



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Valdeci Hélio Floriano

**Análise Paramétrica da Microvascularização
Encefálica com Perfusão por Ressonância
Magnética na Diferenciação entre Lesões
Infecciosas e Neoplásicas**

**São José do Rio Preto
2013**

Valdeci Hélio Floriano

Análise Paramétrica da Microvascularização
Encefálica com Perfusão por Ressonância
Magnética na Diferenciação entre Lesões
Infecciosas e Neoplásicas

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto
para obtenção do Título de Doutor no
Programa de Pós-graduação em
Ciências da Saúde, Eixo Temático:
Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Waldir Antônio Tognola

São José do Rio Preto
2013

Floriano, Valdeci Hélio

Análise paramétrica da microvascularização encefálica com perfusão por ressonância magnética na diferenciação entre lesões infecciosas e neoplásicas / Valdeci Hélio Floriano

São José do Rio Preto, 2013

90p.;

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Waldir Antônio Tognola

1. Perfusão por ressonância magnética; 2. Encéfalo; 3. Infecção; 4. Neoplasia; 5. Ressonância magnética.

Valdeci Hélio Floriano

Análise Paramétrica da Microvascularização
Encefálica com Perfusão por Ressonância
Magnética na Diferenciação entre Lesões
Infecciosas e Neoplásicas

BANCA EXAMINADORA

TESE PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Waldir Antônio Tognola

2º Examinador: Prof. Dr. Gilberto Minguetti

3º Examinador: Prof. Dr. Antônio Fernandes Ferrari

4º Examinador: Prof. Dr. Antônio Soares Souza

5º Examinador: Prof. Dr. José Roberto Lopes Ferraz Filho

Suplentes: Prof. Dr. Antônio Ronaldo Spotti

Prof. Dr. Severino Aires de Araújo Neto

São José do Rio Preto, 22/11/2013.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos	iii
Epígrafe	viii
Lista de Figuras.....	x
Lista de Tabelas.....	xvii
Abreviaturas e Símbolos	xix
Resumo.....	xxii
Abstract.....	xxiv
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1. Objetivos	05
1.1.1. Objetivo Geral.....	05
1.1.2. Objetivos Específicos.....	05
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	06
2.1. Perfusão por Ressonância Magnética.....	07
2.1.1. Considerações Técnicas.....	07
2.1.2. Aplicações Clínicas.....	11
2.1.2.1. Perfusão nas Lesões Encefálicas Neoplásicas	11
2.1.2.2. Perfusão nas Lesões Encefálicas Infeciosas	17
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	24
3.1. Casuística.....	25
3.2. Método	30
3.2.1. Ressonância Magnética Convencional	30
3.2.2. Perfusão por Ressonância Magnética	31
3.2.2.1. Protocolo de Aquisição.....	31
3.2.2.2. Processamento e Análise dos Dados.....	32
3.3. Análise Estatística	35

4. RESULTADOS	36
4.1. Caracterização dos Pacientes	37
4.2. Influência Etária.....	41
4.3. Análises Relativas ao rCBV.....	42
4.4. Medidas de Diagnóstico Baseadas no rCBV	47
5. DISCUSSÃO.....	50
5.1. Perspectivas Atuais e Futuras	57
6. CONCLUSÕES.....	60
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
APÊNDICES	83
Artigo Publicado 1	
“Perfusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of focal neoplastic and infectious brain lesions”	85
Artigo Publicado 2	
“The role of dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging in differentiating between infectious and neoplastic focal brain lesions: results from a cohort of 100 consecutive patients”	86
ANEXOS	87
A. Comitê de Ética em Pesquisa.....	88
B. Graduação dos tumores do SNC de acordo com a OMS	89
C. Fonte Consultada	90

Dedicatória

*Dedico este trabalho primeiramente a **DEUS**, por fazer-me forte nas minha fraguezas:*

*Ao meu pai **Antonio** "in memoriam", que apesar de ter-nos deixado tão cedo, ensinou-me, no tempo em que vivemos juntos, valores fundamentais para o meu desenvolvimento pessoal e profissional:*

*À minha mãe **Maria**, que constantemente me dá exemplos de força de vontade, coragem e perseverança, principalmente diante das situações mais difíceis:*

*Aos meus irmãos **Rubens** e **Carlos**, pela confiança e apoio irrestrito:*

*À minha esposa **Janaína**, pelo incentivo permanente, além de seu companheirismo indispensável.*

Agradecimientos

- Ao Prof. Dr. Waldir Antônio Tognola, Orientador e Membro Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), pela orientação, paciência e incentivo à realização deste estudo.
- Aos Pacientes do Hospital de Base de São José do Rio Preto, fundamentais para a elaboração deste trabalho.
- Ao Prof. Dr. Antônio Ronaldo Spotti, Membro Docente do Departamento de Ciências Neurológicas da FAMERP, pelo apoio e sugestões durante a realização do presente estudo.
- Ao Prof. Dr. José Roberto Lopes Ferraz Filho, Chefe do Setor de Ressonância Magnética do Hospital de Base de São José do Rio Preto, pelo convite e motivação à especialização em neurorradiologia e, principalmente, pelo incentivo à realização desta pós-graduação.
- Ao Prof. Dr. Antônio Soares Sousa, Chefe do Departamento de Imagem da FAMERP, pela constante dedicação ao ensino e valorização do conhecimento, além da confiança no meu trabalho.
- Ao Prof. Dr. Marcos Pontes Muniz, Subchefe do Departamento de Imagem da FAMERP, pela amizade e ensinamentos de liderança e, principalmente, pelo reconhecimento e oportunidade de crescimento profissional.

- Ao Prof. Dr. Tufik Bauab Júnior, pela oportunidade e confiança em mim depositada.
- Ao casal Dr. Marcelo Funes Navarro da Cruz e Dra. Vanessa Heleno Mollaco Navarro da Cruz, pelo convite oportuno, amizade, confiança e acolhimento.
- Aos Médicos Radiologistas do Setor de Ressonância Magnética do Hospital de Base de São José do Rio Preto: Dr. Augustus Cezar Polimeno, Dr. Rafael Ângelo Sanches e Dr. Milton Yoshiharu Kakudate, pela colaboração e dedicação à realização dos exames.
- Aos Médicos Radiologistas e Residentes de Radiologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital de Base de São José do Rio Preto, em especial ao Dr. Ulysses S. Torres pela colaboração na publicação dos resultados deste estudo.
- Ao Diretor Geral da FAMERP: Prof. Dr. Dulcimar Donizeti de Souza, pelo apoio às atividades de ensino e pesquisa.
- Ao Diretor Adjunto de Pós-Graduação da FAMERP: Prof. Dr. José Victor Maniglia, pelo incentivo à pesquisa no âmbito da pós-graduação.
- Aos Professores da Pós-graduação da FAMERP pelos ensinamentos, os quais foram fundamentais para a elaboração deste trabalho.

- A Diretoria Executiva e Administrativa da Fundação Faculdade Regional de Medicina e do Hospital de Base de São José do Rio Preto: Dr. Horácio José Ramalho, Dr. José Luis Estevão Francisco e Dr. Jorge Fares, pela oportunidade e disponibilização dos meios para a realização deste estudo.
- Ao Prof. Dr. José Antônio Cordeiro, pela atenção e valiosa assessoria estatística durante a elaboração deste trabalho.
- Ao Prof. Adaumir Rodrigues Castro, pela correção ortográfica e revisão gramatical deste estudo.
- Ao Prof. Dr. Renato Braz de Araújo, pela orientação durante a formatação do presente estudo.
- Ao Sr. David Andrew Hewitt, pela colaboração na elaboração do *abstract*.
- Aos Funcionários da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP): Fabiana Cristina Godoy, Rosimere Cleide S. Desidério e José Antônio Silistino, pela atenção, auxílio e esclarecimento de dúvidas no decorrer da pós-graduação.
- Aos Funcionários do Núcleo de Apoio Pedagógico da FAMERP: Tiago, Léa, Simei e Edílson, pela configuração das imagens deste estudo.

- Aos Funcionários do Serviço de Radiologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto, em especial ao corpo de enfermagem, técnicos e tecnólogos do Setor de Ressonância Magnética: Gustavo Heleno Xavier Romano, Tereza Coelho *“in memoriam”*, Paulo César Aissa; Sueli Azevedo; Rafael D’Addario, Romilda Francisco Batista e Moniza de Sá E. Santo, pela colaboração na realização dos exames deste estudo.
- Aos Funcionários da Biblioteca da FAMERP, em especial a bibliotecária Zélia Cristina Regis, pela disponibilidade e ajuda no levantamento das referências bibliográficas e elaboração da ficha catalográfica.
- Aos Médicos Patologistas e Funcionários do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Base de São José do Rio Preto, pela disponibilidade e realização dos laudos anatomopatológicos.
- Aos Funcionários do Serviço de Arquivos Médicos e Estatísticos (SAME) do Hospital de Base de São José do Rio Preto, pela atenção e disponibilização dos prontuários para revisão.
- Aos Funcionários do Laboratório de Bioquímica do Hospital de Base de São José do Rio Preto, pela disponibilidade e auxílio no levantamento dos resultados dos exames laboratoriais.
- A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a elaboração deste estudo.

Epígrafe

"Ainda que eu falasse a língua dos homens e dos anjos e não tivesse amor, seria como o metal que soa ou como o sino que tine. E ainda que eu tivesse o dom de profecia, e conhecesse todos os mistérios e toda a ciência, e ainda que tivesse toda a fé, de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse amor, nada seria".

1 Coríntios 13:1,2

Lista de Figuras

- Figura 1 -** Diagrama ilustrativo do cálculo do rCBV. **(A)** Curva de decaimento de sinal decorrente da primeira passagem do agente de contraste pela rede capilar. **(B)** Curva de alteração da taxa de relaxamento transversal ($\Delta R2$), baseada na alteração de sinal. A reta abaixo da curva é a linha de base ou de correção. **(C)** Curva $\Delta R2$ corrigida. São excluídos os dados da curva acima da linha de base. **(D)** Cálculo do rCBV. O rCBV é proporcional à área sob a curva $\Delta R2$ corrigida (Adaptado de Cha S *et al.*, 2002).....09
- Figura 2 -** Paciente do sexo masculino, 23 anos, com astrocitoma grau II (paciente n° 27). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com hiperintensidade de sinal no lobo temporal esquerdo. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético não exibe realce da lesão. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hipoperfusão da lesão (cabeças de seta). 12
- Figura 3 -** Paciente do sexo masculino, 71 anos, com GBM (paciente n° 15). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico e/ou infiltração tumoral perilesional no lobo frontal esquerdo. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exibe realce heterogêneo da lesão. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hiperperfusão da lesão (cabeças de seta). 13
- Figura 4 -** Paciente do sexo feminino, 45 anos, com oligodendroglioma grau II (paciente n° 4). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico e/ou infiltração tumoral perilesional no lobo frontal esquerdo. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético não exibe realce da lesão. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hiperperfusão da lesão (cabeças de seta). 14

- Figura 5 -** Paciente do sexo masculino, 76 anos, com metástase de linfoma não Hodgkin (paciente n° 50). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico perilesional no lobo frontal esquerdo. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exibe realce heterogêneo da lesão. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hipoperfusão da lesão (cabeças de seta). 15
- Figura 6 -** Paciente do sexo masculino, 60 anos, com metástase de adenocarcinoma de pulmão (paciente n° 41). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico perilesional no lobo parietal esquerdo. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exibe realce periférico e irregular da lesão. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hiperperfusão da lesão (cabeças de seta)..... 17
- Figura 7 -** Paciente do sexo masculino, 29 anos, com toxoplasmose (paciente n° 55). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico perilesional nos núcleos da base à direita. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exibe realce periférico e irregular da lesão. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hipoperfusão da lesão (cabeças de seta). 18
- Figura 8 -** Paciente do sexo masculino, 35 anos, com cisticercose (paciente n° 65). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com hipointensidade de sinal no lobo frontal direito (cabeça de seta). **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético não exibe realce da lesão (cabeça de seta). **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hipoperfusão da lesão (cabeça de seta). 19

- Figura 9 -** Paciente do sexo masculino, 18 anos, com tuberculose (paciente n° 99). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesões expansivas com edema vasogênico perilesional em ambos os hemisférios cerebrais. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exibe realce heterogêneo das lesões. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hiperperfusão das lesões (cabeças de seta).20
- Figura 10 -** Paciente do sexo masculino, 48 anos, com criptococose (paciente n° 97). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico perilesional no hemisfério cerebelar direito. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exibe realce heterogêneo da lesão. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hipoperfusão da lesão (cabeças de seta).21
- Figura 11 -** Paciente masculino de 45 anos com paracoccidiodomicose (paciente n° 59). **(A)** Imagem axial T2 evidencia lesões com edema vasogênico perilesional em ambos os hemisférios cerebrais. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exibe realce periférico e regular das lesões. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hipoperfusão das lesões (cabeças de seta).22
- Figura 12 -** Paciente feminina de 25 anos com abscesso (paciente n° 71). **(A)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético evidencia lesão com realce periférico e regular no lobo temporal direito. **(B)** Imagem axial exibe áreas de restrição na sequência ponderada em difusão. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hipoperfusão da lesão (cabeças de seta).23

Figura 13 -	<p>Paciente do sexo feminino, 63 anos, com astrocitoma anaplásico (paciente nº 2). (A) Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético evidencia lesão expansiva com realce heterogêneo nos núcleos da base à esquerda. (B) Imagem axial ecoplanar spin-eco obtida no momento da chegada do agente de contraste paramagnético, mostrando a queda do sinal decorrente da primeira passagem do agente de contraste pela rede capilar. (C) Mapa colorido do rCBV mostra hiperperfusão da lesão. (D) Curvas de intensidade de sinal x tempo, referentes à substância branca normal (em azul) e à lesão (em vermelho).....</p>	34
Figura 14 -	<p>Distribuição dos pacientes do subgrupo neoplásico primário (GNP)</p>	38
Figura 15 -	<p>Distribuição dos pacientes do subgrupo neoplásico secundário (GNS).....</p>	39
Figura 16 -	<p>Distribuição dos pacientes do grupo infeccioso (GI)</p>	40
Figura 17 -	<p>Paciente feminina de 54 anos com toxoplasmose (paciente nº 80). (A) Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico perilesional no lobo parietal esquerdo. (B) Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exibe realce periférico e irregular da lesão. (C) Mapa colorido mostra hipoperfusão da lesão com valor do rCBV = 0,3 (cabeças de seta).....</p>	43

