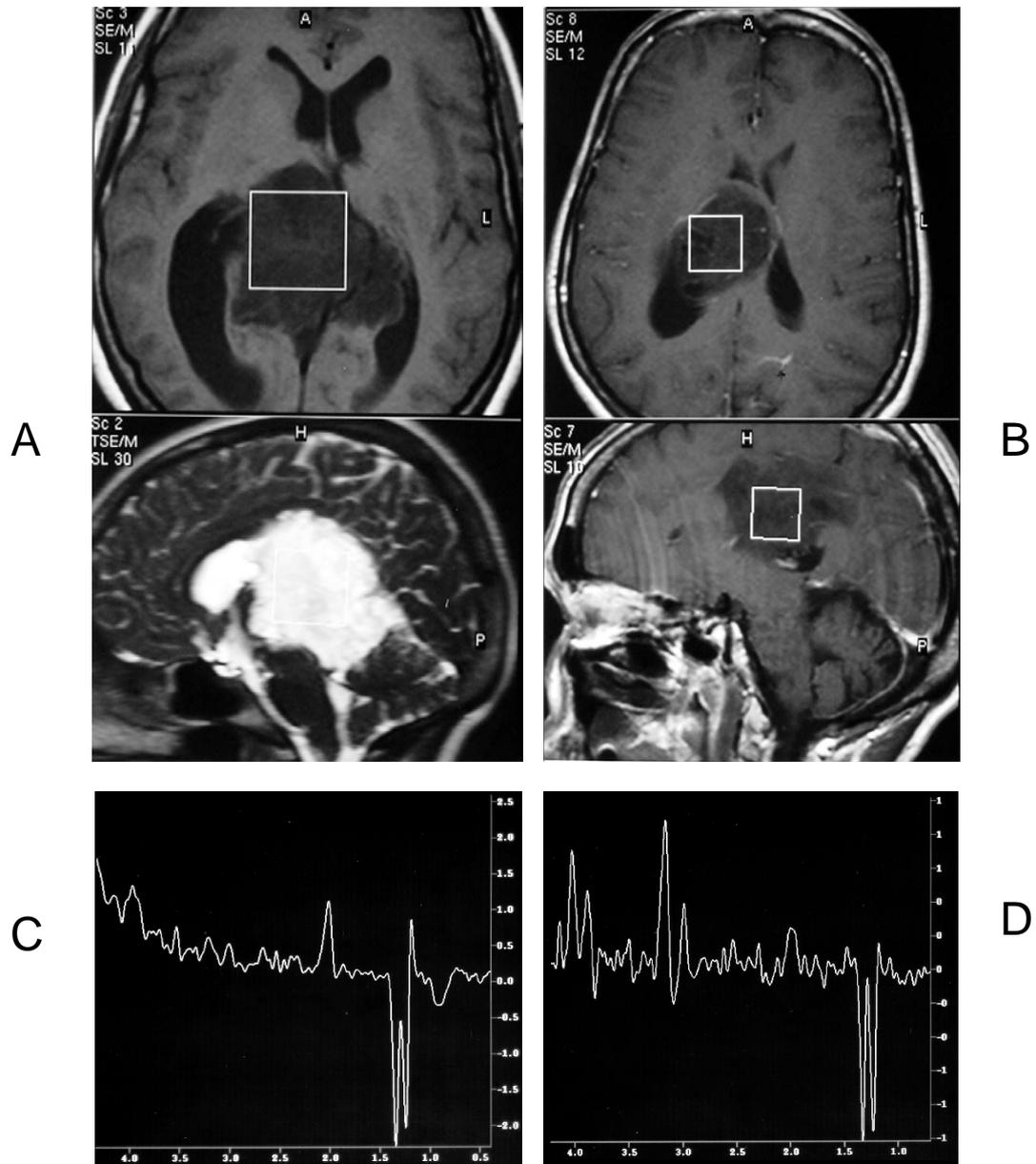


Figura 18- Comparação entre imagem e espectroscopia de prótons por ressonância magnética de 2 indivíduos com lesões semelhantes em região periventricular direita. Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial T1 e sagital T2 em indivíduo com cisto epidermóide (A) e em (B) cortes axial e sagital T1 em indivíduo com astrocitoma de baixo grau. Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com TE = 136 ms mostrando em C pico de lipídios (1,3 ppm), pico duplo invertido de lactato (1,33 ppm) e redução dos picos de N-acetil aspartato (Naa, 2,0 ppm), creatina (Cr, 3,0 ppm) e colina (Co, 3,2 ppm) e em D pico de lactato, redução de Naa e aumento de Co.

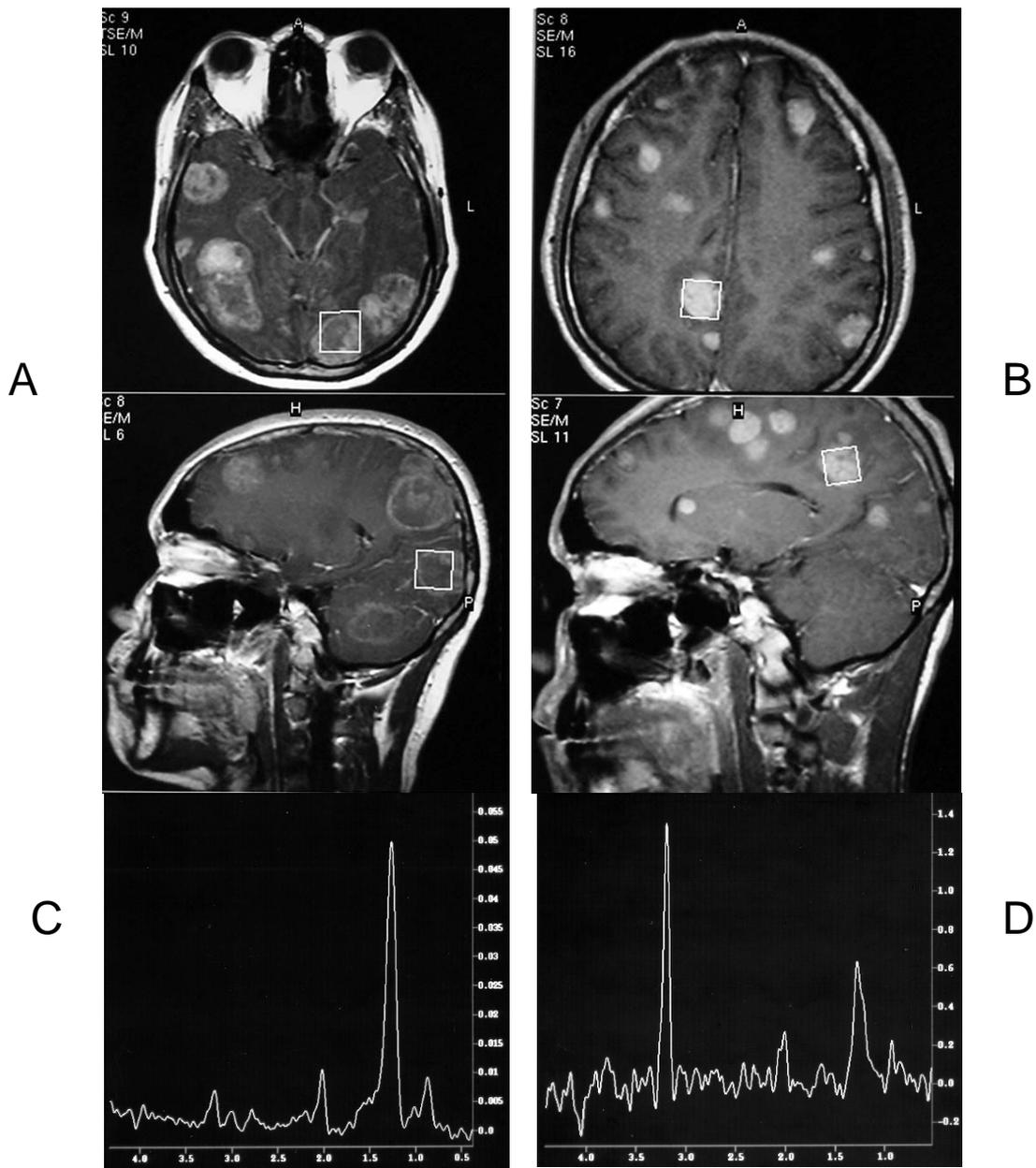


Figura 19- Comparação entre imagem e espectroscopia de prótons por ressonância magnética de 2 indivíduos com lesões semelhantes em ambos hemisférios cerebrais. Imagem por ressonância magnética do encéfalo em cortes axial e sagital ponderadas em T₁ com infusão de contraste paramagnético mostrando lesões cerebrais múltiplas com realce heterogêneo do contraste em indivíduos com processos inflamatórios múltiplos (tuberculose) (A) e lesões metastáticas múltiplas (melanoma) (B). Curva espectroscópica de prótons por ressonância magnética obtida com TE = 136 ms mostrando em C picos de lipídios (0,9 e 1,3 ppm) e redução dos picos de N-acetil aspartato (Naa, 2,0 ppm), creatina (Cr, 3,0 ppm) e colina (Co, 3,2 ppm) e em D picos de lipídios, redução de Naa e Cr e elevado pico de Co (Pacientes A e C = NMF n° 74, 49 anos; B e D = MDB n° 88, 25 anos).

casuística, dentre todas as lesões não neoplásicas em 5 casos (neurocisticercose em 3, infarto encefálico recente em 1 e encefalite herpética em 1) observou-se que o maior pico foi o de Co e quantitativamente os valores das razões Co/Cr e Co/Naa foram maiores que 2, ou seja, isso significa que a amplitude do pico de Co foi maior que o dobro de Cr e Naa. Esse padrão espectroscópico qualitativo e quantitativo corresponde ao de uma lesão neoplásica, sendo portanto, esses casos considerados como falso-positivos para neoplasias. Krouwer *et al.*⁽¹²¹⁾, investigando espectroscopia de prótons por RM em 241 indivíduos com suspeita de neoplasia, encontraram 6 casos de falso-positivo para neoplasias. O aumento de Co detectado na presente pesquisa em 5 lesões pode ser devido à intensa proliferação de células inflamatórias nos casos de neurocisticercose (fase granulomatosa) e maciça lise da membrana celular no infarto e encefalite herpética.