- Figura 18 -** Paciente masculino de 49 anos com GBM (paciente n° 18). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico e/ou infiltração tumoral perilesional no lobo parietal direito. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exhibe realce heterogêneo da lesão. **(C)** Mapa colorido mostra hiperperfusão da lesão com valor do rCBV = 3,3 (cabeças de seta).....43
- Figura 19 -** Paciente masculino de 18 anos com metástase de melanoma (paciente n° 42). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico perilesional no lobo parietal esquerdo. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exhibe realce heterogêneo e predominantemente periférico da lesão. **(C)** Mapa colorido mostra hiperperfusão da lesão com valor do rCBV = 4,0 (cabeças de seta).....44
- Figura 20 -** Diagrama de caixa dos valores do rCBV para os grupos infeccioso (GI) e neoplásico (GN).....44
- Figura 21 -** Paciente masculino de 37 anos com GBM (paciente n° 17). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico e/ou infiltração tumoral perilesional no lobo frontal esquerdo. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exhibe realce heterogêneo da lesão. **(C)** Mapa colorido mostra hiperperfusão da lesão com valor do rCBV = 5,2 (cabeça de seta).....45

- Figura 22 -** Paciente masculino de 58 anos com metástase de carcinoma de pequenas células de pulmão (paciente nº 53). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico perilesional no lobo parietal esquerdo. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exhibe realce heterogêneo da lesão. **(C)** Mapa colorido mostra hiperperfusão da lesão com valor do rCBV = 8,7 (cabeças de seta).46
- Figura 23 -** Diagrama de caixa dos valores do rCBV para os subgrupos neoplásico primário (GNP) e neoplásico secundário (GNS).46
- Figura 24 -** Gráfico de valores individuais do rCBV para os grupos infeccioso (GI) e neoplásico (GN).....47
- Figura 25 -** Curva ROC para o teste diagnóstico baseado no rCBV. A grande área sob a curva (0,964) indica a boa capacidade discriminatória do método.....48
- Figura 26 -** Nível de corte em relação aos valores individuais do rCBV para os grupos infeccioso (GI) e neoplásico (GN)49

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Distribuição dos pacientes segundo a idade, sexo, diagnóstico, localização da lesão e valor do rCBV	27
Tabela 2 -	Distribuição dos pacientes segundo a idade, sexo, diagnóstico, localização da lesão e valor do rCBV	28
Tabela 3 -	Distribuição dos pacientes segundo a idade, sexo, diagnóstico, localização da lesão e valor do rCBV	29
Tabela 4 -	Relação da idade dos pacientes com o grupo	41
Tabela 5 -	Análise univariada do rCBV para os diferentes subgrupos amostrais.....	42
Tabela 6 -	Medidas relativas ao teste diagnóstico das lesões infecciosas baseadas no rCBV	49

Abreviaturas e Símbolos

ABREVIATURAS

AIDS:	síndrome da imunodeficiência adquirida
BHE:	barreira hematoencefálica
CBV:	<i>cerebral blood volume</i>
DSC:	<i>dynamic susceptibility contrast</i>
DWI:	<i>diffusion-weighted imaging</i>
EPI:	<i>echo-planar imaging</i>
FLAIR:	<i>fluid-attenuated inversion recovery</i>
FOV:	<i>field of view</i>
GBM:	glioblastoma multiforme
GI:	grupo infeccioso
GN:	grupo neoplásico
GNP:	grupo neoplásico primário
GNS:	grupo neoplásico secundário
GRE:	gradiente eco
IC:	intervalo de confiança
NSA:	<i>number of signal averages</i>
OMS:	Organização Mundial da Saúde
rCBV:	<i>relative cerebral blood volume</i>
RM:	ressonância magnética
ROC:	<i>receiver operating characteristic</i>
SE:	<i>spin-eco</i>
SNC:	sistema nervoso central
TE:	tempo de eco
TR:	tempo de repetição
TSE:	turbo <i>spin-eco</i>
VEGF:	<i>vascular endothelial growth factor</i>
VPN:	valor preditivo negativo
VPP:	valor preditivo positivo
T:	Tesla

SÍMBOLOS

=	igual
\geq	maior ou igual a
$>$	maior que
\pm	mais ou menos
\leq	menor ou igual a
$<$	menor que
m^2	metro quadrado
ml	mililitro
mm	milímetro
mm^2	milímetro quadrado
mmol	milimolar
ms	milissegundo
min	minuto
%	porcentagem
kg	quilograma
s	segundo

Resumo

FLORIANO VH. *Análise paramétrica da microvascularização encefálica com perfusão por ressonância magnética na diferenciação entre lesões infecciosas e neoplásicas* [tese]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP; 2013. 90p.

INTRODUÇÃO: O estudo da perfusão encefálica por ressonância magnética (RM) pode ser realizado como método complementar às sequências convencionais, permitindo o acesso aos parâmetros hemodinâmicos de maneira não invasiva e demonstrando o grau de angiogênese das lesões. **OBJETIVO:** Aplicar a técnica de perfusão por RM para diferenciar lesões encefálicas infecciosas e neoplásicas com base nas alterações da microcirculação do encéfalo. **CASUÍSTICA E MÉTODO:** Foram avaliados retrospectivamente os exames de perfusão por RM de 100 pacientes com idade entre 18 e 84 anos com lesões encefálicas não corticais divididos em dois grupos: neoplasias primárias e secundárias confirmadas por estudo anatomopatológico (n = 54) e lesões infecciosas por análise do líquido cefalorraquidiano e prova terapêutica (n = 46). O volume sanguíneo cerebral relativo (rCBV) foi mensurado nas áreas sólidas das lesões, normalizando os valores do rCBV das regiões de interesse com os obtidos na substância branca contralateral de aparência normal. **RESULTADOS:** Utilizando-se como valor de referência o $rCBV \leq 1,3$ para a detecção de lesões infecciosas, a sensibilidade foi 97,8% (limite inferior do IC95%: 88,5%) e a especificidade de 92,6% (IC95%: 82,1% a 97,9%) com valor preditivo positivo igual a 91,8% (IC95%: 80,4% a 97,7%), valor preditivo negativo de 98,0% (limite inferior do IC95%: 89,5%) e a acurácia de 95,0% (IC95%: 90,7% a 99,3%). **CONCLUSÃO:** A perfusão por RM apresentou valor discriminatório para o diagnóstico das lesões encefálicas infecciosas quando o valor do rCBV foi $\leq 1,3$.

PALAVRAS-CHAVE: 1. Perfusão por Ressonância Magnética; 2. Encéfalo; 3. Infecção; 4. Neoplasia; 5. Ressonância Magnética.

Abstract

FLORIANO VH. *Parametric analysis of brain microvascularization with perfusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiating between infectious and neoplastic lesions* [thesis]. São José do Rio Preto: "Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP"; 2013. 90p.

INTRODUCTION: Brain perfusion studies by magnetic resonance imaging (MRI) may be performed as a complementary non-invasive examination to conventional MRI, thus providing data on hemodynamic parameters, including the degree of angiogenesis of lesions. **OBJECTIVE:** To employ perfusion-weighted MRI to differentiate between infectious and neoplastic brain lesions by investigating changes in the brain microcirculation. **PATIENT AND METHOD:** Perfusion-weighted MRIs of one hundred 18- to 84-year-old patients with non-cortical lesions were retrospectively assessed: primary and secondary neoplasms confirmed by pathological investigations (n = 54) and infectious lesions identified by an analysis of cerebrospinal fluid and therapeutic test (n = 46). The relative cerebral blood volume (rCBV) was measured in the solid areas of lesions and compared with rCBV values obtained in contralateral white matter of normal appearance. **RESULTS:** On using an rCBV ≤ 1.3 as the cutoff to define infectious lesions, the sensitivity of the test was 97.8% (lower 95%CI: 88.5%) and the specificity was 92.6% (95%CI: 82.1% - 97.9%) with a positive predictive value of 91.8% (95%CI: 80.4% - 97.7%), negative predictive value of 98.0% (lower 95%CI: 89.5%) and an accuracy of 95.0% (95%CI: 90.7% - 99.3%). **CONCLUSION:** Perfusion-weighted MRI had discriminatory value for diagnosis of infectious brain lesions when the value of the rCBV was ≤ 1.3 .

KEYWORDS: 1. Perfusion-weighted Magnetic Resonance Imaging; 2. Brain; 3. Infection; 4. Neoplasm; 5. Magnetic Resonance Imaging.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Os primeiros estudos em ressonância magnética (RM) foram descritos em 1946, em trabalhos independentes, pelos físicos Bloch e Purcell.^(1,2) Nessas primeiras experiências a RM era utilizada apenas como um método analítico para a elucidação da estrutura química e propriedades físicas dos materiais. Somente décadas mais tarde, por volta da segunda metade do século passado, sua aplicação na medicina teve êxito, quando o químico Paul Lauterbur e o físico *Sir* Peter Mansfield desenvolveram trabalhos pioneiros,^(3,4) combinando a técnica de RM com o uso de gradientes, possibilitando assim as primeiras imagens por RM.⁽⁵⁾

As seqüências convencionais de RM são rotineiramente empregadas para o diagnóstico das lesões parenquimatosas encefálicas, contudo a utilização do agente de contraste paramagnético pode fornecer informações adicionais, permitindo demonstrar, além das características morfológicas e extensão do edema perilesional, o grau de agressividade das lesões, o efeito expansivo, a quebra da barreira hematoencefálica (BHE), a presença de necrose e lesão a distância,⁽⁶⁻⁹⁾ apesar de existirem controvérsias entre as informações obtidas por esse método de imagem e os resultados anatomopatológicos.⁽¹⁰⁻¹²⁾ A quebra da BHE nos tumores gliais é frequentemente considerada um indicador de malignidade, porém o realce pelo contraste não permite predizer o grau de anaplasia da lesão, pois cerca de

20,0% dos gliomas com baixo grau de malignidade apresentam realce pelo contraste e aproximadamente um terço dos gliomas sem realce representa tumores com alto grau de anaplasia.^(11,13-19) A hiperintensidade de sinal perilesional nas sequências ponderadas em T2 nas imagens da RM convencional apresenta baixa especificidade, podendo representar infiltração tumoral, edema vasogênico ou ambos.⁽¹²⁾ Com relação ao efeito de massa e a presença de necrose Dean *et al.*⁽⁸⁾ referem que esses parâmetros são os fatores mais importantes para a predição do grau de malignidade tumoral, porém não são específicos.⁽¹¹⁾

Apesar dos avanços das sequências e protocolos de RM, permitindo a aquisição de imagens de alta resolução para a avaliação anatômica e morfológica dos gliomas, a graduação histológica baseada somente em dados de sequências convencionais não é totalmente confiável, com sensibilidade variando de 55,1% a 83,3%.^(11,12,20) Kondziolka *et al.*⁽⁷⁾ já haviam demonstrado em estudo anterior uma taxa de falso-positivo igual a 50,0% na avaliação de gliomas supratentoriais.

Os processos infecciosos intra-axiais podem se manifestar como lesão expansiva focal ou processo difuso, dependendo da agressividade do agente etiológico, do estágio da infecção e da imunidade do hospedeiro, com o aspecto muitas vezes assemelhando-se aos das lesões neoplásicas.⁽²¹⁾ A diferenciação entre lesões encefálicas infecciosas e neoplásicas é difícil ou, às vezes, impossível pelas sequências convencionais de RM; até mesmo a utilização do agente de contraste paramagnético pode trazer benefícios

limitados, pois qualquer processo patológico associado à quebra da BHE pode resultar em realce das lesões.⁽²²⁾

O surgimento de novas técnicas complementares de aquisição de imagem por RM, em especial nas últimas décadas, transformou esse método em um dos principais meios para o diagnóstico e acompanhamento de inúmeras patologias, por fornecerem parâmetros quantitativos proporcionando informações funcionais ou metabólico-bioquímicas.^(10,23-31) A sequência de perfusão é atualmente uma dessas técnicas que vem se apresentando como uma importante ferramenta na neurorradiologia.

O estudo da perfusão por RM pode ser realizado em conjunto com as imagens da RM convencional mostrando as variações regionais da microcirculação encefálica por meio de mapas do volume sanguíneo cerebral (CBV).^(12,32-34) O mapa do CBV reflete a vascularização das lesões encefálicas, o qual estima indiretamente a angiogênese, possibilitando a caracterização de áreas com maior ou menor perfusão e, conseqüentemente, contribuindo para a diferenciação entre lesões neoplásicas e não neoplásicas.⁽³⁵⁻³⁷⁾ A análise do CBV tem mostrado significativa correlação com a densidade microvascular por meio da angiografia convencional e da histologia, apesar do aumento da vascularização não ser necessariamente um indicador de malignidade.^(21,33,35,36,38,39)

O presente estudo visa, portanto, demonstrar a aplicabilidade da técnica de perfusão por RM na diferenciação entre lesões encefálicas infecciosas e neoplásicas com base nas alterações da microcirculação.

1.1. Objetivos

1.1.1. Objetivo Geral

Aplicar a técnica de perfusão por RM visando ao melhor entendimento das alterações da microcirculação do encéfalo na diferenciação entre lesões infecciosas e neoplásicas.

1.1.2. Objetivos Específicos

1. Determinar o valor de corte do volume sanguíneo cerebral relativo (rCBV) que permita a diferenciação entre lesões encefálicas infecciosas e neoplásicas;
2. Determinar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e a acurácia do valor de corte do rCBV para o diagnóstico das lesões encefálicas infecciosas.

Revisão da Literatura

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Perfusão por Ressonância Magnética

2.1.1. Considerações Técnicas

A técnica denominada DSC (*Dynamic Susceptibility Contrast*), descrita primeiramente por Rosen *et al.*⁽⁴⁰⁾ em 1991, utiliza a sequência de aquisição rápida de imagem ou imagem ecoplanar (*echo-planar imaging* - EPI) que pode ser ponderada em T1 ou T2, cada qual apresentando vantagens e desvantagens que lhe são inerentes. A técnica DSC ponderada em T2 utiliza as sequências *spin-eco* (SE) ou gradiente-eco (GRE), esta última denominada T2*. A sequência SE tem como vantagens a diminuição dos artefatos encéfalo-osso e encéfalo-ar e a maior sensibilidade para a alteração de sinal em capilares e pequenos vasos. Sua principal desvantagem é a necessidade de um maior volume de agente de contraste para determinar equivalente alteração de sinal quando comparada à sequência GRE. A técnica dinâmica ponderada em T1 tem a vantagem de requerer uma menor dose de contraste e fornecer uma melhor resolução temporal; no entanto, sua principal desvantagem é que o extravasamento do contraste pela quebra da BHE pode levar a erros na mensuração dos parâmetros hemodinâmicos.⁽⁴¹⁻⁴⁸⁾ Na ausência de extravasamento ou recirculação do agente de contraste o CBV é proporcional à

área sob a curva de concentração do agente de contraste em relação ao tempo. Por conseguinte, a concentração do agente de contraste é proporcional à alteração da taxa de relaxamento transversal, que pode ser calculada utilizando-se a seguinte equação: $\Delta R2 = [-\ln(SI_t/SI_0)/TE]$, onde SI_t é a intensidade de sinal do *pixel* no tempo (t), SI_0 é a intensidade de base (pré-contraste) do sinal e TE é o tempo de eco.^(12,35,42,49)

A quebra da BHE, frequentemente observada em tumores com alto grau de anaplasia, determina extravasamento e recirculação do agente de contraste com consequente limitação do método de perfusão devido ao efeito de encurtamento T1.^(41,50,51) Há então, nesses casos, a necessidade de correção desse efeito para não se subestimar os valores do CBV.⁽⁵²⁾ Uma das maneiras de minimizá-lo é utilizando a técnica de limitação do cálculo integral capaz de fornecer os vários parâmetros relacionados com a hemodinâmica relativa. Portanto, essa análise não dá um valor absoluto do CBV, mas fornece uma medida relativa, assim o CBV relativo (rCBV) é proporcional à área sob a curva de distribuição gama corrigida (Figura 1).^(21,29,35,37,41,42,53)

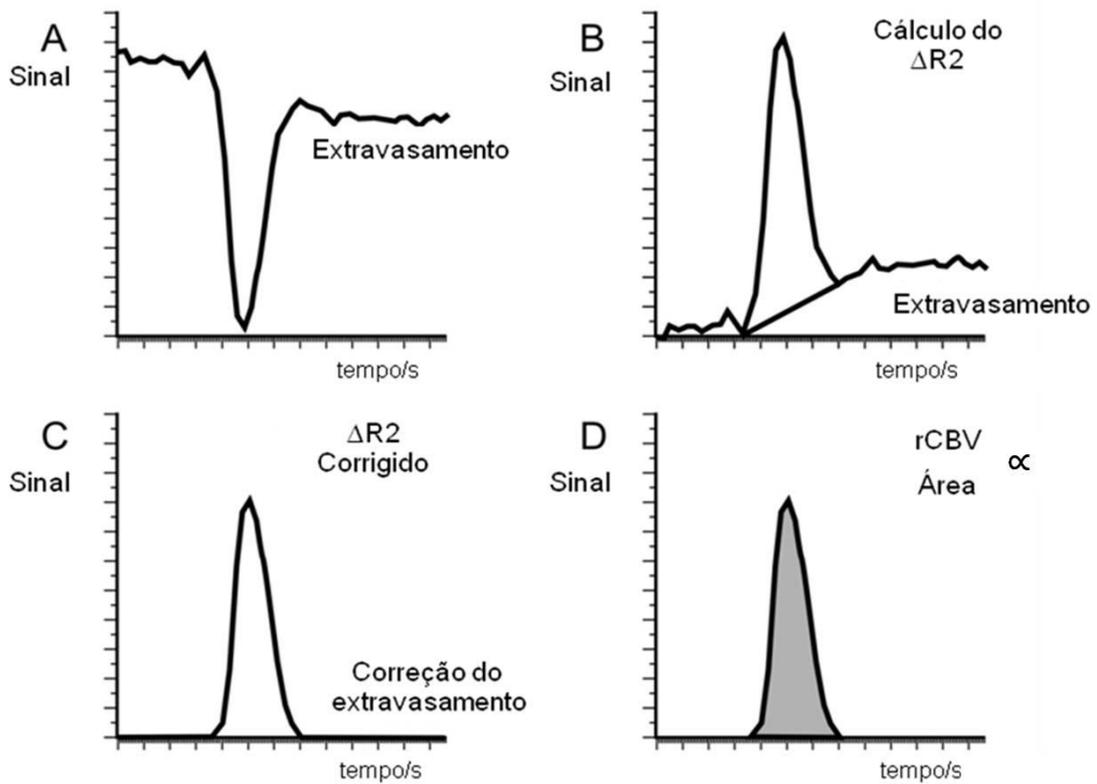


Figura 1 - Diagrama ilustrativo do cálculo do rCBV. **(A)** Curva de decaimento de sinal decorrente da primeira passagem do agente de contraste pela rede capilar. **(B)** Curva de alteração da taxa de relaxamento transversal ($\Delta R2$), baseada na alteração de sinal. A reta abaixo da curva é a linha de base ou de correção. **(C)** Curva $\Delta R2$ corrigida. São excluídos os dados da curva acima da linha de base. **(D)** Cálculo do rCBV. O rCBV é proporcional à área sob a curva $\Delta R2$ corrigida (Adaptado de Cha S *et al.*, 2002).

Outros meios utilizados para minimizar o efeito T1 seriam: 1) a administração de uma “pré-dose” do agente de contraste paramagnético (0,05 mmol/kg) 30 segundos antes da injeção em bolo, determinando uma pré-saturação do interstício com conseqüente elevação da linha de base antes da aquisição dinâmica; 2) o aumento do tempo de repetição (TR) com conseqüente redução do efeito T1, aumento do tempo de exame, redução da resolução temporal e da capacidade de cobertura tecidual; 3) a utilização do agente de contraste como a esprodiamina (disprósio), que determina um efeito de encurtamento T1 praticamente desprezível em relação ao gadolínio, porém não se encontra disponível para a prática clínica. Novos meios de contraste como o gadobenato de dimeglumina e as nanopartículas de óxido férrico monocristalino poderão solucionar esse problema.^(41,49,54)

Os parâmetros hemodinâmicos são dependentes de uma série de variáveis, como as características técnicas de infusão endovenosa do agente de contraste, incluindo o volume infundido, a velocidade de infusão e suas propriedades paramagnéticas. Há, ainda, as variáveis dependentes das características individuais, como o volume vascular corporal total e a fração de ejeção cardíaca. Portanto, os parâmetros hemodinâmicos não podem ser comparados entre diferentes pacientes e podem, até mesmo, divergir em exames realizados no mesmo paciente em momentos diferentes. Assim, valores semiquantitativos ou relativos podem ser obtidos utilizando-se como referência a substância branca de aparência normal, permitindo comparações inter e intrapessoal.^(42,43,55)

A principal contraindicação às técnicas que utilizam o agente de contraste paramagnético, à base de quelatos de gadolínio, é a sua associação com o desenvolvimento de fibrose nefrogênica sistêmica em pacientes com insuficiência renal em fases avançadas (ritmo de filtração glomerular menor que 30ml/min/1,73m²), especialmente naqueles submetidos a diálise.⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾

2.1.2. Aplicações Clínicas

2.1.2.1. Perfusão nas Lesões Encefálicas Neoplásicas

O grau de proliferação vascular é um fator determinante na diferenciação entre lesões neoplásicas e não neoplásicas, assim como entre os vários tipos histológicos e classificação dos tumores gliais.^(12,22,59-63)

Os gliomas são os tumores primários mais comuns do sistema nervoso central (SNC), representando em torno de 40,0% de todas as neoplasias primárias intracranianas.^(64,65) São tumores histologicamente heterogêneos que apresentam um *continuum* biológico com vários graus de pleomorfismo celular e nuclear, atividade mitótica, proliferação vascular e necrose.⁽⁶⁵⁾ Portanto, cada tipo de glioma apresenta um grau de anaplasia variável, podendo ser de baixo ou alto grau, na dependência da presença e da associação de cada uma das características histológicas. Os gliomas graus I e II são considerados de baixo grau e os graus III e IV de alto grau.⁽⁶⁴⁾ O

glioblastoma multiforme (GBM) representa o subtipo maligno mais comum, representando de 12,0 a 15,0% de todas as neoplasias primárias intracranianas.^(21,66) Um fator importante no grau de malignidade do GBM é a sua habilidade em promover a angiogênese com conseqüente crescimento e proliferação.^(21,67)

Diversas publicações têm demonstrado significativa correlação entre o rCBV e o grau de anaplasia dos tumores gliais,^(20,22,38,68-73) com lesões de baixo grau apresentando valores reduzidos do rCBV (Figura 2) e lesões de alto grau com valores elevados do rCBV (Figura 3).

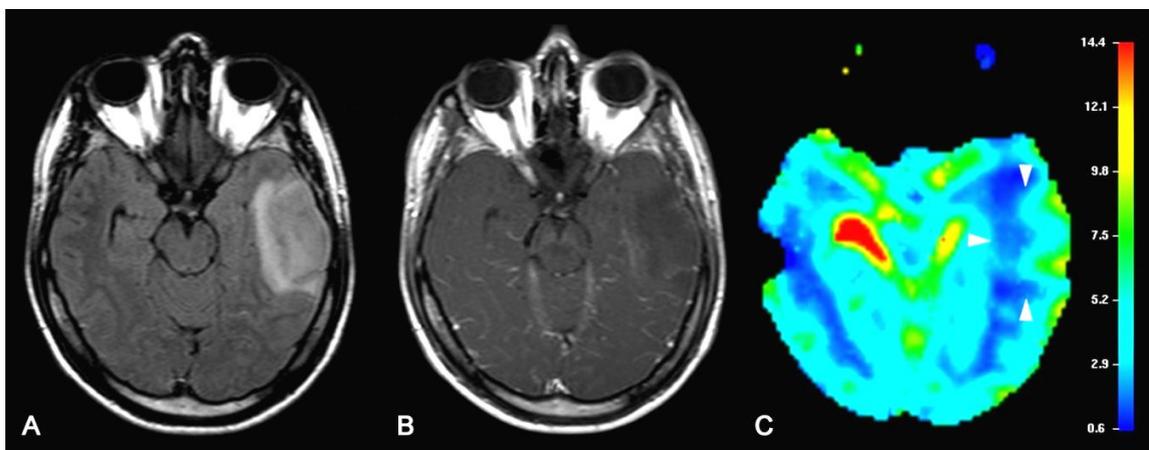


Figura 2 - Paciente do sexo masculino, 23 anos, com astrocitoma grau II (paciente nº 27). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com hiperintensidade de sinal no lobo temporal esquerdo. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético não exibe realce da lesão. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hipoperfusão da lesão (cabeças de seta).

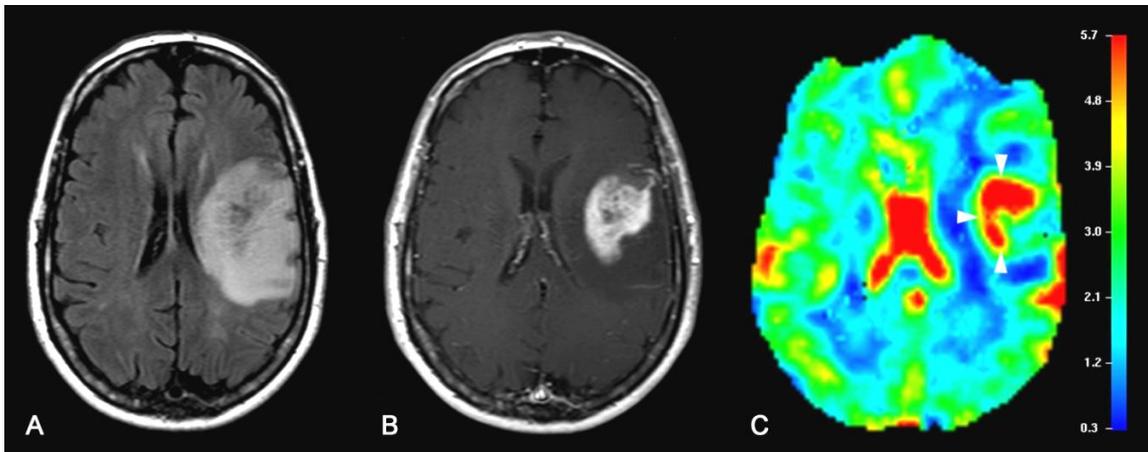


Figura 3 - Paciente do sexo masculino, 71 anos, com GBM (paciente n° 15). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico e/ou infiltração tumoral perilesional no lobo frontal esquerdo. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exibe realce heterogêneo da lesão. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hiperperusão da lesão (cabeças de seta).

A presença de hipervascularização não significa necessariamente sinônimo de malignidade.⁽²¹⁾ O principal exemplo é o que ocorre com o oligodendroglioma que, apesar de apresentar valor elevado do rCBV, devido à presença de uma densa rede capilar, histologicamente é caracterizado como de baixo grau de malignidade (Figura 4).⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾ Entretanto, há que se considerar que o aumento da densidade celular com anaplasia nuclear, atividade mitótica acentuada e a presença de necrose denunciam sinais de pior prognóstico, caracterizando os oligodendrogliomas anaplásicos.⁷⁴

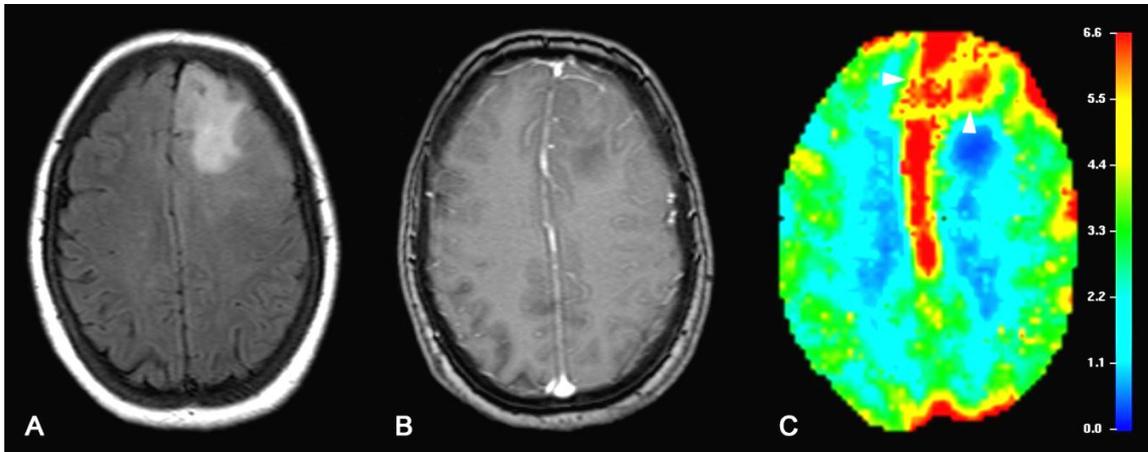


Figura 4 - Paciente do sexo feminino, 45 anos, com oligodendroglioma grau II (paciente n° 4). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico e/ou infiltração tumoral perilesional no lobo frontal esquerdo. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético não exibe realce da lesão. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hiperperusão da lesão (cabeças de seta).