Dos 169 exames realizados em pacientes neoplásicos, em 6 espectroscopias os valores das razões Co/Cr e Co/Naa foram menores que 2, ou seja, apesar da Co apresentar maior pico, esse aumento não foi acentuado. Em apenas 1 caso (oligodendroglioma) o maior pico na curva espectroscópica não foi o do metabólito Co. Esses achados por não serem compatíveis com o padrão espectroscópico de uma lesão neoplásica, podem ser considerados como falso-negativos para neoplasias.

Além de contribuir para o diagnóstico etiológico de lesões encefálicas focais de maneira não invasiva e não apresentando riscos para o paciente, a espectroscopia de próton por ressonância magnética pode ser aplicada na monitorização da resposta ao tratamento radioterápico e quimioterápico de pacientes com gliomas pela redução da concentração do metabólito Co ao longo da terapia^(110,123,164,165). A espectroscopia

também pode ser usada para avaliar o efeito da radiocirurgia em gliomas pela queda dos níveis de Co e aumento de lipídios e lactato⁽¹⁶⁶⁾.

5. CONCLUSÕES

- 1) A aplicação clínica da espectroscopia de prótons por ressonância magnética é útil para elucidação do diagnóstico etiológico de lesões encefálicas focais.
- 2) O padrão metabólico obtido pela espectroscopia de prótons por ressonância magnética é distinto entre tecido encefálico normal e patológico.
- 3) A espectroscopia de prótons por ressonância magnética diferencia estatisticamente lesões neoplásicas de não neoplásicas.
- 4) Lesões neoplásicas não podem ser classificadas pela espectroscopia de prótons por ressonância magnética com base apenas nas razões dos metabólitos Naa, Cr e Co.
- 5) A espectroscopia de prótons por ressonância magnética contribui para diferenciar lesões encefálicas focais similares ao exame de imagem por ressonância magnética.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lenkinski RE, Schnall MD. MR Spectroscopy and the biochemical basis of neurological disease. In: Atlas SW, editor. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 2^a ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p.1619-53.
2. Alger JR, Frank JA, Bizzi A, Fulham MJ, DeSouza BX, Duhaney MO, et al. Metabolism of human gliomas: assessment with H-1 MR spectroscopy and F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Radiology* 1990;177:633-41.
3. Luyten PR, Marien AJH, Heindel W, van Gerwen PHJ, Herholz K, den Hollander JA, et al. Metabolic imaging of patients with intracranial tumors: H-1 MR spectroscopy imaging and PET¹. *Radiology* 1990;176:791-9.
4. Norfray J, Byrd SE, Schwalm CA. Magnetic resonance spectroscopy. In: McLone DG, editor. Pediatric neurosurgery. 4^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. p. 1189-203.
5. Kuzniecky R. Magnetic resonance spectroscopy in focal epilepsy: ³¹P and ¹H spectroscopy. *Rev Neurol* 1999;155:6-7, 495-8.
6. Ross B, Michaelis T. MR spectroscopy of the brain: neurospectroscopy. In: Edelman RR, et al., editores. Clinical magnetic resonance imaging. 2^a ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. p. 928-81.
7. Styles P. Phosphorus 31 MRS. In: Weekend Educational Courses: MR spectroscopy. International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Honolulu, Hawaii, 2002;96-102.

8. Cousins JP. Clinical MR spectroscopy: fundamentals, current applications, and future potential. *AJR* 1995;164:1337-47.
9. Gruetter R. Localized ^{13}C NMR spectroscopy *in vivo*. In: Weekend Educational Courses: MR spectroscopy. International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Honolulu, Hawaii, 2002;88-95.
10. Weiner MW, Hetherington HP. The power of the proton¹. *Radiology* 1989;172:318-20.
11. Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML, Merboldt KD, Hanicke W, Sauter R. Localized high-resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echoes: initial applications to human brain *in vivo*. *Magn Reson Med* 1989;9:79-83.
12. Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML, Merboldt KD, Hanicke W, Sauter R. Localized proton NMR spectroscopy in different regions of the human brain *in vivo*: relaxation times and concentrations of cerebral metabolites. *Magn Reson Med* 1989;11:47-63.
13. Kwock L. Localized MR spectroscopy: basic principles. *Neuroimag Clin North Am* 1998;8:713-31.
14. Bizzi A. Differential diagnosis of focal brain mass lesions by H-MRS. In: Weekend Educational Courses: MR spectroscopy. International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Honolulu, Hawaii, 2002;71-77.
15. Wilken B, Dechent P, Herms J, Maxton C, Markakis E, Hanefeld F, et al. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of focal brain lesions. *Pediatr Neurology* 2000;23:22-31.

16. Adamson AJ, Rand SC, Prost RW, Kim TA, Schultz C, Haughton VM. Focal brain lesions: effect of single-voxel proton MR spectroscopic findings on treatment decisions. *Radiology* 1998;209:73-8.
17. Simone IL, Federico F, Tortorella C, Andreula CF, Zimatore GB, Giannini P, et al. Localised ¹H-MR spectroscopy for metabolic characterisation of diffuse and focal brain lesions in patients infected with HIV. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:516-23.
18. Poptani H, Kaartinen J, Gupta RK, Niemitz M, Hiltunen Y, Kauppinen RA. Diagnostic assessment of brain tumours and non-neoplastic brain disorders in vivo using proton nuclear magnetic resonance spectroscopy and artificial neural networks. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999;125:343-9.
19. Kaibara T, Tyson RL, Sutherland GR. Human cerebral neoplasms studied using MR spectroscopy: a review. *Biochem Cell Biol* 1998;76:477-86.
20. Cecil KM, Lenkinski RE. Proton MR spectroscopy in inflammatory and infectious brain disorders. *Neuroimag Clin North Am* 1998;8:863-80.
21. Chang L, Miller BL, McBride D, Cornford M, Oropilla G, Buchthal S, et al. Brain lesions in patients with AIDS: H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1995;197:525-31.
22. Chinn RJS, Wilkinson ID, Hall-Craggs MA, Paley MNJ, Miller RF, Kendall BE, et al. Toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma in HIV infection: diagnosis with MR spectroscopy. *Radiology* 1995;197:649-54.

23. Chang L, Ernst T. Proton MRS to assess HIV-related brain diseases. In: Weekend Educational Courses: MR spectroscopy. International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Honolulu, Hawaii, 2002;48-55.
24. Shonk TK, Moats RA, Gifford P, Michaelis T, Mandigo JC, Izumi J, et al. Probable Alzheimer disease: diagnosis with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995;195:65-72.
25. Castillo M, Kwok L, Mukherji SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:1-15.
26. Ross BD, Bluml S, Cowan R, Danielsen E, Farrow N, Tan J. In vivo MR spectroscopy of human dementia. *Neuroimag Clin North Am* 1998;8:809-22.
27. Cwik VA, Hanstock CC, Allen PS, et al. Estimation of brain-stem neuronal loss in amyotrophic lateral sclerosis with in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurology* 1998;50:72-7.
28. Bizzi A, Movsas B, Tedeschi G, Phillips CL, Okunieff P, Alger JR, et al. Response of non-Hodgkin lymphoma to radiation therapy: early and long-term assessment with H-1 MR spectroscopy imaging. *Radiology* 1995;194:271-6.
29. Davidson A, Tait DM, Payne GS, Hopewell JW, Leach MO, Watson M, et al. Magnetic resonance spectroscopy in the evaluation of neurotoxicity following cranial irradiation for childhood cancer. *Br J Radiol* 2000;73:421-4.

30. Yoshino E, Ohmori Y, Imahori Y, Higuchi T, Furuya S, Naruse S, et al. Irradiation effects on the metabolism of metastatic brain tumors: analysis by positron emission tomography and ^1H -magnetic resonance spectroscopy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1996;66:240-59.
31. Bruhn H, Frahm J, Merboldt KD, Hänicke W, Hanefeld F, Christen HJ, et al. Multiple sclerosis in children: cerebral metabolic alterations monitored by localized proton magnetic resonance spectroscopy in vivo. *Ann Neurol* 1992;32:140-50.
32. De Stefano N, Caramanos Z, Preul MC, Francis G, Antel JP, Arnold DL. In vivo differentiation of astrocytic brain tumors and isolated demyelinating lesions of the type seen in multiple sclerosis using ^1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1998;44:273-8.
33. Bonavita S, Di Salle F, Tedeschi G. Proton MRS in neurological disorders. *Eur J Radiol* 1999;30:125-31.
34. Ricci PE. Proton MR spectroscopy in ischemic stroke and others vascular disorders. *Neuroimag Clin North Am* 1998;8:881-900.
35. Malisza KL, Kozlowski P, Peeling J. A review of in vivo ^1H magnetic resonance spectroscopy of cerebral ischemia in rats. *Biochem Cell Biol* 1998;76:487-96.
36. Wang Z, Zimmerman RA, Sauter R. Proton MR spectroscopy of the brain: clinically useful information obtained in assessing CNS diseases in children. *AJR* 1996;167:191-9.