O linfoma primário do SNC apresentou aumento da sua incidência nas últimas décadas, representando atualmente entre 6,6 a 15,4% de todos os tumores cerebrais primários (versus 3,3% antes de 1978).^(21,77,78) Esse aumento está relacionado a vários fatores, incluindo-se a maior incidência da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), o maior número de pacientes submetidos a quimioterapia ou a transplante de órgãos, o aumento da utilização de esteroides exógenos e o aumento da expectativa de vida.^(21,79) Nos pacientes imunocompetentes o linfoma tende a se apresentar como lesão única, sólida e com realce homogêneo após a infusão do agente de contraste paramagnético; no entanto, nos pacientes imunocomprometidos as lesões são, na maioria das

vezes, multicêntricas e com realce variável, comumente heterogêneo ou periférico e irregular.⁽⁸⁰⁾ O local de acometimento característico do linfoma primário do SNC é a substância cinzenta profunda, embora não seja essa a localização mais frequente.^(77,81,82) Segundo Koeller *et al.*⁽⁷⁷⁾ somente 33,0% dos linfomas primários do SNC acometem a substância cinzenta profunda.

A neovascularização não é uma característica proeminente do linfoma, embora anormalidades vasculares possam ser frequentemente observadas. Há estudos de perfusão por RM que mostram que o valor do rCBV nos linfomas é menor que aqueles observados nas lesões neoplásicas com alto grau de anaplasia.^(83,84) Sugahara *et al.*,⁽⁸⁵⁾ em um estudo preliminar, mostraram que os linfomas cerebrais primários e secundários tendem a apresentar baixos valores do rCBV (Figura 5).

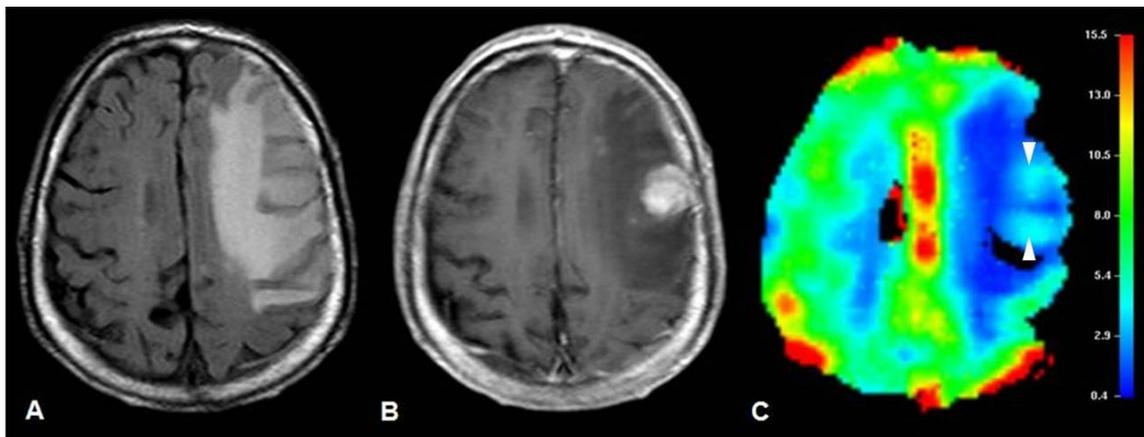


Figura 5 - Paciente do sexo masculino, 76 anos, com metástase de linfoma não Hodgkin (paciente nº 50). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico perilesional no lobo frontal esquerdo. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exibe realce heterogêneo da lesão. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hipoperfusão da lesão (cabeças de seta).

As metástases são as neoplasias intracranianas mais frequentes nos adultos e ocorrem geralmente por disseminação via hematogênica.^(21,86) Metástases únicas ocorrem em 30,0 a 50,0% dos casos e, muitas vezes, a diferenciação com neoplasia primária é considerada um desafio, principalmente quando não há informação sobre sítio de acometimento extracraniano.^(21,69,87) A sequência de perfusão por RM pode apresentar dificuldade para a diferenciação entre lesão encefálica neoplásica primária com alto grau de anaplasia e metástase única, pois ambas as lesões são hipervascularizadas e apresentam valores elevados do rCBV (Figura 6). Diversos autores têm relatado que a diferenciação pode ser feita mediante a avaliação hemodinâmica da região perilesional, onde os valores do rCBV apresentam-se maiores nas lesões primárias em comparação aos observados nas metástases. Isso pode ser explicado pelo fato de o edema perilesional nas metástases representar apenas edema vasogênico, não existindo evidência histológica de tumor além da margem com realce pelo contraste. Por outro lado, nas lesões neoplásicas primárias a região perilesional apresenta a associação de edema vasogênico e células tumorais infiltrando os espaços perivasculares.^(21,25,35,69,83,88-90)

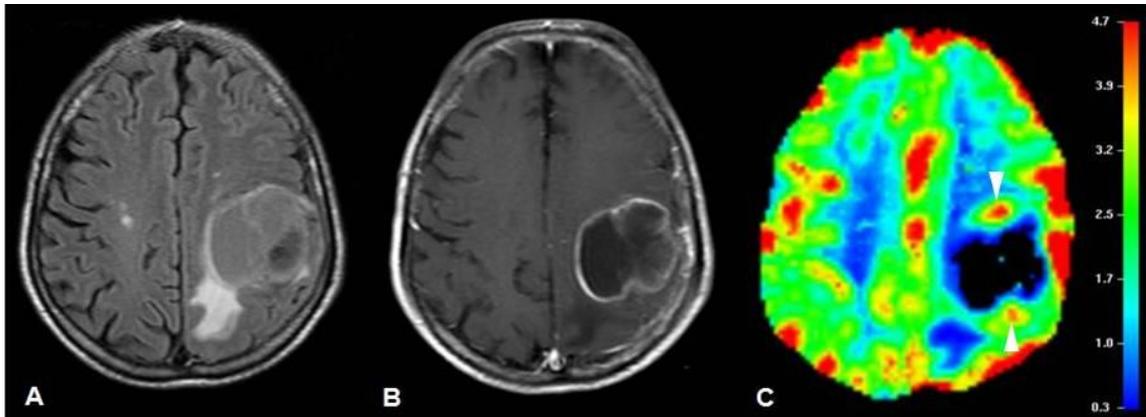


Figura 6 - Paciente do sexo masculino, 60 anos, com metástase de adenocarcinoma de pulmão (paciente nº 41). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico perilesional no lobo parietal esquerdo. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exibe realce periférico e irregular da lesão. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hiperperfusão da lesão (cabeças de seta).

2.1.2.2. Perfusão nas Lesões Encefálicas Infecciosas

As lesões infecciosas intra-axiais apresentam aspecto variável nos estudos de perfusão por RM, dependendo do estado imunológico do hospedeiro, do estágio de evolução da infecção e da agressividade do agente etiológico.⁽²¹⁾

As lesões parenquimatosas encefálicas secundárias à toxoplasmose apresentam valores reduzidos do rCBV, sejam estes mensurados na lesão ou no edema perilesional, com valores menores que aqueles encontrados na substância branca contralateral de aparência normal (Figura 7). Essa

hipoperfusão é devida à vasoconstrição na porção marginal sólida da lesão determinada pelo aumento da pressão intersticial secundária ao edema perilesional e pela redução ou, até mesmo, ausência de vascularização no interior da lesão.⁽⁹¹⁾

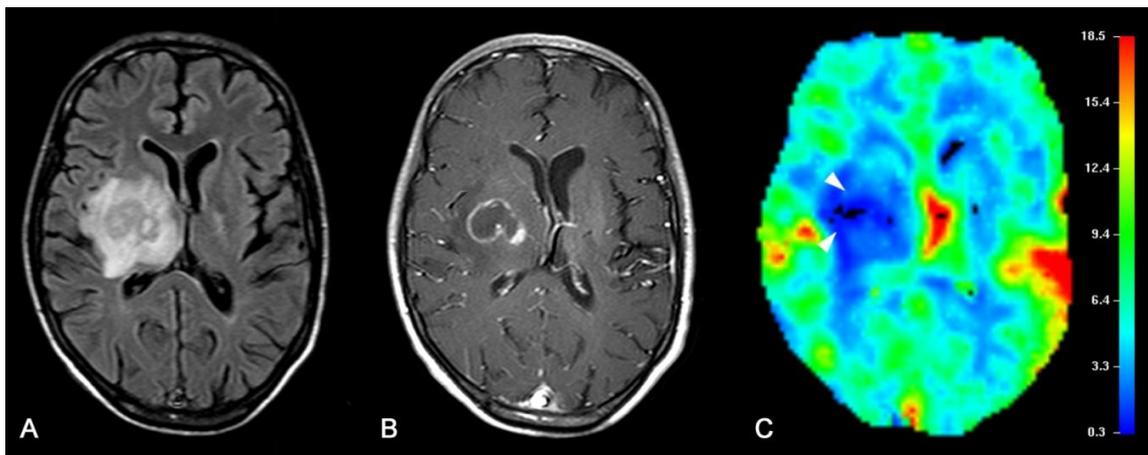


Figura 7 - Paciente do sexo masculino, 29 anos, com toxoplasmose (paciente n° 55). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico perilesional nos núcleos da base à direita. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exhibe realce periférico e irregular da lesão. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hipoperfusão da lesão (cabeças de seta).

A toxoplasmose e o linfoma são as lesões encefálicas parenquimatosas mais comuns em pacientes imunocomprometidos e apresentam difícil diferenciação pelas sequências convencionais de RM, pois ambas as lesões podem ser únicas ou múltiplas e mostrar realce pelo agente de contraste paramagnético.^(78,91) De acordo com a literatura, o valor do rCBV no linfoma é maior em relação ao observado na toxoplasmose e menor quando comparado à neoplasia glial de alto grau.^(21,25,84,91)

Outra infecção parasitária do sistema nervoso central que normalmente apresenta valor reduzido do rCBV é a cisticercose (Figura 8), que apesar de ser considerada a infecção parasitária mais comum do SNC seu diagnóstico permanece difícil, com os achados de imagem à RM dependentes do estágio de evolução da infecção. De acordo com Amaral *et al.*⁽⁹²⁾ a falta de hiperperfusão da lesão faz com que o diagnóstico de um processo neoplásico seja improvável, inferindo assim uma provável causa infecciosa.

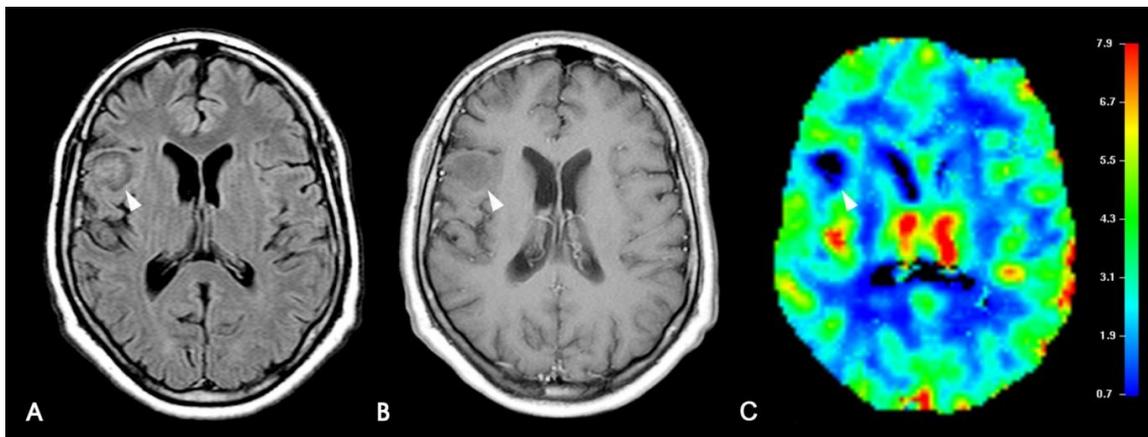


Figura 8 - Paciente do sexo masculino, 35 anos, com cisticercose (paciente n° 65). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com hipointensidade de sinal no lobo frontal direito (cabeça de seta). **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético não exhibe realce da lesão (cabeça de seta). **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hipoperfusão da lesão (cabeça de seta).

A tuberculose ainda é considerada um importante problema de saúde pública em muitos países em desenvolvimento, entretanto nos países desenvolvidos houve o ressurgimento da doença devido a vários motivos como a infecção pelo vírus da AIDS, o emprego de terapias imunossupressoras e o abuso de drogas injetáveis. A tuberculose no sistema nervoso central pode se

manifestar de várias formas como granuloma, leptomeningite, paquimeningite, cerebrite, abscesso e disseminada ou miliar. A forma granulomatosa constitui entre 5,0 a 40,0% das lesões intraparenquimatosas, podendo ser únicas ou múltiplas, muitas vezes mimetizando as lesões neoplásicas primárias ou metastáticas nas sequências convencionais de RM.⁹³

Batra e Tripathi⁽⁹³⁾ em um estudo que incluiu 17 pacientes com tuberculose do SNC (16 granulomas e 1 abscesso) observaram que 64,7% das lesões mostraram-se hipervascularizadas e 35,3% hipovascularizadas. Segundo esses autores, tal diversidade do padrão de vascularização dessas lesões sugere uma provável resposta vascular inflamatória que, por sua vez, pode depender do grau de reação imunológica oferecida pelo hospedeiro (Figura 9).