37. Friedman SD, Brooks WM, Jung RE, Chiulli SJ, Sloan JH, Montoya BT, et al. Quantitative proton MRS predicts outcome after traumatic injury. *Neurology* 1999;52:1384-91.
38. Friedman SD, Brooks WM, Jung RE, Hart BL, Yeo RA. Proton MR spectroscopy findings correspond to neuropsychological function in traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1879-85.
39. Sinson G, Bagley LJ, Cecil KM, Torchia M, Lenkinsky RE, McIntosh TK, et al. Magnetization transfer imaging and proton MR spectroscopy in the evolution of axonal injury: correlation with clinical outcome after traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:143-51.
40. Garnett MR, Blamire AM, Rajagopalan B, Styles P, Cadoux-Hudson TAD. Evidence for cellular damage in normal-appearing white matter correlates with injury severity in patients following traumatic brain injury: a magnetic resonance spectroscopy study. *Brain* 2000;123:1403-9.
41. Gupta RK, Vatsal DK, Husain N, Chawla S, Prasad KN, Roy R, et al. Differentiation of tuberculous from pyogenic brain abscesses with in vivo proton MR spectroscopy and magnetization transfer MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1503-9.
42. Kuzniecky R, Hetherington H, Pan J, Hugg J, Palmer C, Gilliam F, et al. Proton spectroscopic imaging at 4.1 tesla in patients with malformations of cortical development and epilepsy. *Neurology* 1997;48:1018-24.

43. Cendes F, Caramanos Z, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. *Ann Neurol* 1997;42:737-46.
44. Mendes-Ribeiro JA, Soares R, Simões-Ribeiro F, Guimarães ML. Reduction in temporal N-acetylaspartate and creatine (or choline) ratio in temporal lobe epilepsy: does this ¹H-magnetic resonance spectroscopy finding mean poor seizure control ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:518-22.
45. Kreis R, Ross BD, Farrow NA, Ackerman Z. Metabolic disorders of the brain in chronic hepatic encephalopathy detected with H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1992;182:19-27.
46. Ross BD, Jacobson S, Villamil F, Korula J, Kreis R, Ernst T, et al. Subclinical hepatic encephalopathy: proton MR spectroscopic abnormalities. *Radiology* 1994;193:457-63.
47. Sutton LN, Wang Z, Gusnard D, Lange B, Perilongo G, Bogdan AR, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of pediatric brain tumors. *Neurosurgery* 1992;31:195-202.
48. Taylor JS, Ogg RJ, Langston JW. Proton MR spectroscopy of pediatric brain tumors. *Neuroimag Clin North Am* 1998;8:753-79.
49. Hunter JV, Wang ZJ. MR spectroscopy in pediatric neuroradiology. *MRI Clin North Am* 2001;9:165-89.

50. Pouwels PJW. Pediatric neurology clinical spectroscopy: from research to routine. In: Weekend Educational Courses: MR spectroscopy. International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Honolulu, Hawaii, 2002;56-60.
51. Westbrook C, Kaut C. Ressonância magnética prática. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro; 2000.
52. Barker PB. Fundamentals of clinical MRS. In: Weekend Educational Courses: MR spectroscopy. International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Honolulu, Hawaii, 2002;1-9.
53. Negendank WG, Sauter R, Brown TR, Evelhoch JL, Falini A, Gotsis ED, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: a multicenter study. *J Neurosurg* 1996;84:449-58.
54. Maudsley AA. Spectroscopic imaging. In: Weekend Educational Courses: MR spectroscopy. International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Honolulu, Hawaii, 2002;17-23.
55. Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, McDermott MW, Barbaro NM, Day MR, et al. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:604-12.
56. Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, Shih HHL, Raman R, Sobering GS, et al. Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance. *Radiology* 1992;185:675-86.
57. Rand SD, Prost R, Li SJ. Proton MR spectroscopy of the brain. *Neuroimag Clin North Am* 1999;9:379-95.

58. Hwang JH, Egnaczyk GF, Ballard E, Dunn RS, Holland SK, Ball WS. Proton MR spectroscopic characteristics of pediatric pilocytic astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:535-40.
59. Frahm J, Bruhn H, Hänicke W, Merboldt KD, Mursch K, Markakis E. Localized proton NMR spectroscopy of brain tumors using short-echo time STEAM sequences. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:915-22.
60. Norfray JF, Tomita T, Byrd SE, Ross BD, Berger PA, Miller RS. Clinical impact of MR spectroscopy when MR imaging is indeterminate for pediatric brain tumors. *AJR* 1999;173:119-25.
61. Bottomley PA. Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo. *Ann N Y Acad Sci* 1987;508:333-48.
62. Brandão LA, Domingues RC. Espectroscopia de prótons do encéfalo: princípios e aplicações. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. 194 p.
63. Le Bas JF, Estève F, Grand S, Rubin C, Rémy C, Benabid AL, et al. Spectroscopie RMN et pathologie cérébrale: applications cliniques. *J Neuroradiol* 1998;25:55-69.
64. Grand S, Passaro G, Ziegler A, Estève F, Boujet C, Hoffmann D, et al. Necrotic tumor versus brain abscess: importance of amino acids detected at ^1H MR spectroscopy: initial results. *Radiology* 1999;213:785-93.
65. Byrd SE, Tomita T, Palka PS, Darling CF, Norfray JP, Fan J. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) in the evaluation of pediatric brain tumors, part I: introduction to MRS. *J Natl Med Assoc* 1996;88:649-54.

66. Kinoshita Y, Kajiwara H, Yokota A, Koga Y. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors: an in vitro study. *Neurosurgery* 1994;35:606-614.
67. Kim DG, Choe WJ, Chang KH, Song IC, Han MH, Jung HW, et al. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of central neurocytomas. *Neurosurgery* 2000;46:329-34.
68. Norfray JF, Darling C, Byrd S, Ross BD, Schwalm C, Miller R, et al. Short TE proton MRS and neurofibromatosis type 1 intracranial lesions. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:994-1003.
69. Auer DP, Gössl C, Schirmer T, Czisch M. Improved analysis of ¹H-MR spectra in the presence of mobile lipids. *Magn Reson Med* 2001;46:615-8.
70. Hakumäki JM, Kauppinen RA. ¹H NMR visible lipids in the life and death of cells. *Tibs* 2000;25:357-62.
71. Castillo M, Smith JK, Kwock L. Correlation of Myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1645-9.
72. Miller BL, Chang L, Booth R, Ernst T, Cornford M, Nikas D, et al. *In vivo* ¹H MRS choline: correlation with *in vitro* chemistry/histology. *Life Sci* 1996;58:1929-35.
73. Möller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T, Marquardt G, Lanfermann H, Pilatus U, et al. Clinical application of proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. *Neuroradiology* 2002;44:371-81.

74. Arle JE, Morriss C, Wang ZJ, Zimmerman RA, Phillips PG, Sutton LN. Prediction of posterior fossa tumor type in children by means of magnetic resonance image properties, spectroscopy, and neural networks. *J Neurosurg* 1997;86:755-61.
75. Philips Medical System. Operator's Manual Gyroscan NT. Release 6. Best, The Netherlands, 1998.
76. Osborn IP. Anesthesia for radiological diagnosis and interventions. In: *Annals of the 53rd Annual Meeting Refresher Course Lectures of the American Society of Anesthesiologists*. Orlando, Flórida, 2002, p. 145.
77. Philips Medical System. Gyroscan Intera Spectroscopy. Instructions for use. Release 7.1. Best, The Netherlands, 2000.
78. Polachini Jr.I. MR Spectroscopy clinical applications. MR Gyroscan Intera / Philips; *Anais do Curso Philips de Espectroscopia realizado em Abril de 2001*, São José do Rio Preto SP - Brasil.
79. Kleihues P. The WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 1993;3:255-68.
80. Kleihues P, Cavenee WK. *Pathology / Genetics: tumours of nervous system*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1997.
81. GraphPad InStat, version 3.00. GraphPad Software, San Diego, CA, USA. 1997.
82. Minitab for Windows, version 12.22. Minitab Inc., State College, PA, USA. 1998.

83. Ricci PE, Pitt A, Keller PJ, Coons SW, Heiserman JE. Effect of voxel position on single-voxel MR spectroscopy findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:367-74.
84. Tien RD, Lai PH, Smith JS, Lazeyras F. Single-voxel proton brain spectroscopy exam (PROBE/SV) in patients with primary brain tumors. *AJR* 1996;167:201-9.
85. Burtscher IM, Ståhlberg F, Holtas S. Proton (^1H) MR spectroscopy for routine diagnostic evaluation of brain lesions. *Acta Radiol* 1997;38:953-60.
86. Sijens PE, Oudkerk M, van Dijk P, Levendag PC, Vecht CJ. ^1H MR spectroscopy monitoring of changes in choline peak area and line shape after gd-contrast administration. *Magn Reson Imag* 1998;16:1273-80.
87. Murphy PS, Leach MO, Rowland IJ. Signal modulation in ^1H magnetic resonance spectroscopy using contrast agents: proton relaxivities of choline, creatine and N-acetylaspartate. *Magn Reson Med* 1999;42:1155-8.
88. Campeau NG, Wood CP, Erickson BJ, Jack CR, Felmlee JP. Effects of gadolinium contrast material on single voxel proton magnetic resonance spectroscopy. *Radiology* 1998;209(Supl):353.
89. Smith JK, Kwock L, Castillo M. Effects of contrast material on single-volume proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1084-9.
90. Lin AP, Ross BD. Short-echo time proton MR spectroscopy in the presence of gadolinium. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:705-12.

91. Lenkinski RE, Cecil KM, Disaderio L, Hackney DB. Gadolinium does not change the diagnosis of brain tumors using proton MRS. *Radiology* 1998;209(Supl):352.
92. Waldrop SM, Davis PC, Padgett CA, Shapiro MB, Morris R. Treatment of brain tumors in children is associated with abnormal MR spectroscopic ratios in brain tissue remote from the tumor site. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:963-70.
93. Lazareff JA, Bockhorst KHJ, Curran J, Olmstead C, Alger JR. Pediatric low-grade gliomas: prognosis with proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neurosurgery* 1998;43:809-18.
94. Rand SD, Prost R, Haughton V, Mark L, Strainer J, Johansen J, et al. Accuracy of single-voxel proton MR spectroscopy in distinguishing neoplastic from nonneoplastic brain lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1695-704
95. Meyerand ME, Pipas JM, Mamourian A, Tosteson TD, Dunn JF. Classification of biopsy-confirmed brain tumors using single-voxel MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:117-23.
96. Lazareff JA, Olmstead C, Bockhorst KHJ, Alger JR. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of pediatric low-grade astrocytomas. *Child's Nerv Syst* 1996;12:130-5.
97. Lin A, Bluml S, Mamelak AN. Efficacy of proton magnetic resonance spectroscopy in clinical decision making for patients with suspected malignant brain tumors. *J Neuro-Oncol* 1999;45:69-81.

98. Shimizu H, Kumabe T, Tominaga T, Kayama T, Hara K, Ono Y, et al. Noninvasive evaluation of malignancy of brain tumors with proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:737-47.
99. Tzika AA, Vigneron DB, Dunn RS, Nelson SJ, Ball Jr WS. Intracranial tumors in children: small single-voxel proton MR spectroscopy using short- and long-echo sequences. *Neuroradiology* 1996;38:254-63.
100. van der Knaap MS, van der Grond J, van Rijen PC, Faber JAJ, Valk J, Willemsse K. Age-dependent changes in localized proton and phosphorus MR spectroscopy of the brain. *Radiology* 1990;176:509-15.
101. Pouwels PJW, Brockmann K, Kruse B, Wilken B, Wick M, Hanefeld F, et al. Regional age dependence of human brain metabolites from infancy to adulthood as detected by quantitative localized proton MRS. *Pediatr Res* 1999;46:474-85.
102. Novotny E, Ashwal S, Shevell M. Proton magnetic resonance spectroscopy: an emerging technology in pediatric neurology research. *Pediatr Res* 1998;44:1-10.
103. Kimura H, Fujii Y, Itoh S, Matsuda T, Iwasaki T, Maeda M, et al. Metabolic alterations in the neonate and infant brain during development: evaluation with proton MR spectroscopy. *Radiology* 1995;194:483-9.
104. Ross B, Kreis R, Ernst T. Clinical tools for the 90s: magnetic resonance spectroscopy and metabolite imaging. *Eur J Radiol* 1992;14:128-40.
105. Poptani H, Gupta RK, Roy R, Pandey R, Jain VK, Chhabra DK. Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1593-603.

106. Kugel H, Heindel W, Ernestus RI, Bunke J, du Mesnil R, Friedman G. Human brain tumors: spectral patterns detected with localized H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 1992;183:701-9.
107. Tamiya T, Kinoshita K, Ono Y, Matsumoto K, Furuta T, Ohmoto T. Proton magnetic resonance spectroscopy reflects cellular proliferative activity in astrocytomas. *Neuroradiology* 2000;42:333-8.
108. Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, Yoshimoto T. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:659-65.
109. Bhakoo KK, Pearce D. In vitro expression of N-acetyl aspartate by oligodendrocytes: implications for proton magnetic resonance spectroscopy signal in vivo. *J Neurochem* 2000;74:254-62.
110. Tzika AA, Zurakowski D, Poussaint TY, Goumnerova L, Astrakas LG, Barnes PD, et al. Proton magnetic spectroscopic imaging of the child's brain: the response of tumors to treatment. *Neuroradiology* 2001;43:169-77.
111. Butzen J, Prost R, Chetty V, Donahue K, Nepl R, Bowen W, et al. Discrimination between neoplastic and nonneoplastic brain lesions by use of proton MR spectroscopy: the limits of accuracy with a logistic regression model. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1213-9.
112. Yamagata NT, Miller BL, McBride D, Chang L, Chiang F, Nikas D, et al. In vivo proton spectroscopy of intracranial infections and neoplasms. *J Neuroimag* 1994;4:23-8.

113. Wilken B, Helms G, Christen HJ, Behnke J, Frahm J, Hanefeld F. Localized proton magnetic resonance spectroscopy of a cerebellar tumor in a two-year-old child. *Child's Nerv Syst* 1996;12:626-9.
114. Warren KE, Frank JA, Black JL, Hill RS, Duyn JH, Aikin AA, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in children with recurrent primary brain tumors. *J Clin Oncol* 2000;18:1020-6.
115. Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, Merboldt KD, Hänicke W, Sauter R, et al. Noninvasive differentiation of tumors with use of localized H-1 MR spectroscopy in vivo: initial experience in patients with cerebral tumors. *Radiology* 1989;172:541-8.
116. Henriksen O, Wieslander S, Gjerris F, Jensen KM. In vivo ¹H spectroscopy of human intracranial tumors at 1.5 tesla: preliminary experience at a clinical installation. *Acta Radiol* 1991;32:95-99.
117. Ott D, Hennig J, Ernst T. Human brain tumors: assessment with in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 1993;186:745-52.
118. Son BC, Kim MC, Choi BG, Kim EN, Baik HM, Choe BY, et al. Proton magnetic resonance chemical shift imaging (¹H CSI)-directed stereotactic biopsy. *Acta Neurochir* 2001;143:45-50.
119. Byrd SE, Tomita T, Palka PS, Darling CF, Norfray JP, Fan J. Magnetic resonance spectroscopy (MRS) in the evaluation of pediatric brain tumors, part II: clinical analysis. *J Natl Med Assoc* 1996;717-23.

120. Girard N, Wang ZJ, Erbetta A, Sutton LN, Phillips PC, Rorke LB, et al. Prognostic value of proton MR spectroscopy of cerebral hemisphere tumors in children. *Neuroradiology* 1998;40:121-5.
121. Krouwer HGJ, Kim TA, Rand SD, Prost RW, Haughton VM, Ho KC, et al. Single-voxel proton MR spectroscopy of nonneoplastic brain lesions suggestive of a neoplasm. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:1695-703.
122. Prost R, Haughton V, Li SJ. Brain tumors: localized H-1 MR spectroscopy at 0.5 T¹. *Radiology* 1997;204:235-8.
123. Lee PL, Gonzalez RG. Magnetic resonance spectroscopy of brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2000;12:199-204.
124. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Gotsis SD, Kapsalakis JZ, Smisson HF, Johnston KW, et al. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors. *Stereotact Funct Neurosurg* 2000;74:83-94.
125. Gill SS, Thomas DGT, van Bruggen N, Gadian DG, Peden CJ, Bell JD, et al. Proton MR spectroscopy of intracranial tumours: in vivo and in vitro studies. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14:497-504.
126. Demaerel P, Johannik K, van Hecke P, van Ongeval C, Verellen S, Marchal G, et al. Localized ¹H NMR spectroscopy in fifty cases of newly diagnosed intracranial tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:67-76.
127. Tedeschi G, Lundbom N, Raman R, Bonavita S, Duyn JH, Alger JR, et al. Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy imaging study. *J Neurosurg* 1997;87:516-24.

128. Go KG, Keuter EJW, Kamman RL, Pruim J, Metzemaekers JDM, Staal MJ, et al. Contribution of magnetic resonance spectroscopic imaging and L -[1- ^{11}C] tyrosine positron emission tomography to localization of cerebral gliomas for biopsy. *Neurosurgery* 1994;34:994-1002.
129. Wenzhong L, Jian Z. In vivo hydrogen-1 magnetic resonance spectroscopy study of human intracranial tumors. *Chin Med J* 1998;111:56-8.
130. Manton DJ, Lowry M, Rowland-Hill C, Crooks D, Mathew B, Turnbull LW. Combined proton MR spectroscopy and dynamic contrast enhanced MR imaging of human intracranial tumours *in vivo*. *NMR Biomed* 2000;13:449-59.
131. Barba I, Cabanas ME, Arús C. The relationship between nuclear magnetic resonance-visible lipids, lipid droplets, and cell proliferation in cultured C6 cells. *Cancer Res* 1999;59:1861-8.
132. Rémy C, Fouilhé N, Barba I, Sam-Lai E, Lahrech H, Cucurella MG, et al. Evidence that mobile lipids detected in rat brain glioma by ^1H nuclear magnetic resonance correspond to lipid droplets. *Cancer Res* 1997;57:407-14.
133. Burtscher IM, Skagerberg G, Geijer B, Englund E, Stahlberg F, Holtas S. Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: an evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:84-93.
134. Sabatier J, Ibarrola D, Malet-Martino M, Berry I. Brain tumors: interest of magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and the prognosis. *Rev Neurol* 2001;157:858-62.

135. Preul MC, Caramanos Z, Collins DL, Villemure JG, LeBlanc R, Olivier A, et al. Accurate, noninvasive diagnosis of human brain tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy. *Nature Med* 1996;2:323-5.
136. Usenius JP, Tuohimetsä S, Vainio P, Ala-Korpela M, Hiltunen Y, Kauppinen RA. Automated classification of human brain tumours by neural network analysis using in vivo ^1H magnetic resonance spectroscopy metabolite phenotypes. *NeuroReport* 1996;7:1597-600.
137. Shiino A, Nakasu S, Matsuda M, Handa J, Morikawa S, Inubushi T. Noninvasive evaluation of the malignant potential of intracranial meningiomas performed using proton magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg* 1999;91:928-34.
138. Mountford CE, Saunders JK, May GL, Holmes KT, Williams PG, Fox RM, et al. Classification of human tumours by high-resolution magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1986;1:651-3.
139. Sutton LN, Wehrli SL, Gennarelli L, Wang Z, Zimmerman R, Bonner K, et al. High-resolution ^1H -magnetic resonance spectroscopy of pediatric posterior fossa tumors in vitro. *J Neurosurg* 1994;81:443-8.
140. Wang Z, Sutton LN, Cnaan A, Haselgrove JC, Rorke LB, Zhao H, et al. Proton MR spectroscopy of pediatric cerebellar tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1821-33.
141. Zakrzewski K, Kubicki M, Polis L, Nowoslawska E, Liberski PP. Proton magnetic resonance spectroscopy of primary pediatric brain tumors: neuropathological correlation. *Folia Neuropathol* 1999;37:148-51.