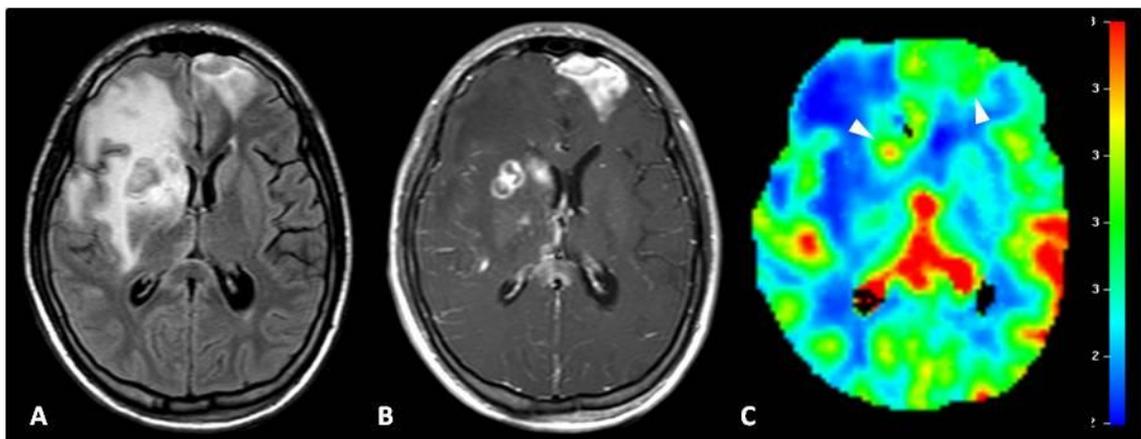


Figura 9 - Paciente do sexo masculino, 18 anos, com tuberculose (paciente n° 99). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesões expansivas com edema vasogênico perilesional em ambos os hemisférios cerebrais. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exibe realce heterogêneo das lesões. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hiperperfusão das lesões (cabeças de seta).

A criptococose é mais frequentemente encontrada sob a forma de meningoencefalite criptocócica. Outras formas raras de acometimento do SNC pelo fungo são os seus aspectos de granuloma e abscesso, sendo ambos comumente chamados de criptococomas devido ao efeito de massa que causam sobre o tecido circundante, muitas vezes simulando uma neoplasia cerebral.⁹⁴ Patro *et al.*⁹⁵ descreveram dois casos de neurocriptococose em pacientes imunocompetentes, sendo um na forma granulomatosa e outro meníngea, destacando que essas lesões mimetizam a tuberculose nas seqüências convencionais e avançadas da RM, com o criptococoma apresentando redução do rCBV na área central da lesão e discreto aumento na sua periferia (Figura 10).

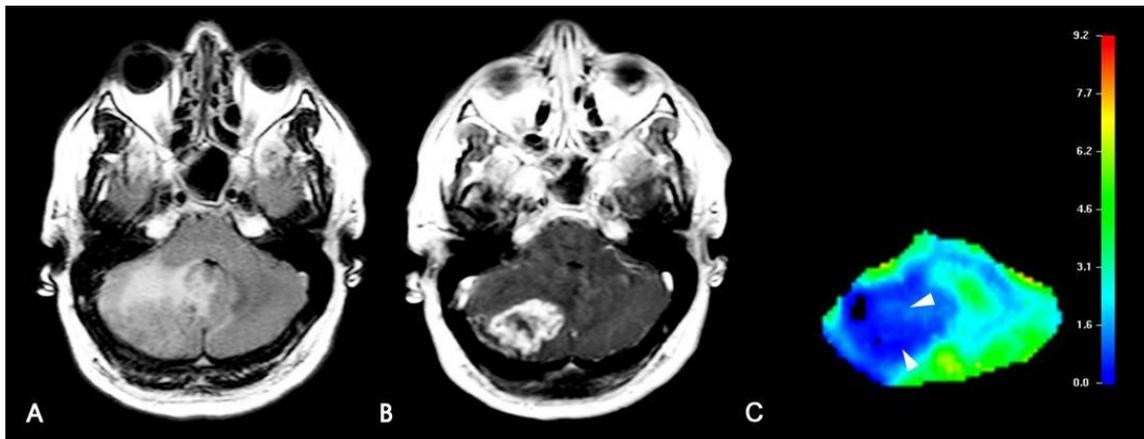


Figura 10 - Paciente do sexo masculino, 48 anos, com criptococose (paciente n° 97). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico perilesional no hemisfério cerebelar direito. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exhibe realce heterogêneo da lesão. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hipoperfusão da lesão (cabeças de seta).

Até o presente momento não há estudos publicados sobre o papel da perfusão por RM na avaliação das lesões parenquimatosas encefálicas secundárias à paracoccidiodomicose. Recentemente, realizamos o exame de perfusão por RM em um paciente com paracoccidiodomicose na forma granulomatosa que apresentou valor baixo do rCBV (Figura 11). Entretanto, novos estudos envolvendo maior número de casos devem ser realizados para a definição do padrão hemodinâmico dessas lesões.

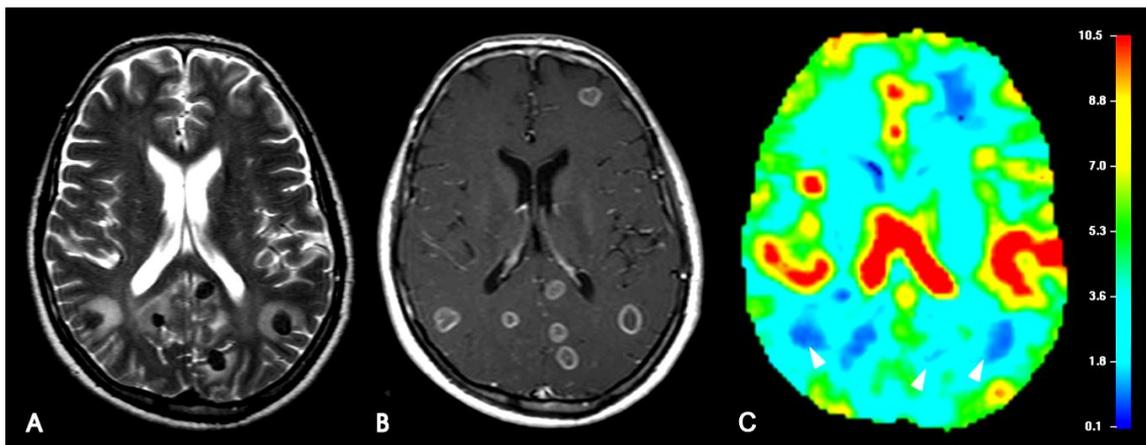


Figura 11 - Paciente masculino de 45 anos com paracoccidiodomicose (paciente n° 59). **(A)** Imagem axial T2 evidencia lesões com edema vasogênico perilesional em ambos os hemisférios cerebrais. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exhibe realce periférico e regular das lesões. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hipoperfusão das lesões (cabeças de seta).

Os abscessos cerebrais piogênicos são caracterizados por apresentarem uma área central de degradação celular com acúmulo de exsudato purulento e uma cápsula de colágeno pobremente vascularizada, o que determina redução

do rCBV (Figura 12).^(93,96,97) Entretanto, há descrição de casos com aumento do rCBV na porção capsular da lesão que apresenta realce pelo agente de contraste.⁽²¹⁾ Holmes *et al.*⁽⁹⁷⁾ relataram que essa discordância entre os valores do rCBV encontrados nos abscessos pode ser explicada pela medida em apenas uma área arbitrária da lesão, enquanto Ferreira *et al.*⁽⁹⁴⁾ destacam que em estágios tardios a cápsula do abscesso pode apresentar elevação do rCBV.

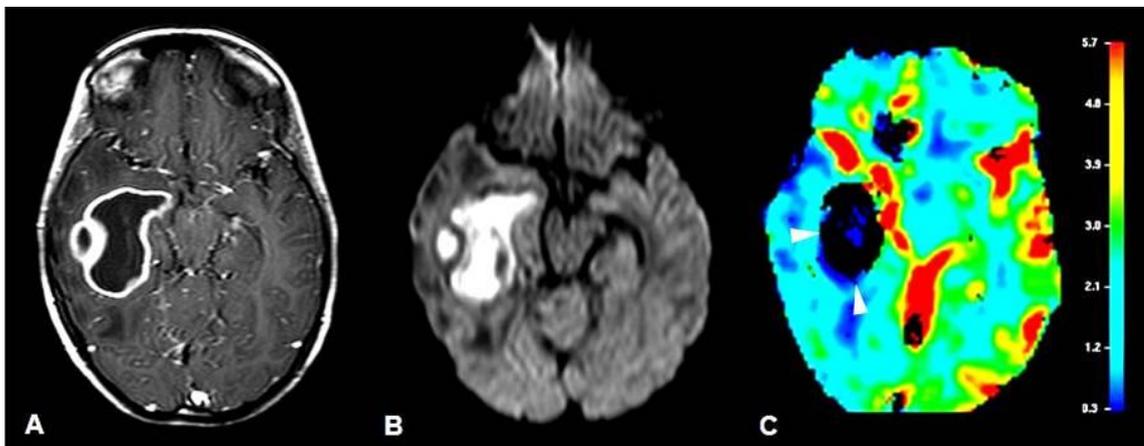


Figura 12 - Paciente feminina de 25 anos com abscesso (paciente n° 71). **(A)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético evidencia lesão com realce periférico e regular no lobo temporal direito. **(B)** Imagem axial exibe áreas de restrição na sequência ponderada em difusão. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hipoperfusão da lesão (cabeças de seta).

Alguns estudos mostram que a perfusão por RM é capaz de diferenciar abscesso cerebral de tumor cístico ou necrótico, pois enquanto a porção capsular dos abscessos é hipovascularizada e determina redução do rCBV, a porção marginal do tumor é hipervascularizada e, portanto, apresenta aumento do rCBV.^(36,96,98)

Casuística e Método

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1. Casuística

Foi realizado um estudo transversal com análise retrospectiva que incluiu 100 pacientes com idade entre 18 e 84 anos, de ambos os sexos, divididos em dois grupos. Um primeiro grupo formado por 54 pacientes com lesões encefálicas neoplásicas, dos quais 38 apresentavam lesões primárias e 16 lesões secundárias, e um segundo grupo composto por 46 pacientes com lesões encefálicas infecciosas.

Todos os pacientes do presente estudo realizaram exame de RM devido a suspeita clínica de lesão encefálica expansiva.

Critérios de inclusão: pacientes portadores de lesões encefálicas expansivas, de origem neoplásica ou infecciosa, com o diagnóstico confirmado por estudo anatomopatológico, análise do líquido ou prova terapêutica. Nenhum dos pacientes havia sido submetido previamente à biópsia estereotáxica, ressecção cirúrgica, tratamento químico e/ou radioterápico.

Critério de exclusão: pacientes com curvas espectrais e mapas de perfusão apresentando má qualidade técnica, com prejuízo para a sua avaliação.

Informações sobre a identificação numérica do paciente, idade, sexo, diagnóstico, localização da lesão e valor do rCBV, individualizados por paciente, apresentam-se resumidos nas Tabelas 1, 2 e 3.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP (Anexo A).

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes segundo a idade, sexo, diagnóstico, localização da lesão e valor do rCBV.

Paciente	Idade	Sexo	Diagnóstico	Localização da lesão	rCBV
1	69	F	Glioblastoma multiforme †	Frontal E	5,5
2	63	F	Astrocitoma anaplásico ψ	Núcleos da base E	3,1
3	64	F	Glioblastoma multiforme †	Frontal D	3,0
4	45	F	Oligodendroglioma *	Frontal E	3,6
5	67	M	Glioblastoma multiforme †	Frontal D	4,7
6	18	M	Ependimoma anaplásico ψ	Parietal D	7,9
7	56	M	Oligodendroglioma *	Parietal E	2,9
8	65	M	Astrocitoma anaplásico ψ	Temporal E	3,4
9	54	M	Glioblastoma multiforme †	Frontal D	6,0
10	42	F	Astrocitoma de baixo grau *	Parietal E	4,5
11	45	M	Glioblastoma multiforme †	Frontal D	2,7
12	66	M	Astrocitoma de baixo grau *	Temporal E	0,4
13	39	M	Glioblastoma multiforme †	Temporal E	2,6
14	60	M	Oligodendroglioma ψ	Temporal D	4,6
15	71	M	Glioblastoma multiforme †	Frontal E	7,2
16	45	M	Astrocitoma anaplásico ψ	Temporal D	2,3
17	37	M	Glioblastoma multiforme †	Temporal E	5,2
18	49	M	Glioblastoma multiforme †	Temporal D	3,3
19	53	M	Glioblastoma multiforme †	Parietal E	9,7
20	80	M	Glioblastoma multiforme †	Frontal D	7,6
21	64	M	Glioblastoma multiforme †	Frontal E	5,3
22	42	M	Glioblastoma multiforme †	Temporal D	5,8
23	60	M	Glioblastoma multiforme †	Parietal D	5,9
24	48	F	Xantoastrocitoma pleomórfico *	Parietal E	1,1
25	24	M	Astrocitoma anaplásico ψ	Frontal E	2,6
26	60	F	Oligodendroglioma ψ	Frontal E	4,8
27	23	M	Astrocitoma de baixo grau *	Temporal E	0,5
28	57	F	Glioblastoma multiforme †	Frontal E	5,9
29	72	M	Glioblastoma multiforme †	Frontal D	3,5
30	59	F	Astrocitoma anaplásico ψ	Temporal E	2,9
31	57	M	Glioblastoma multiforme †	Núcleos da base D	4,4
32	57	F	Glioblastoma multiforme †	Corpo caloso	1,9
33	38	M	Glioblastoma multiforme †	Frontal D	5,9

Nota - M: masculino; F: feminino; D: direito; E: esquerdo; * grau II da OMS; ψ grau III da OMS; † grau IV da OMS; rCBV: volume sanguíneo cerebral relativo.

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes segundo a idade, sexo, diagnóstico, localização da lesão e valor do rCBV.