142. Sutton LN, Wang ZJ, Wehrli SL, Marwaha S, Molloy P, Phillips PC, et al. Proton spectroscopy of suprasellar tumors in pediatric patients. *Neurosurgery* 1997;41:388-95.
143. Saunders DE. MR spectroscopy in stroke. *Br Med Bull* 2000;56:334-45.
144. Federico F, Simone IL, Conte C, Lucivero V, Giannini P, Liguori M, et al. Prognostic significance of metabolic changes detected by proton magnetic resonance spectroscopy in ischaemic stroke. *J Neurol* 1996;243:241-7.
145. Labelle M, Khiat A, Durocher A, Boulanger Y. Comparison of metabolite levels and water diffusion between cortical and subcortical strokes as monitored by MRI and MRS. *Invest Radiol* 2001;36:155-63.
146. Parsons MW, Li T, Barber PA, Yang Q, Darby DG, Desmond PM, et al. Combined ¹H MR spectroscopy and diffusion-weighted MRI improves the prediction of stroke outcome. *Neurology* 2000;55:498-506.
147. Duijn JH, Matson GB, Maudsley AA, Hugg JW, Weiner MW. Human brain infarction: proton MR spectroscopy. *Radiology* 1992;183:711-8.
148. Petroff OAC, Graham GD, Blamire AM, Al-Rayess M, Rothman DL, Fayad PB, et al. Spectroscopic imaging of stroke in humans: histopathology correlates of spectral changes. *Neurology* 1992;42:1349-54.
149. Barker PB, Gillard JH, van Zijl PCM, Soher BJ, Hanley DF, Agildere AM, et al. Acute stroke: evaluation with serial proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1994;192:723-32.

150. Kamada K, Houkin K, Iwasaki Y, Abe H, Kashiwaba T. Metabolic and neurological patterns in chronic cerebral infarction: a single-voxel ^1H -MR spectroscopy study. *Neuroradiology* 1997;39:560-5.
151. Pandit S, Lin A, Gahbauer H, Libertin CR, Erdogan B. MR spectroscopy in neurocysticercosis. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:950-2.
152. Chang KH, Song IC, Kim SH, Han MH, Kim HD, Seong SO, et al. In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in intracranial cystic masses. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:401-5.
153. Tripathi RP, Gupta A, Gupta S, Kumaran SS, Khushu S, Balwant AD. Co-existence of dual intracranial pathology clinical relevance of proton MRS. *Neurol India* 2000;48:365-9.
154. Kim SH, Chang KH, Song IC, Han MH, Kim HC, Kang HS, et al. Brain abscess and brain tumor: discrimination with in vivo ^1H MR spectroscopy. *Radiology* 1997;204:239-45.
155. Burtscher IM, Holtas S. In vivo proton MR spectroscopy of untreated and treated brain abscess. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1049-53.
156. Dev R, Gupta RK, Poptani H, Roy R, Sharma S, Husain M. Role of in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis and management of brain abscesses. *Neurosurgery* 1998;42:37-43.
157. Kadota O, Kohno K, Ohue S, Kumon Y, Sakaki S, Kikuchi K, et al. Discrimination of brain abscess and cystic tumor by in vivo proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurol Med Chir* 2001;41:121-6.

158. Lai PH, Ho JT, Chen WL, Hsu SS, Wang JS, Pan HB, et al. Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1369-77.
159. Mendz GL, McCall MN, Kuchel PW. Identification of methyl resonances in the ¹H NMR spectrum of incubated blood cell lysates. *J Biol Chem* 1989;264:2100-7.
160. Mamelak AN, Mampalam TJ, Obana WG, Rosen ML. Improved management of multiple brain abscesses: a combined surgical and medical approach. *Neurosurgery* 1995;36:76-86.
161. Chong WK, Sweeney B, Wilkinson ID, Paley M, Hall-Craggs MA, Kendall BE, et al. Proton spectroscopy of the brain in HIV infection: correlation with clinical, immunologic, and MR imaging findings. *Radiology* 1993;188:119-24.
162. Castillo M, Green C, Kwock L, Smith K, Wilson D, Schiro S, et al. Proton MR spectroscopy in patients with neurofibromatosis type 1: evaluation of hamartomas and clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:141-7.
163. Shukla-Dave A, Gupta RK, Roy R, Husain N, Paul L, Venkatesh SK, et al. Prospective evaluation of in vivo proton MR spectroscopy in differentiation of similar appearing intracranial cystic lesions. *Magn Reson Imaging* 2001;19:103-10.
164. Lazareff JAA, Gupta RK, Alger J. Variation of post-treatment H-MRSI choline signal intensity in pediatric gliomas. *J Neuro-Oncol* 1999;41:291-8.

165. Preul MC, Caramanos Z, Villemure JG, Shenouda G, LeBlanc R, Langleben A, et al. Using proton magnetic resonance spectroscopic imaging to predict in vivo the response of recurrent malignant gliomas to tamoxifen chemotherapy. *Neurosurgery* 2000;46:306-18.
166. Graves EE, Nelson SJ, Vigneron DB, Verhey L, McDermott M, Larson D, et al. Serial proton MR spectroscopic imaging of recurrent malignant gliomas after gamma knife radiosurgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:613-24.

ANEXO 2

Parâmetros técnicos utilizados nas seqüências *flair*, IR, ponderada em T1 e ecoplanar para aquisição de imagens por ressonância magnética^(75,77,78).

Parâmetros	<i>Flair</i>	IR	Ponderada em T1	Ecoplanar (FEEPI)
TR (ms)	8000	2900	450	1779
TE (ms)	150	20	15	30
Matriz/ Reconstrução	256/512	256/512	256/512	256/512
Ângulo de excitação (°)	90	90	90	70
Espessura de corte (mm)	5	5	5	5
FOV (mm)	250	200	250	230

APÊNDICE 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Caro Paciente

O seu médico solicitou para o Sr./ Sra. um exame de ressonância magnética. Este exame não utiliza radiação, é totalmente seguro desde que alguns cuidados sejam tomados. Como o exame baseia-se em magnetismo, o aparelho pode movimentar peças metálicas, sendo então totalmente contra-indicado em portadores de marca passo cardíaco, implantes auditivos metálicos, clips de aneurisma cerebral, neuro estimuladores e próteses metálicas.

Caso não apresente nenhum desses itens, estou aqui como médico e pesquisador e gostaria de convidá-lo(la) a participar de uma pesquisa que estou realizando e para tal, somente será necessário que permaneça no aparelho de ressonância magnética 10 minutos a mais do que inicialmente permaneceria. Isto só irá ocorrer se durante o exame normal, solicitado pelo seu médico, mostrar algum tipo de lesão cerebral.

O objetivo desta pesquisa é tentar diferenciar o tecido encefálico normal do tecido doente e, com isso poderá ser possível suspender alguns procedimentos cirúrgicos como biópsia e cirurgias na cabeça para fazer o diagnóstico de qual é a doença. Como já disse anteriormente, este exame somente acrescentará 10 minutos ao exame tradicional que seu médico solicitou, e este aumento não lhe causará nenhum efeito nocivo, pois não há radiação neste procedimento.

Durante a realização da pesquisa você poderá ter acesso a informações atualizadas do andamento deste estudo mesmo que isso possa afetar o seu consentimento em continuar participando da pesquisa.

Todas as informações serão mantidas em sigilo, sendo exclusivamente utilizadas em publicações científicas.

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIMENTO

Declaro que, após ter sido convenientemente esclarecido pelo pesquisador, consinto em participar na amostragem do projeto de pesquisa em questão, por livre vontade sem que tenha sido submetido a qualquer tipo de pressão. Concordo também que os resultados obtidos pelo exame que será realizado possam ser divulgados em reuniões científicas e/ou publicações em meios especializados.

Nome da cidade e data:

Assinatura do paciente ou responsável legal :

Assinatura do pesquisador (nome legível ou carimbo) :

Nome e assinatura da testemunha :

Número	Nome	Idade	Diagnóstico	Grupo	NAA	CHO	CREA	NAA/CREA	CHO/NAA	CHO/CREA	LACT	Lipídio	Alanina	Aminoác
1	JFN	19	Astrocitoma Grau III	Neoplasia	2,500	3,300	1,300	1,923	1,320	2,538	+			
2	JAB	38	Astrocitoma Grau II Recidivado	Neoplasia	0,500	3,000	0,500	1,000	6,000	6,000		+		
3	KBS	12	Gliose Reacional	Não Neoplasia	3,000	1,500	1,500	2,000	0,500	1,000				
4	DAG	15	Astrocitoma Grau I	Neoplasia	0,100	1,100	0,400	0,250	11,000	2,750	+			
5	VER	38	Astrocitoma Grau II	Neoplasia	1,000	5,000	2,500	0,400	5,000	2,000				
6	ANT	54	Astrocitoma Grau II Recidivado	Neoplasia	0,200	0,600	0,200	1,000	3,000	3,000	+			
7	JSM	48	Astrocitoma Grau II	Neoplasia	0,100	1,100	0,500	0,200	11,000	2,200	+			
8	ASP	6	Astrocitoma Grau I	Neoplasia	0,200	1,000	0,100	2,000	5,000	10,000				
9	VER	39	Astrocitoma Grau I	Neoplasia	0,100	0,700	0,400	0,250	7,000	1,750	+			
10	JPM	66	Astrocitoma Grau I	Neoplasia	0,500	1,400	0,700	0,714	2,800	2,000				
11	SML	38	Astrocitoma Grau II Recidivado	Neoplasia	0,400	1,400	0,500	0,800	3,500	2,800				
12	CELRT	41	Astrocitoma Grau II	Neoplasia	0,500	2,500	1,000	0,500	5,000	2,500	+			
13	WLS	64	Astrocitoma Grau III	Neoplasia	2,500	8,500	3,000	0,833	3,400	2,833	+			
14	WLS	64	Infarto Tardio	Não Neoplasia	1,000	0,600	0,600	1,667	0,600	1,000				
15	CCZ	32	Astrocitoma Grau I	Neoplasia	0,100	2,000	0,300	0,333	20,000	6,667				
16	ANT	54	Astrocitoma Grau II Recidivado	Neoplasia	0,005	0,020	0,010	0,500	4,000	2,000	+			
17	IBS	4	Astrocitoma Grau III	Neoplasia	0,010	0,140	0,040	0,250	14,000	3,500	+			
18	DAG	15	Astrocitoma Grau III	Neoplasia	0,010	0,070	0,020	0,500	7,000	3,500	+			
19	GCC	10	Astrocitoma Grau III	Neoplasia	2,000	7,000	5,500	0,364	3,500	1,273				
20	CCZ	32	Astrocitoma Grau I Recidivado	Neoplasia	0,600	1,800	1,000	0,600	3,000	1,800				
21	ANT	54	Astrocitoma Grau II Recidivado	Neoplasia	0,300	1,800	0,800	0,375	6,000	2,250	+			
22	ARM	63	Astrocitoma Grau III	Neoplasia	0,400	2,200	1,000	0,400	5,500	2,200	+			
23	JBSP	25	Astrocitoma Grau III	Neoplasia	0,005	0,025	0,010	0,500	5,000	2,500	+			
24	RG	48	Astrocitoma Grau I Recidivado	Neoplasia	0,050	0,700	0,200	0,250	14,000	3,500	+			
25	AS	24	Astrocitoma Grau II Recidivado	Neoplasia	0,500	1,700	0,800	0,625	3,400	2,125	+			
26	ASS	24	Astrocitoma Grau II	Neoplasia	0,300	2,000	0,800	0,375	6,667	2,500	+			
27	PES	34	Astrocitoma Grau II Recidivado	Neoplasia	0,400	1,400	1,000	0,400	3,500	1,400				
28	FR	69	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,200	1,000	0,200	1,000	5,000	5,000	+	+		
29	AL	85	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	1,000	3,000	1,500	0,667	3,000	2,000		+		
30	EAFP	39	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,200	0,800	0,300	0,667	4,000	2,667	+			
31	AL	85	Glioblastoma Multiforme Re	Neoplasia	2,200	3,500	2,000	1,100	1,591	1,750		+		
32	JB	61	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,200	0,500	0,200	1,000	2,500	2,500	+	+		
33	IB	61	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,100	1,200	0,300	0,333	12,000	4,000	+	+		
34	IB	61	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,200	1,300	0,300	0,667	6,500	4,333		+		
35	RAL	29	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,800	4,000	1,000	0,800	5,000	4,000	+			
36	VLBM	48	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,200	1,000	0,400	0,500	5,000	2,500	+	+		
37	JMMB	57	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,050	0,700	0,300	0,167	14,000	2,333	+	+		
38	AP	66	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,200	0,800	0,300	0,667	4,000	2,667	+	+		
39	JAP	62	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	1,500	3,200	0,800	1,875	2,133	4,000	+	+		

Número	Nome	Idade	Diagnóstico	Grupo	NAA	CHO	CREA	NAA/CREA	CHO/NAA	CHO/CREA	LACT	Lipídio	Alanina	Aminoác
40	AGG	58	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,600	2,400	0,700	0,857	4,000	3,429	+			
41	EAC	72	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,200	2,300	0,400	0,500	11,500	5,750	+	+		
42	SMM	54	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,010	0,040	0,020	0,500	4,000	2,000		+		
43	JELC	64	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,200	1,100	0,300	0,667	5,500	3,667	+	+		
44	IAF	42	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,100	1,600	0,600	0,167	16,000	2,667		+		
45	AGNP	39	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,060	1,500	0,080	0,750	25,000	18,750				
46	AL	76	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,100	0,300	0,100	1,000	3,000	3,000		+		
47	CCM	35	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,015	0,070	0,020	0,750	4,667	3,500	+			
48	MMBG	55	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,500	1,000	0,500	1,000	2,000	2,000		+		
49	AMPT	65	Meningioma	Neoplasia	0,000	6,000	3,500	0,000	0,000	1,714			+	
50	LCS	19	Neurinoma Acústico	Neoplasia	0,000	1,500	0,000	0,000	0,000	0,000				
51	APC	43	Meningioma	Neoplasia	0,000	3,000	0,000	0,000	0,000	0,000		+		
52	AS	75	Meningioma	Neoplasia	0,000	2,000	0,000	0,000	0,000	0,000			+	
53	JPF	80	Meningioma	Neoplasia	0,000	1,800	0,300	0,000	0,000	6,000			+	
54	HM	77	Meningioma	Neoplasia	0,000	1,000	0,200	0,000	0,000	5,000				
55	AMC	64	Meningioma	Neoplasia	1,000	7,000	1,000	1,000	7,000	7,000		+		
56	MMS	64	Gliose Reacional	Não Neoplasia	0,700	0,400	0,600	1,167	0,571	0,667				
57	JNC	69	Meningioma	Neoplasia	0,500	4,800	0,500	1,000	9,600	9,600				
58	VO	67	Meningioma	Neoplasia	0,000	1,400	0,000	0,000	0,000	0,000			+	
59	LMS	65	Meningioma	Neoplasia	0,300	4,700	0,500	0,600	15,667	9,400			+	
60	ACM	53	Meningioma	Neoplasia	0,300	0,600	0,200	1,500	2,000	3,000		+		
61	VS	52	Meningioma	Neoplasia	0,300	2,500	0,000	0,000	8,333	0,000			+	
62	FSGA	54	Meningioma	Neoplasia	0,200	1,100	0,500	0,400	5,500	2,200				
63	NG	71	Infarto Recente	Não Neoplasia	4,000	6,800	3,500	1,143	1,700	1,943		+		
64	GL	61	Meningioma	Neoplasia	0,300	1,200	0,300	1,000	4,000	4,000		+		
65	GMC	60	Meningioma	Neoplasia	0,000	3,600	0,500	0,000	0,000	7,200			+	
66	JB	52	Meningioma	Neoplasia	0,200	3,300	0,200	1,000	16,500	16,500		+	+	
67	VLAB	21	Meningioma	Neoplasia	0,015	0,080	0,030	0,500	5,333	2,667			+	
68	ASG	41	Meningioma	Neoplasia	0,600	1,600	0,500	1,200	2,667	3,200			+	
69	VP	31	Meningioma	Neoplasia	0,100	1,700	0,000	0,000	17,000	0,000		+		
70	JCSF	44	Infarto Recente	Não Neoplasia	1,900	1,500	0,000	0,000	0,789	0,000	+			
71	DP	64	Metáfase	Neoplasia	3,000	4,000	1,000	3,000	1,333	4,000	+			
72	NA	61	Metáfase	Neoplasia	2,200	3,000	1,300	1,692	1,364	2,308		+		
73	NA	61	Metáfase	Neoplasia	4,000	6,200	3,000	1,333	1,550	2,067		+		
74	NMF	49	Tuberculose	Não Neoplasia	0,010	0,007	0,003	3,333	0,700	2,333		+		
75	AMAN	42	Metáfase	Neoplasia	2,000	3,500	1,000	2,000	1,750	3,500		+		
76	FLB	26	Metáfase	Neoplasia	1,000	5,600	2,000	0,500	5,600	2,800				
77	MRJ	73	Metáfase	Neoplasia	0,000	5,400	1,000	0,000	0,000	5,400		+		
78	JDA	46	Metáfase	Neoplasia	0,200	1,200	0,100	2,000	6,000	12,000				