Paciente	Idade	Sexo	Diagnóstico	Localização da lesão	rCBV
34	36	F	Glioblastoma multiforme †	Parietal E	3,5
35	63	M	Glioblastoma multiforme †	Parietal D	3,1
36	45	F	Glioblastoma multiforme †	Frontal E	4,9
37	36	M	Astrocitoma anaplásico Ψ	Temporal D	7,7
38	75	M	Glioblastoma multiforme †	Fronto-temporal D	6,3
39	47	M	Adenocarcinoma de pulmão	Cerebelo E	3,8
40	78	M	Adenocarcinoma de pulmão	Parietal D	5,5
41	60	M	Adenocarcinoma de pulmão	Múltipla	7,7
42	18	M	Melanoma	Parietal E	4,0
43	69	M	Ca espinocelular de pulmão	Cerebelo E	1,8
44	33	F	Adenocarcinoma de reto	Frontal E	2,1
45	45	M	Primário oculto	Occipital E	2,1
46	71	M	Adenocarcinoma de pulmão	Frontal D	3,1
47	46	M	Adenocarcinoma gástrico	Múltipla	3,9
48	49	F	Adenocarcinoma de pulmão	Occipital E	2,3
49	75	F	Adenocarcinoma de pulmão	Múltipla	3,0
50	76	M	Linfoma não Hodgkin ¥	Múltipla	1,1
51	55	F	Ca ductal de mama	Múltipla	6,1
52	42	F	Adenocarcinoma de pulmão	Múltipla	6,3
53	58	M	Ca pequenas células de pulmão	Parietal E	8,7
54	57	M	Adenocarcinoma de pulmão	Múltipla	3,7
55	29	M	Toxoplasmose	Núcleos da base D	0,5
56	84	F	Abscesso	Múltipla	1,2
57	35	F	Toxoplasmose	Múltipla	0,7
58	52	M	Toxoplasmose	Múltipla	0,7
59	45	M	Paracoccidiodomicose	Múltipla	0,7
60	62	M	Toxoplasmose	Múltipla	06
61	35	M	Toxoplasmose	Múltipla	0,4
62	45	F	Toxoplasmose	Múltipla	0,5
63	30	M	Toxoplasmose	Múltipla	1,3
64	37	F	Toxoplasmose	Núcleos da base E	0,6
65	35	M	Cisticercose	Frontal D	0,4
66	37	M	Toxoplasmose	Múltipla	0,5

Nota - M: masculino; F: feminino; D: direito; E: esquerdo; Ca: carcinoma; Ψ grau III da OMS; † grau IV da OMS; ¥ sistema digestório; rCBV: volume sanguíneo cerebral relativo.

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes segundo a idade, sexo, diagnóstico, localização da lesão e valor do rCBV.

Paciente	Idade	Sexo	Diagnóstico	Localização da lesão	rCBV
67	39	M	Toxoplasmose	Cerebelo E	0,9
68	41	M	Toxoplasmose	Núcleos da base E	0,7
69	47	M	Toxoplasmose	Múltipla	0,6
70	49	M	Toxoplasmose	Múltipla	0,3
71	25	F	Abscesso	Temporal D	0,3
72	42	M	Toxoplasmose	Parietal D	0,3
73	35	F	Toxoplasmose	Núcleos da base E	0,5
74	37	M	Toxoplasmose	Cerebelo D	0,5
75	32	M	Toxoplasmose	Múltipla	0,5
76	36	M	Toxoplasmose	Múltipla	0,8
77	36	M	Toxoplasmose	Múltipla	0,3
78	41	M	Toxoplasmose	Múltipla	1,3
79	43	F	Toxoplasmose	Núcleos da base D	0,4
80	54	F	Toxoplasmose	Parietal E	0,3
81	37	M	Toxoplasmose	Frontal D	0,6
82	41	M	Toxoplasmose	Múltipla	0,5
83	50	M	Toxoplasmose	Múltipla	0,4
84	35	M	Toxoplasmose	Occipital E	0,7
85	28	F	Toxoplasmose	Múltipla	0,4
86	48	F	Toxoplasmose	Múltipla	0,9
87	28	M	Toxoplasmose	Frontal D	0,5
88	39	F	Toxoplasmose	Múltipla	0,3
89	27	F	Toxoplasmose	Múltipla	0,3
90	41	M	Toxoplasmose	Múltipla	0,6
91	49	M	Cisticercose	Múltipla	0,6
92	33	F	Toxoplasmose	Múltipla	0,6
93	25	F	Toxoplasmose	Múltipla	0,5
94	45	M	Toxoplasmose	Occipital D	0,5
95	47	M	Toxoplasmose	Núcleos da base D	0,5
96	52	M	Toxoplasmose	Núcleos da base D	0,7
97	48	M	Criptococose	Cerebelo D	0,4
98	27	M	Criptococose	Múltipla	0,6
99	18	M	Tuberculose	Múltipla	3,5
100	64	M	Toxoplasmose	Frontal D	0,3

Nota - M: masculino; F: feminino; D: direito; E: esquerdo; rCBV: volume sanguíneo cerebral relativo..

3.2. Método

3.2.1. Ressonância Magnética Convencional

Os exames foram realizados na Unidade de Ressonância Magnética do Serviço de Radiologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto - SP em aparelho de 1,5 T (Philips Medical Systems - Gyroscan Intera) com bobina de quadratura para estudo do crânio.

Os exames de RM do encéfalo incluíram sequências convencionais para a avaliação topográfica e morfológica das lesões de acordo com o seguinte protocolo: imagens axiais com a sequência de pulso *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR), tempo de eco (TE) = 6000 ms, tempo de repetição (TR) = 120 ms, *field of view* (FOV) = 250 x 80 mm, matriz de aquisição: 256 x 512 *pixels*, *number of signal averages* (NSA) = 3, espessura de corte: 5,0 mm com intervalo de 1,0 mm; imagens axiais com a sequência turbo *spin-eco* (TSE) ponderação T2, TE/TR = 110/5114 ms, FOV = 250 x 70 mm, matriz de aquisição: 400 x 512 *pixels*, NSA = 2, espessura de corte: 5,0 mm com intervalo de 1,0 mm; imagens axiais com a sequência difusão (DWI), TE/TR = 75/2926 ms, FOV = 230 x 100 mm, matriz de aquisição: 128 x 512 *pixels*, NSA = 3, espessura de corte: 5,0 mm com intervalo de 1,0 mm; imagens axiais com a sequência GRE ponderação T2*, TE/TR = 1740/30 ms, FOV = 250 x 100 mm, matriz de aquisição 256 x 512 *pixels*, NSA = 1, espessura de corte: 5,0 mm com intervalo de 0,5 mm; imagens sagitais com a

sequência SE ponderação T1, antes e após a infusão endovenosa do agente de contraste paramagnético, TE/TR = 15/529 ms, FOV = 250 x 85 mm, matriz de aquisição: 256 x 512 *pixels*, NSA = 2, espessura de corte: 5,0 mm com intervalo de 1,0 mm; imagens coronais com a sequência SE ponderação T1, após a infusão endovenosa do agente de contraste paramagnético, TE/TR = 15/522 ms, FOV = 190 x 90 mm, matriz de aquisição: 224 x 512 *pixels*, NSA = 2, espessura de corte: 5,0 mm com intervalo de 1,0 mm; imagens axiais com a sequência SE ponderação T1 com transferência de magnetização, após a infusão endovenosa do agente de contraste paramagnético, TE/TR = 15/435 ms, FOV = 250 x 70 mm, matriz de aquisição: 256 x 512 *pixels*, NSA = 2, espessura de corte: 5,0 mm com intervalo de 1,0 mm.

3.2.2. Perfusão por Ressonância Magnética

3.2.2.1. Protocolo de Aquisição

O estudo de perfusão foi realizado utilizando-se a sequência SE-EPI ponderada em T2, TE/TR = 42/956 ms, FOV = 230 x 230 mm, matriz de aquisição 128 x 128 *pixels*, espessura de corte: 7,0 mm sem intervalos (cortes contíguos). Uma série de imagens (10 cortes, 100 imagens/corte) foi adquirida em 1 minuto e 40 segundos. A infusão endovenosa do agente de contraste

paramagnético (Dotarem® - Guerbet) foi realizada a uma velocidade de 5,0 ml/s, utilizando-se cateter na veia antecubital com agulha 18 ou 20 gauge, dividida em duas doses. Antecedendo em 30 segundos o início da aquisição dinâmica das imagens foi administrada a primeira dose ou “pré-dose”, equivalente a 0,05 mmol/kg, do agente de contraste paramagnético a fim de se obter uma saturação do interstício e, conseqüentemente, minimizar o efeito T1. A segunda e maior dose, equivalente a 0,2 mmol/kg, foi administrada depois de decorridos 10 segundos do início da aquisição das imagens, seguida da infusão de 20,0 ml de solução salina (soro fisiológico a 0,9%) com o intuito de promover um *wash-out* do agente de contraste.

3.2.2.2. Processamento e Análise dos Dados

O processamento e análise dos dados foram realizados após a obtenção da aquisição dinâmica da perfusão. As imagens ecoplanares foram transferidas para a estação de trabalho ViewForum R5.1 (Philips Medical Systems) e em seguida, utilizando-se programas analíticos, foram construídos os mapas coloridos do rCBV.

Os valores do rCBV foram obtidos por meio de medidas nas áreas sólidas das lesões, normalizando os valores do rCBV das regiões de interesse com os valores obtidos no hemisfério contralateral simétrico de aparência normal, após a seleção de regiões de interesse, com áreas de 50,0 mm², em

locais com maior perfusão no mapa colorido, excluindo-se aquelas próximas a vasos corticais (Figura 13).

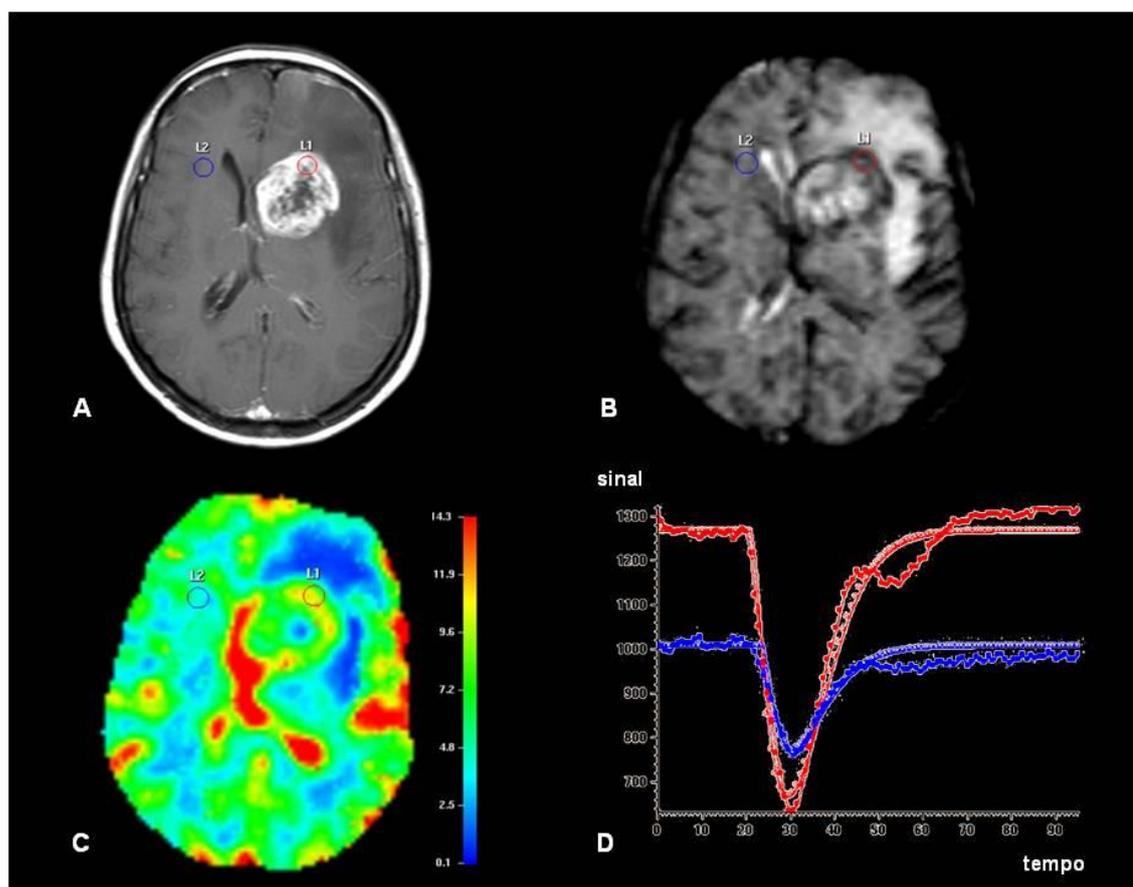


Figura 13 - Paciente do sexo feminino, 63 anos, com astrocitoma anaplásico (paciente n° 2). **(A)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético evidencia lesão expansiva com realce heterogêneo nos núcleos da base à esquerda. **(B)** Imagem axial ecoplanar spin-eco obtida no momento da chegada do agente de contraste paramagnético, mostrando a queda do sinal decorrente da primeira passagem do agente de contraste pela rede capilar. **(C)** Mapa colorido do rCBV mostra hiperperusão da lesão. **(D)** Curvas de intensidade de sinal x tempo, referentes à substância branca normal (em azul) e à lesão (em vermelho).

3.3. Análise Estatística

Para a caracterização da amostra foram realizadas duas análises estatísticas: a) análise descritiva para as variáveis categóricas com base em tabelas de frequência e b) análise estatística descritiva (média, desvio-padrão, mediana, coeficiente de variação e valores máximo e mínimo) para as variáveis contínuas.

Foi aplicado o teste t de *Student* para duas amostras independentes a fim de comparar valores médios do rCBV entre dois grupos: grupo infeccioso x grupo neoplásico.

A análise da curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi efetuada para estabelecer um valor máximo do rCBV que possibilitasse diagnosticar as lesões infecciosas. Tal análise permitiu calcular estimativas de medidas de teste diagnóstico como sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia. Intervalos de confiança (IC) complementaram as estimativas.

A associação de valores do rCBV com a idade foi mensurada pelo teste qui-quadrado.

Em todos os testes estatísticos adotou-se um nível de significância menor que 5,0% ($p < 0,05$). Diagramas, gráficos e demais cálculos foram construídos com suporte computacional do MS Excel 2007 e do *software* estatístico Minitab® 15.