Número	Nome	Idade	Diagnóstico	Grupo	NAA	CHO	CREA	NAA/CREA	CHO/NAA	CHO/CREA	LACT	Lipídio	Alanina	Aminoác
79	JSST	43	Metáfase	Neoplasia	0,300	0,700	0,100	3,000	2,333	7,000		+		
80	MAPP	38	Metáfase	Neoplasia	0,100	1,300	0,300	0,333	13,000	4,333		+		
81	EDO	56	Metáfase	Neoplasia	1,000	4,500	0,500	2,000	4,500	9,000		+		
82	AGS	74	Metáfase	Neoplasia	0,300	0,800	0,400	0,750	2,667	2,000				
83	IF	61	Metáfase	Neoplasia	0,300	1,100	0,300	1,000	3,667	3,667	+	+		
84	JC	70	Metáfase	Neoplasia	0,200	2,000	0,600	0,333	10,000	3,333		+		
85	JC	70	Metáfase	Neoplasia	0,005	0,020	0,008	0,625	4,000	2,500		+		
86	TRS	42	Metáfase	Neoplasia	0,200	0,900	0,400	0,500	4,500	2,250				
87	VZ	35	Astrocitoma Grau III	Neoplasia	0,500	2,000	1,000	0,500	4,000	2,000				
88	MDB	25	Metáfase	Neoplasia	0,300	1,300	0,100	3,000	4,333	13,000		+		
89	AGL	83	Metáfase	Neoplasia	1,000	2,500	0,600	1,667	2,500	4,167	+			
90	JMB	55	Metáfase	Neoplasia	0,003	0,030	0,010	0,300	10,000	3,000		+		
91	AB	22	Esclerose Multipla	Não Neoplasia	3,500	2,500	2,500	1,400	0,714	1,000		+		
92	EJS	30	Ependimoma	Neoplasia	1,000	4,500	1,500	0,667	4,500	3,000				
93	TMO	14	Ependimoma	Neoplasia	0,100	3,000	0,100	1,000	30,000	30,000		+		
94	LDC	71	Glioma Tronco	Neoplasia	0,600	1,400	0,600	1,000	2,333	2,333		+		
95	LCA	4	Glioma Tronco	Neoplasia	0,300	0,800	0,400	0,750	2,667	2,000				
96	LYNV	6	Meduloblastoma	Neoplasia	0,100	2,500	0,500	0,200	25,000	5,000		+		
97	ADA	77	Linfoma	Neoplasia	0,100	1,200	0,300	0,333	12,000	4,000				
98	RAZ	17	Neurinoma Acústico	Neoplasia	0,800	5,000	1,000	0,800	6,250	5,000				
99	LOA	44	Adenoma Hipófise	Neoplasia	0,300	1,000	0,200	1,500	3,333	5,000				
100	NAF	29	Adenoma Hipófise	Neoplasia	0,200	1,000	0,100	2,000	5,000	10,000				
101	PSN	4	Gliose Reacional	Não Neoplasia	2,000	2,500	1,500	1,333	1,250	1,667				
102	DLSM	21	Meduloblastoma	Neoplasia	0,005	0,050	0,005	1,000	10,000	10,000				
103	NHM	33	Adenoma Hipófise	Neoplasia	0,200	1,000	0,200	1,000	5,000	5,000				
104	AL	35	Cisto Epidermóide	Não Neoplasia	0,500	0,600	0,500	1,000	1,200	1,200	+			
105	DCG	11	Glioma Tronco	Neoplasia	0,500	1,400	0,500	1,000	2,800	2,800	+			
106	RLL	9	Glioma Optico	Neoplasia	0,400	0,900	0,400	1,000	2,250	2,250				
107	DC	11	Glioma Tronco	Neoplasia	3,000	6,000	2,000	1,500	2,000	3,000		+		
108	ÀC	65	Meningioma	Neoplasia	0,000	1,600	0,100	0,000	0,000	16,000				
109	LHBSJ	12	Germinoma	Neoplasia	3,400	4,600	2,900	1,172	1,353	1,586		+		
110	LSGO	11	Glioma Tectal	Neoplasia	0,800	3,200	1,500	0,533	4,000	2,133				
111	JCMC	16	Germinoma	Neoplasia	0,050	6,000	1,200	0,042	120,000	5,000	+	+		
112	PDF	64	Adenoma Hipófise	Neoplasia	0,001	0,020	0,001	1,000	20,000	20,000	+			
113	JLS	72	Adenoma Hipófise	Neoplasia	0,800	3,500	1,000	0,800	4,375	3,500	+			
114	JNS	40	Infarto Tardio	Não Neoplasia	1,200	0,900	0,500	2,400	0,750	1,800				
115	MAS	64	Abscesso Piogênico	Não Neoplasia	0,500	0,900	0,500	1,000	1,800	1,800	+			+
116	MLS	36	Tuberculose	Não Neoplasia	4,500	4,000	2,500	1,800	0,889	1,600				
117	FHC	6	Normal	Normal	0,100	0,030	0,050	2,000	0,300	0,600				

Número	Nome	Idade	Diagnóstico	Grupo	NAA	CHO	CREA	NAA/CREA	CHO/NAA	CHO/CREA	LACT	Lipídio	Alanina	Aminoác
118	OAVJ	13	Displasia Cortical	Não Neoplasia	5,500	3,000	3,000	1,833	0,545	1,000				
119	RFM	6	Infarto Tardio	Não Neoplasia	1,200	0,800	0,600	2,000	0,667	1,333				
120	NOS	7	Neurocisticercose	Não Neoplasia	0,900	0,700	0,500	1,800	0,778	1,400				
121	GCC	10	Astrocitoma Grau I	Neoplasia	15,000	32,000	32,000	0,469	2,133	1,000				
122	NG	41	Meningioma	Neoplasia	0,400	1,300	0,500	0,800	3,250	2,600			+	
123	CHS	11	Abscesso Piogênico	Não Neoplasia	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	+			
124	NCPG	22	Pineoblastoma	Neoplasia	0,200	1,200	0,200	1,000	6,000	6,000				
125	ELCA	46	Infarto Recente	Não Neoplasia	2,800	3,500	3,000	0,933	1,250	1,167	+			
126	WB	51	Infarto Tardio	Não Neoplasia	7,000	7,500	4,000	1,750	1,071	1,875				
127	GRZB	36	Astrocitoma Grau II	Neoplasia	0,003	0,020	0,005	0,600	6,667	4,000	+			
128	CELRT	42	Astrocitoma Grau II	Neoplasia	0,500	2,500	1,000	0,500	5,000	2,500	+			
129	MJPN	33	Neurocisticercose	Não Neoplasia	9,000	7,000	5,000	1,800	0,778	1,400				
130	AMV	19	Esclerose Multipla	Não Neoplasia	8,000	5,000	4,000	2,000	0,625	1,250				
131	VAS	36	Infarto Recente	Não Neoplasia	4,000	3,000	2,500	1,600	0,750	1,200	+			
132	ICB	55	Infarto Tardio	Não Neoplasia	1,600	1,500	1,300	1,231	0,938	1,154				
133	PO	77	Infarto Tardio	Não Neoplasia	2,500	2,500	2,300	1,087	1,000	1,087				
134	FSS	26	Infarto Tardio	Não Neoplasia	0,400	0,500	0,450	0,889	1,250	1,111				
135	RCAS	14	Normal	Normal	2,000	0,800	1,000	2,000	0,400	0,800				
136	EBM	77	Infarto Recente	Não Neoplasia	0,500	2,000	0,500	1,000	4,000	4,000	+			
137	MAS	17	Normal	Normal	3,400	1,000	1,500	2,267	0,294	0,667				
138	CL	55	Normal	Normal	1,800	0,500	0,900	2,000	0,278	0,556				
139	SRGJ	13	Normal	Normal	0,025	0,005	0,010	2,500	0,200	0,500				
140	JAC	68	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	1,000	4,100	2,000	0,500	4,100	2,050	+			
141	BA	5	Astrocitoma Grau II	Neoplasia	0,300	0,800	0,200	1,500	2,667	4,000	+			
142	RPD	32	HIV + Processo Inflamatório	Não Neoplasia	0,300	0,400	0,300	1,000	1,333	1,333		+		
143	JAB	38	Astrocitoma Grau III	Neoplasia	0,300	1,600	0,800	0,375	5,333	2,000				
144	SGS	29	Infarto Tardio	Não Neoplasia	3,800	5,000	3,800	1,000	1,316	1,316				
145	DSM	38	Infarto Recente	Não Neoplasia	0,900	0,700	0,700	1,286	0,778	1,000	+			
146	AMG	29	HIV + Processo Inflamatório	Não Neoplasia	2,900	5,000	3,000	0,967	1,724	1,667		+		
147	AF	32	Neurocisticercose	Não Neoplasia	2,200	5,000	2,200	1,000	2,273	2,273				
148	ML	32	Astrocitoma Grau II	Neoplasia	0,400	2,100	1,200	0,333	5,250	1,750	+			
149	DNM	66	Encefalite Herpética	Não Neoplasia	1,000	5,000	2,000	0,500	5,000	2,500	+			
150	SMGS	17	Oligodendroglioma	Neoplasia	3,500	5,000	8,000	0,438	1,429	0,625				
151	KBS	12	Astrocitoma Grau I	Neoplasia	0,250	2,000	0,250	1,000	8,000	8,000				
152	FFS	17	Astrocitoma Grau I	Neoplasia	0,030	0,060	0,020	1,500	2,000	3,000				
153	SMBL	38	Astrocitoma Grau II	Neoplasia	5,000	8,000	6,000	0,833	1,600	1,333	+			
154	MAC	43	Neurinoma Acústico	Neoplasia	0,000	3,000	0,000	0,000	0,000	0,000	+			
155	ND	49	Infarto Recente	Não Neoplasia	6,000	4,000	4,000	1,500	0,667	1,000	+			
156	MRD	72	Metáfase	Neoplasia	1,000	7,500	2,000	0,500	7,500	3,750		+		

Número	Nome	Idade	Diagnóstico	Grupo	NAA	CHO	CREA	NAA/CREA	CHO/NAA	CHO/CREA	LACT	Lipídio	Alanina	Aminoác
157	MAT	69	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	2,000	4,800	2,000	1,000	2,400	2,400		+		
158	JLA	29	HIV + Processo Inflamatório	Não Neoplasia	2,000	3,500	2,000	1,000	1,750	1,750		+		
159	NCSM	41	Neurocisticercose	Não Neoplasia	2,800	8,300	2,500	1,120	2,964	3,320	+	+		
160	DPNS	34	Meningioma	Neoplasia	1,000	6,800	0,900	1,111	6,800	7,556			+	
161	WCR	62	Metáfase	Neoplasia	0,300	1,300	0,200	1,500	4,333	6,500		+		
162	VV	43	HIV + Processo Inflamatório	Não Neoplasia	0,700	1,100	0,600	1,167	1,571	1,833		+		
163	MHBM	45	Metáfase	Neoplasia	0,400	2,000	0,300	1,333	5,000	6,667		+		
164	AL	85	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,700	1,600	0,600	1,167	2,286	2,667		+		
165	EDS	35	HIV + Processo Inflamatório	Não Neoplasia	1,300	2,500	0,800	1,625	1,923	3,125	+	+		
166	AB	80	Metáfase	Neoplasia	0,006	0,025	0,008	0,750	4,167	3,125	+			
167	MAF	34	HIV + Processo Inflamatório	Não Neoplasia	2,500	4,700	4,500	0,556	1,880	1,044	+			
168	DOS	18	HIV + Processo Inflamatório	Não Neoplasia	4,000	3,900	3,400	1,176	0,975	1,147		+		
169	EMC	25	HIV + Processo Inflamatório	Não Neoplasia	3,200	4,300	3,300	0,970	1,344	1,303				
170	APVF	62	Meningioma	Neoplasia	0,100	1,800	0,100	1,000	18,000	18,000			+	
171	DSP	71	Metáfase	Neoplasia	1,200	2,000	0,900	1,333	1,667	2,222		+		
172	JRS	72	Pineoblastoma	Neoplasia	2,000	5,500	1,400	1,429	2,750	3,929				
173	EMN	53	Infarto Tardio	Não Neoplasia	1,100	0,800	0,700	1,571	0,727	1,143				
174	AR	54	Astrocitoma Grau I	Neoplasia	2,800	4,800	4,800	0,583	1,714	1,000				
175	MGE	54	Meningioma	Neoplasia	2,500	5,000	2,000	1,250	2,000	2,500		+		
176	RALP	39	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	1,700	5,400	2,100	0,810	3,176	2,571	+			
177	JSST	42	Metáfase	Neoplasia	0,200	1,000	0,200	1,000	5,000	5,000		+		
178	OS	61	Metáfase	Neoplasia	0,100	1,000	0,100	1,000	10,000	10,000		+		
179	NTRS	66	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	2,000	7,500	3,500	0,571	3,750	2,143		+		
180	RP	84	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	1,500	4,500	2,500	0,600	3,000	1,800		+		
181	FSL	41	Infarto Recente	Não Neoplasia	0,800	0,500	0,300	2,667	0,625	1,667	+			
182	EASL	31	Infarto Recente	Não Neoplasia	3,000	2,000	3,000	1,000	0,667	0,667	+			
183	JBN	60	Astrocitoma Grau III	Neoplasia	0,700	0,900	0,900	0,778	1,286	1,000	+			
184	MBG	31	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,200	1,500	0,300	0,667	7,500	5,000				
185	RCP	39	Encefalite Herpética	Não Neoplasia	6,500	7,000	6,000	1,083	1,077	1,167	+			
186	ZSRS	44	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,200	0,700	0,300	0,667	3,500	2,333		+		
187	EOM	25	Astrocitoma Grau III	Neoplasia	0,200	1,400	0,200	1,000	7,000	7,000	+			
188	VASS	32	Tumor Glomico	Neoplasia	1,800	6,000	2,000	0,900	3,333	3,000	+			
189	TJC	14	Neurocisticercose	Não Neoplasia	1,200	1,000	0,800	1,500	0,833	1,250	+			
190	MTFS	48	Meningioma	Neoplasia	0,000	2,000	0,400	0,000	0,000	5,000				
191	ACP	52	Meningioma	Neoplasia	0,005	0,020	0,005	1,000	4,000	4,000		+	+	
192	CCZ	32	Astrocitoma Grau I Recidivado	Neoplasia	0,100	1,000	0,400	0,250	10,000	2,500				
193	EB	16	Germinoma	Neoplasia	0,250	1,400	0,000	0,000	5,600	0,000				
194	MTCC	41	HIV + Processo Inflamatório	Não Neoplasia	0,200	0,600	0,400	0,500	3,000	1,500	+	+		
195	NS	58	Metáfase	Neoplasia	1,100	1,800	0,800	1,375	1,636	2,250		+		

Número	Nome	Idade	Diagnóstico	Grupo	NAA	CHO	CREA	NAA/CREA	CHO/NAA	CHO/CREA	LACT	Lipídio	Alanina	Aminoác
196	ISC	47	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,400	1,000	0,300	1,333	2,500	3,333		+		
197	DCOM	67	Infarto Tardio	Não Neoplasia	3,500	2,700	3,400	1,029	0,771	0,794				
198	ARF	70	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	1,600	3,700	1,000	1,600	2,313	3,700		+		
199	VLBM	49	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,400	1,100	0,500	0,800	2,750	2,200		+		
200	LFS	47	Metáfase	Neoplasia	0,002	0,016	0,002	1,000	8,000	8,000		+		
201	EGF	26	Cisto Epidermóide	Não Neoplasia	1,200	0,600	0,500	2,400	0,500	1,200	+	+		
202	ALC	38	HIV + Processo Inflamatório	Não Neoplasia	0,800	0,900	0,600	1,333	1,125	1,500	+	+		
203	IAS	38	HIV + Processo Inflamatório	Não Neoplasia	1,800	1,400	1,500	1,200	0,778	0,933				
204	LSSI	61	Metáfase	Neoplasia	0,400	3,000	0,200	2,000	7,500	15,000	+			
205	LLE	34	Normal	Normal	0,030	0,010	0,015	2,000	0,333	0,667				
206	ACC	47	Linfoma	Neoplasia	0,500	1,100	0,500	1,000	2,200	2,200	+			
207	MMTR	75	Astrocitoma Grau I	Neoplasia	0,100	0,700	0,900	0,111	7,000	0,778	+			
208	APD	52	Astrocitoma Grau II	Neoplasia	0,500	1,800	0,800	0,625	3,600	2,250	+			
209	MPN	34	Meningioma	Neoplasia	0,500	4,500	0,200	2,500	9,000	22,500			+	
210	AFD	29	Neurocisticercose	Não Neoplasia	0,300	0,600	0,300	1,000	2,000	2,000		+		
211	ESM	44	Neurocisticercose	Não Neoplasia	4,000	7,500	2,000	2,000	1,875	3,750	+			
212	ASCO	46	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,200	1,100	0,200	1,000	5,500	5,500		+		
213	DDP	46	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	1,000	9,000	2,000	0,500	9,000	4,500	+			
214	VZ	35	Astrocitoma Grau II Recidivado	Neoplasia	1,500	6,000	3,000	0,500	4,000	2,000				
215	CPS	41	Meduloblastoma	Neoplasia	0,003	0,025	0,002	1,500	8,333	12,500	+			
216	MFB	25	Astrocitoma Grau II	Neoplasia	0,300	1,700	0,600	0,500	5,667	2,833				
217	PSB	39	HIV + Processo Inflamatório	Não Neoplasia	5,000	4,000	3,500	1,429	0,800	1,143		+		
218	LRA	9	Astrocitoma Grau I	Neoplasia	3,000	4,500	1,400	2,143	1,500	3,214	+			
219	CAC	61	Meningioma	Neoplasia	0,000	8,500	0,000	0,000	0,000	0,000			+	
220	LDC	71	Glioma Tronco	Neoplasia	0,600	1,600	0,600	1,000	2,667	2,667				
221	FDSA	47	Astrocitoma Grau II Recidivado	Neoplasia	1,000	8,000	0,800	1,250	8,000	10,000	+			
222	BBN	16	Normal	Normal	3,000	0,750	1,000	3,000	0,250	0,750				
223	DAG	17	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	0,300	2,000	0,300	1,000	6,667	6,667	+	+		
224	DEFM	31	Abscesso Piogênico	Não Neoplasia	1,900	1,500	1,000	1,900	0,789	1,500	+			+
225	AO	32	Neurocisticercose	Não Neoplasia	2,200	2,800	2,400	0,917	1,273	1,167	+			
226	JJS	23	Meningioma	Neoplasia	0,000	0,070	0,005	0,000	0,000	14,000				
227	OT	72	Glioblastoma Multiforme	Neoplasia	1,500	6,500	2,500	0,600	4,333	2,600		+		
228	PAS	42	Normal	Normal	0,080	0,030	0,040	2,000	0,375	0,750				
229	EJF	18	Normal	Normal	2,200	0,400	0,900	2,444	0,182	0,444				
230	CMRS	43	Normal	Normal	2,800	0,700	1,100	2,545	0,250	0,636				
231	MESA	39	Normal	Normal	0,030	0,010	0,015	2,000	0,333	0,667				
232	JCC	66	Normal	Normal	2,100	0,900	1,200	1,750	0,429	0,750				
233	LRS	14	Normal	Normal	3,300	0,700	1,400	2,357	0,212	0,500				
234	UCR	40	Normal	Normal	2,300	0,900	1,300	1,769	0,391	0,692				

APÊNDICE 4

Cálculos dos fatores de distinção (F1, F2 e F3) utilizados na análise de componentes principais (ACP), mostrando os valores de cada fator na distinção entre os indivíduos em relação aos grupos estudados com base em combinações das razões Naa/Cr, Co/Cr e Co/Naa

$$F1 = 0,300 \text{ Co / Cr} - (\text{Naa / Co} \times 0,712 + \text{Naa / Cr} \times 0,634) = 58,5\%$$

$$F2 = 0,893 \text{ Co / Cr} + 0,449 \text{ Naa / Cr} = 34,1 \%$$

$$F3 = 0,335 \text{ Co / Cr} + 0,701 \text{ Naa / Co} - 0,629 \text{ Naa / Cr} = 7,5\%$$

FONTE CONSULTADA

NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE DISSERTAÇÕES E TESES. Comissão de
Elaboração de Normas do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. 2ª edição, 2002.