Resultados

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização dos Pacientes

O grupo neoplásico (GN) foi composto por 54 pacientes (38 com lesões neoplásicas primárias - subgrupo GNP e 16 com lesões neoplásicas secundárias - subgrupo GNS) e o grupo infeccioso (GI) por 46 pacientes, totalizando 100 pacientes avaliados. Desses, 69 eram do sexo masculino (69,0%) e 31 do sexo feminino (31,0%).

A idade dos pacientes no GN variou de 18 a 80 anos, com média de 53,4 anos e desvio padrão de 15,3 anos. Nos pacientes do GI a idade variou de 18 a 84 anos, com média de 40,5 anos e desvio padrão de 11,7 anos.

A avaliação por RM convencional mostrou que 92,0% dos pacientes apresentaram lesão com realce após a administração do agente de contraste paramagnético. Lesões únicas foram encontradas em 59,0% dos pacientes e múltiplas nos 41,0% restantes.

A análise histológica do subgrupo GNP mostrou que seis (15,8%) pacientes apresentaram gliomas grau II (três astrocitomas e três oligodendrogliomas), nove (23,6%) gliomas grau III (sete astrocitomas anaplásicos, um oligodendroglioma e um ependimoma anaplásico) e 23 (60,5%) gliomas grau IV (23 glioblastomas multiformes), representados na Figura 14.

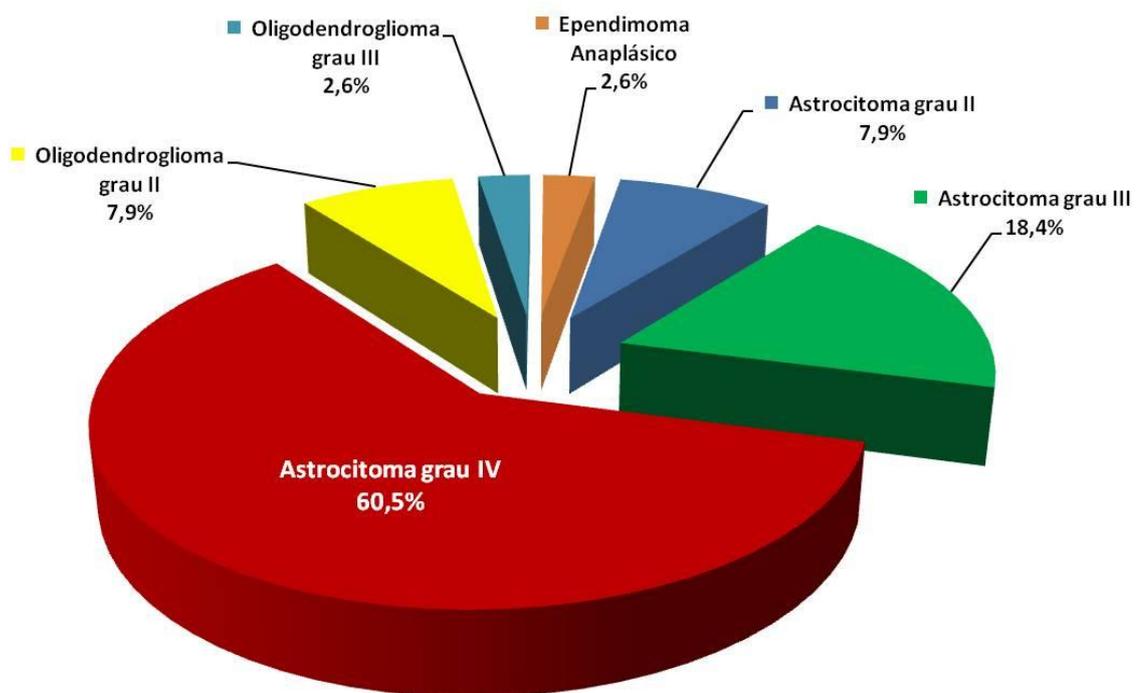


Figura 14 - Distribuição dos pacientes do subgrupo neoplásico primário (GNP).

No subgrupo GNS 10 (62,5%) dos pacientes tinham como sítio primário o sistema respiratório, três (18,8%) o sistema digestório, um (6,3%) o sistema tegumentar ou pele, um (6,3%) a mama e um (6,3%) com sítio primário indeterminado ou oculto (Figura 15).

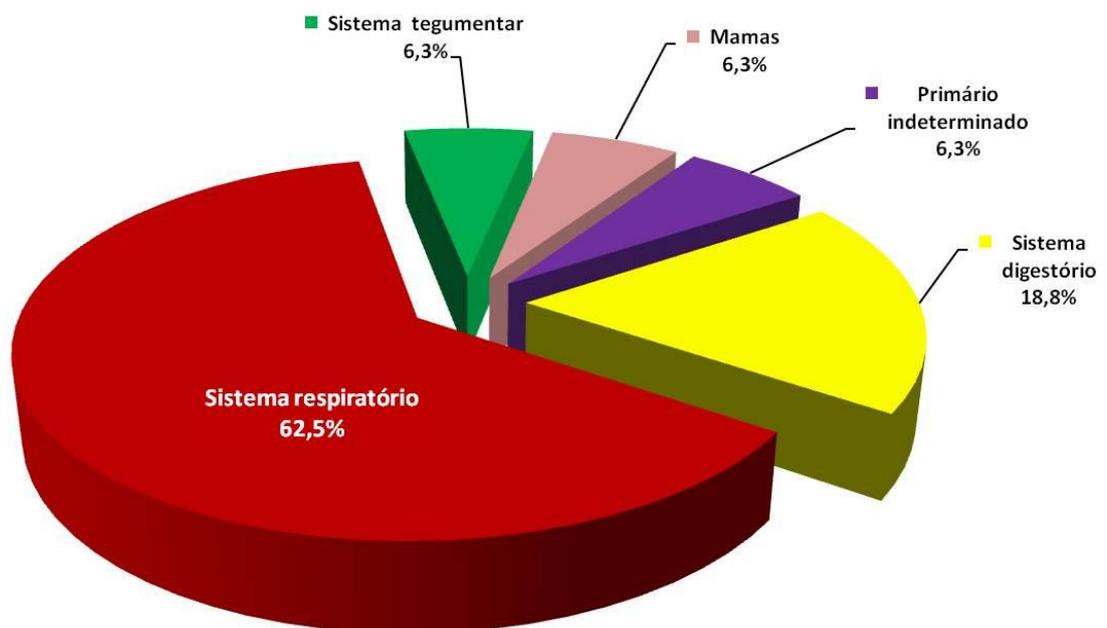


Figura 15 - Distribuição dos pacientes do subgrupo neoplásico secundário (GNS).

A Figura 16 expõe a etiologia encontrada nos pacientes do GI, onde se percebe a alta prevalência da toxoplasmose, representando 38 (82,6%) dos 46 pacientes desse grupo.

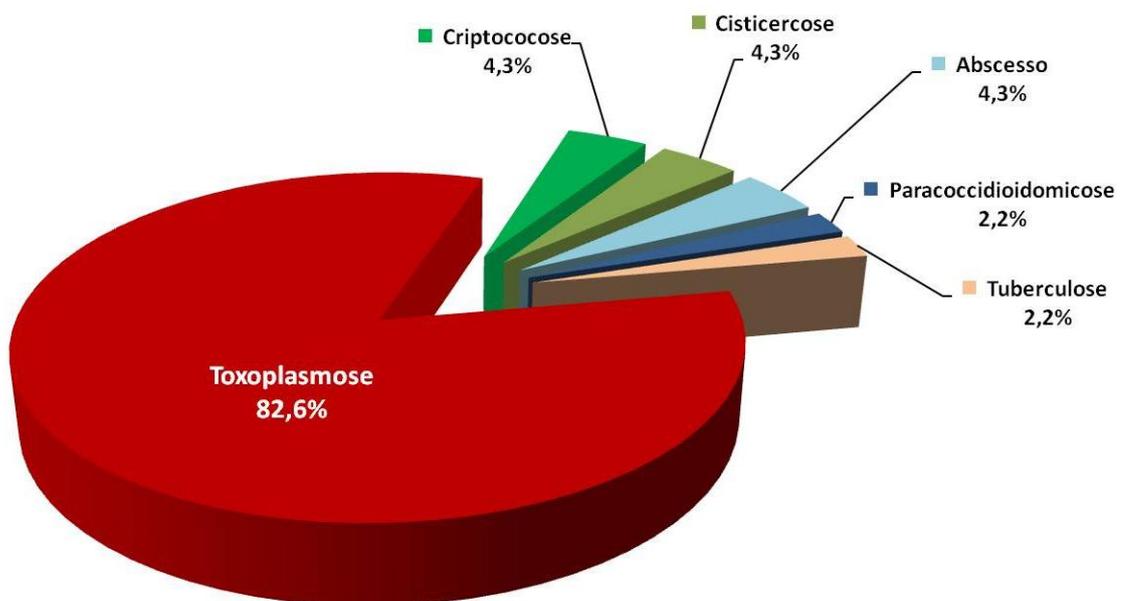


Figura 16 - Distribuição dos pacientes do grupo infeccioso (GI).

4.2. Influência Etária

De acordo com as faixas etárias estabelecidas neste estudo observou-se que a idade apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) na composição dos grupos de pacientes, conforme demonstrado pelo teste qui-quadrado. Houve maior prevalência de lesões infecciosas até os 35 anos (34,8%) e, inversamente, maior prevalência das lesões neoplásicas acima dos 60 anos (31,5%) (Tabela 4).

Tabela 4 - Relação da idade dos pacientes com o grupo.

Grupo de lesão	Idade (anos)			Total
	Até 35	De 36 a 60	Acima de 60	
GI	16 (34,8%)	27 (58,7%)	03 (6,5%)	46
GN	05 (9,3%)	32 (59,2%)	17 (31,5%)	54
Total	21	59	20	100

GI: grupo infeccioso; GN: grupo neoplásico.

4.3. Análises Relativas ao rCBV

Os resultados expostos na Tabela 5 apontam as diferenças entre os grupos GI e GN no que se refere aos valores do rCBV. Esses resultados mostram que a variação do rCBV nos pacientes com lesões infecciosas (Figura 17) é menor que naqueles observados nos casos de neoplasia, independentemente de ser primária ou secundária (Figuras 18 e 19). O valor do rCBV no grupo de pacientes com lesões infecciosas foi em média sete vezes inferior ao encontrado no grupo de pacientes com lesões neoplásicas ($0,63 \pm 0,49$ para GI e $4,28 \pm 2,11$ para GN), com diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p < 0,001$). Numa visão gráfica isso também pode ser verificado no diagrama de caixa pelo fato de as linhas que demarcam a média dos grupos estarem em alturas diferentes, assim como pela diferença na dispersão dos valores do rCBV (Figura 20).

Tabela 5 - Análise univariada do rCBV para os diferentes subgrupos amostrais.

Grupo	n	$\bar{x} \pm s$	Mediana	Extremos	Coeficiente de variação (cv)	Valor p Teste t <i>Student</i>
GI	46	$0,63 \pm 0,49$	0,5	0,3; 3,5	0,78	<0,001
GN	54	$4,28 \pm 2,11$	3,85	0,4; 9,7	0,49	
GNP	38	$4,37 \pm 2,10$	4,45	0,4; 9,7	0,48	0,676
GNS	16	$4,07 \pm 2,20$	3,75	1,1; 8,7	0,54	

GI: grupo infeccioso; GN: grupo neoplásico; GNP: grupo neoplásico primário; GNS: grupo neoplásico secundário.

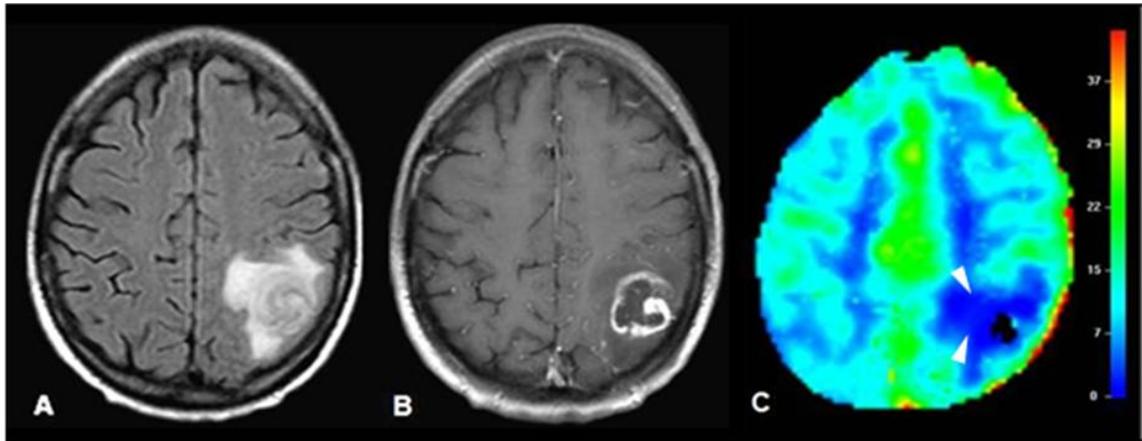


Figura 17 - Paciente feminina de 54 anos com toxoplasmose (paciente n° 80). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico perilesional no lobo parietal esquerdo. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exhibe realce periférico e irregular da lesão. **(C)** Mapa colorido mostra hipoperfusão da lesão com valor do rCBV = 0,3 (cabeças de seta).

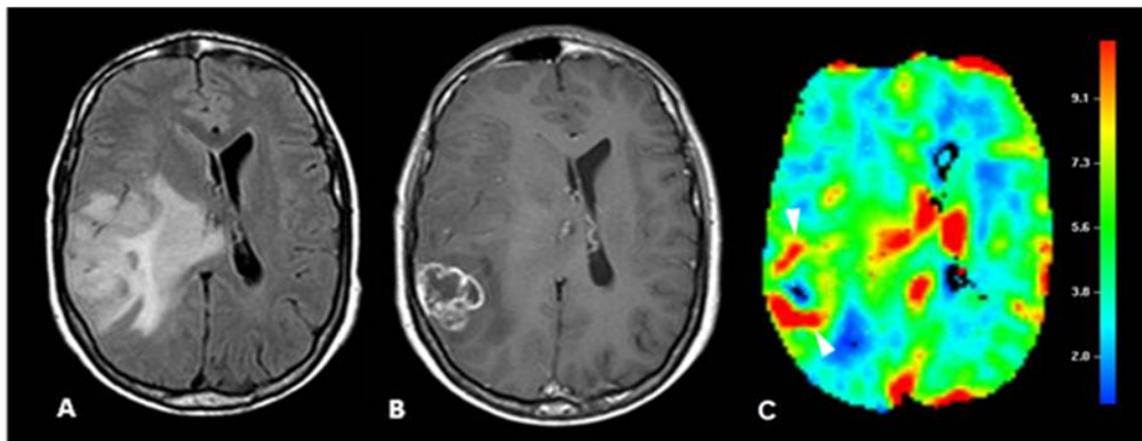


Figura 18 - Paciente masculino de 49 anos com GBM (paciente n° 18). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico e/ou infiltração tumoral perilesional no lobo parietal direito. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exhibe realce heterogêneo da lesão. **(C)** Mapa colorido mostra hiperperfusão da lesão com valor do rCBV = 3,3 (cabeças de seta).

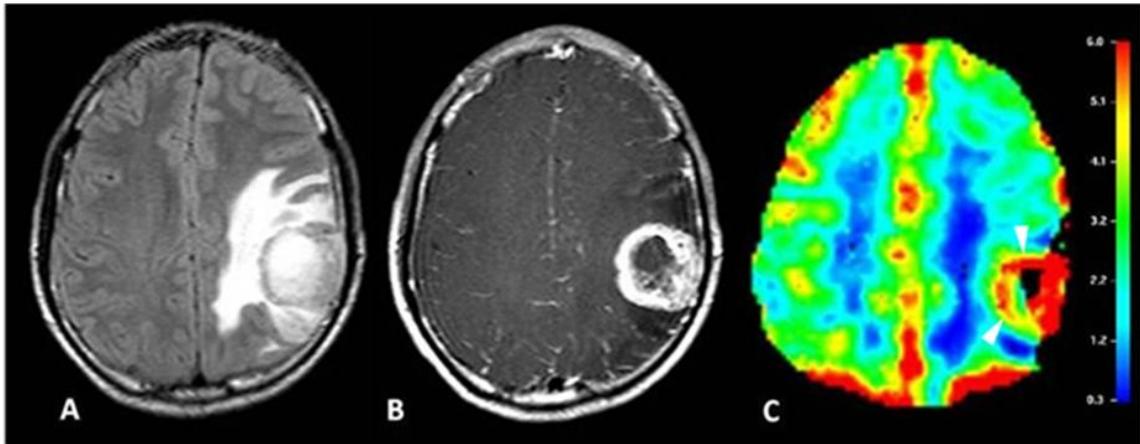


Figura 19 - Paciente masculino de 18 anos com metástase de melanoma (paciente nº 42). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico perilesional no lobo parietal esquerdo. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exibe realce heterogêneo e predominantemente periférico da lesão. **(C)** Mapa colorido mostra hiperperfusão da lesão com valor do rCBV = 4,0 (cabeças de seta).

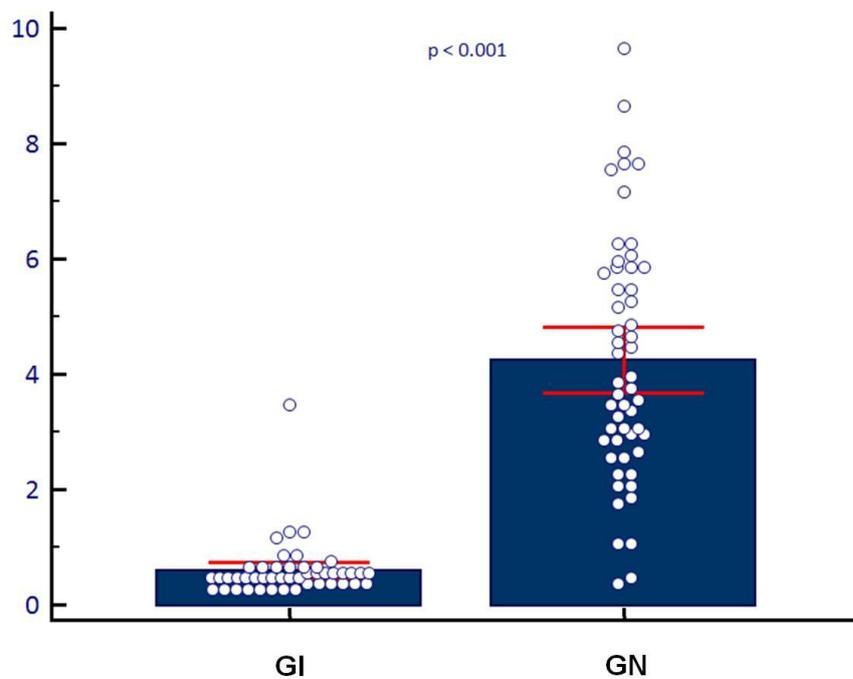


Figura 20 - Diagrama de caixa dos valores do rCBV para os grupos infeccioso (GI) e neoplásico (GN).

Quando efetuada a comparação entre os dois subgrupos de lesões neoplásicas (GNP e GNS), resultados previamente expostos na Tabela 5, não se verificou diferença estatisticamente significativa entre as médias do rCBV ($p = 0,676$), permitindo inferir que não é possível a diferenciação entre lesão neoplásica primária e secundária com base nos valores do rCBV (Figuras 21 e 22). Isso pode ser confirmado pelo diagrama de caixa, o qual demonstra que as linhas que demarcam a média dos subgrupos se encontram em alturas muito próximas, sem diferenças significantes quanto à dispersão dos valores do rCBV (Figura 23).

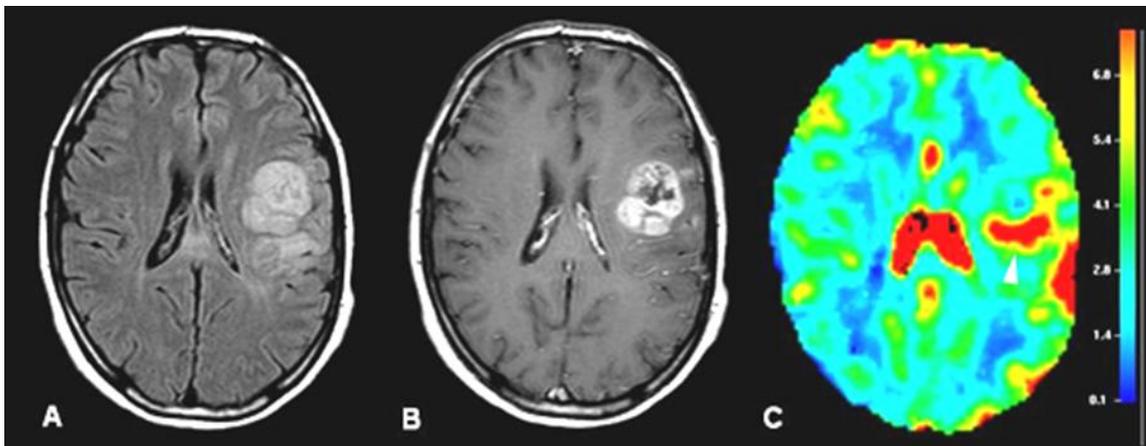


Figura 21 - Paciente masculino de 37 anos com GBM (paciente n° 17). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico e/ou infiltração tumoral perilesional no lobo frontal esquerdo. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exhibe realce heterogêneo da lesão. **(C)** Mapa colorido mostra hiperperfusão da lesão com valor do rCBV = 5,2 (cabeça de seta).

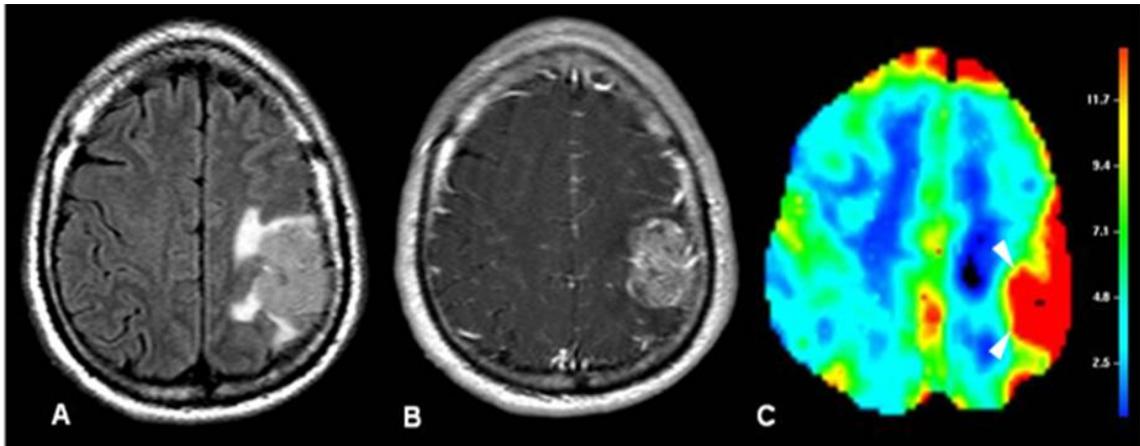


Figura 22 - Paciente masculino de 58 anos com metástase de carcinoma de pequenas células de pulmão (paciente n° 53). **(A)** Imagem axial FLAIR evidencia lesão expansiva com edema vasogênico perilesional no lobo parietal esquerdo. **(B)** Imagem axial T1 pós-contraste paramagnético exibe realce heterogêneo da lesão. **(C)** Mapa colorido mostra hiperperfusão da lesão com valor do rCBV = 8,7 (cabeças de seta).

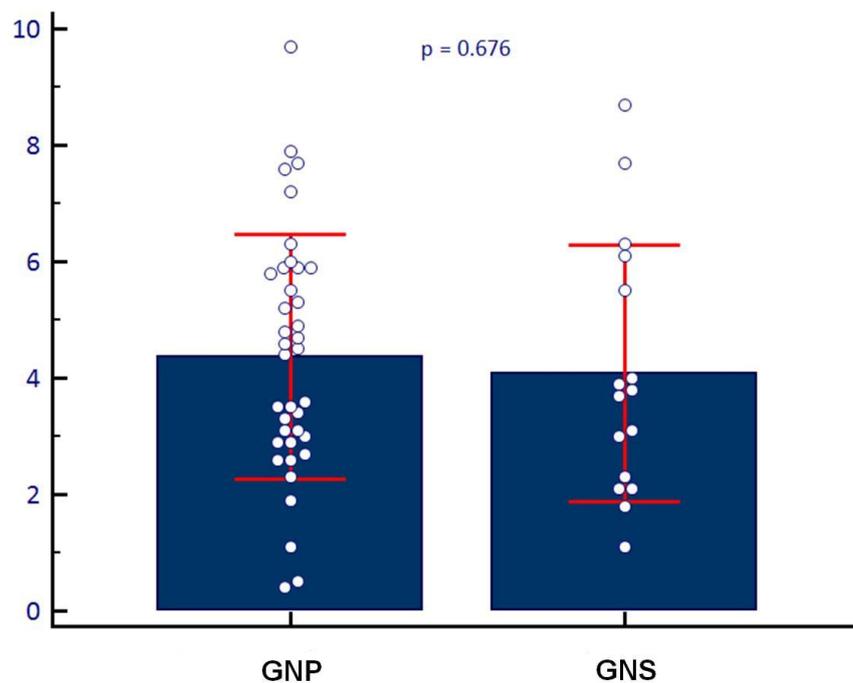


Figura 23 - Diagrama de caixa dos valores do rCBV para os subgrupos neoplásico primário (GNP) e neoplásico secundário (GNS).

A Figura 24 corresponde à representação gráfica dos valores do rCBV por indivíduo, estratificando os dois grupos de pacientes. Pontos referentes ao GI (pretos) estão concentrados nos valores mais baixos do rCBV e pontos referentes ao GN (vermelhos) mais dispersos e com valores maiores do rCBV.

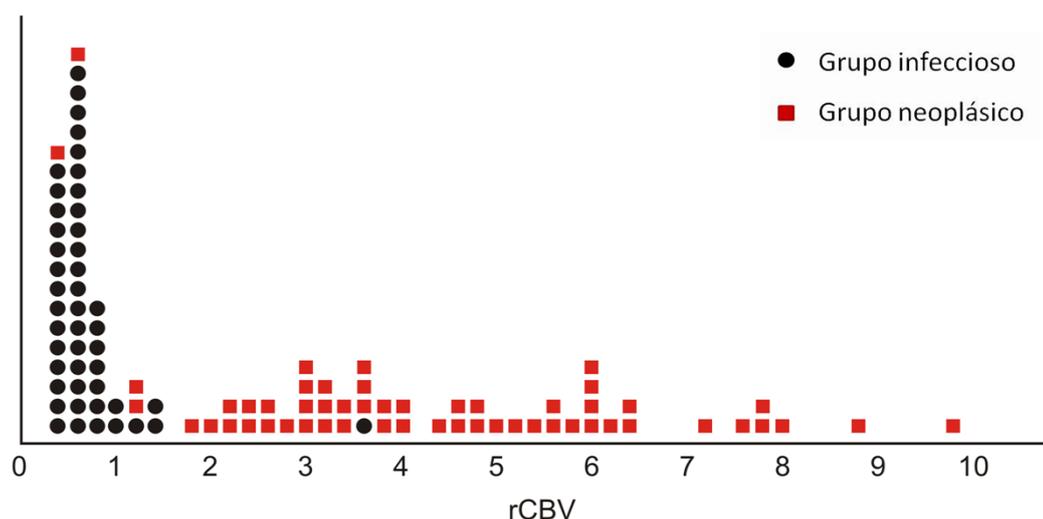


Figura 24 - Gráfico de valores individuais do rCBV para os grupos infeccioso (GI) e neoplásico (GN).

4.4. Medidas de Diagnóstico Baseadas no rCBV

A Figura 25 mostra a curva ROC associada ao teste diagnóstico baseado no rCBV. Os resultados demonstraram que a diferenciação entre os dois grupos (GI e GN) é mais bem estabelecida quando o valor do rCBV é

menor ou igual a 1,3. Portanto, utilizando esse valor como ponto de corte, a probabilidade de um paciente com lesão infecciosa ser diagnosticado corretamente, pelo fato do rCBV ser menor ou igual a 1,3 é de 97,8%. Cálculos relativos à sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia estão na Tabela 6.

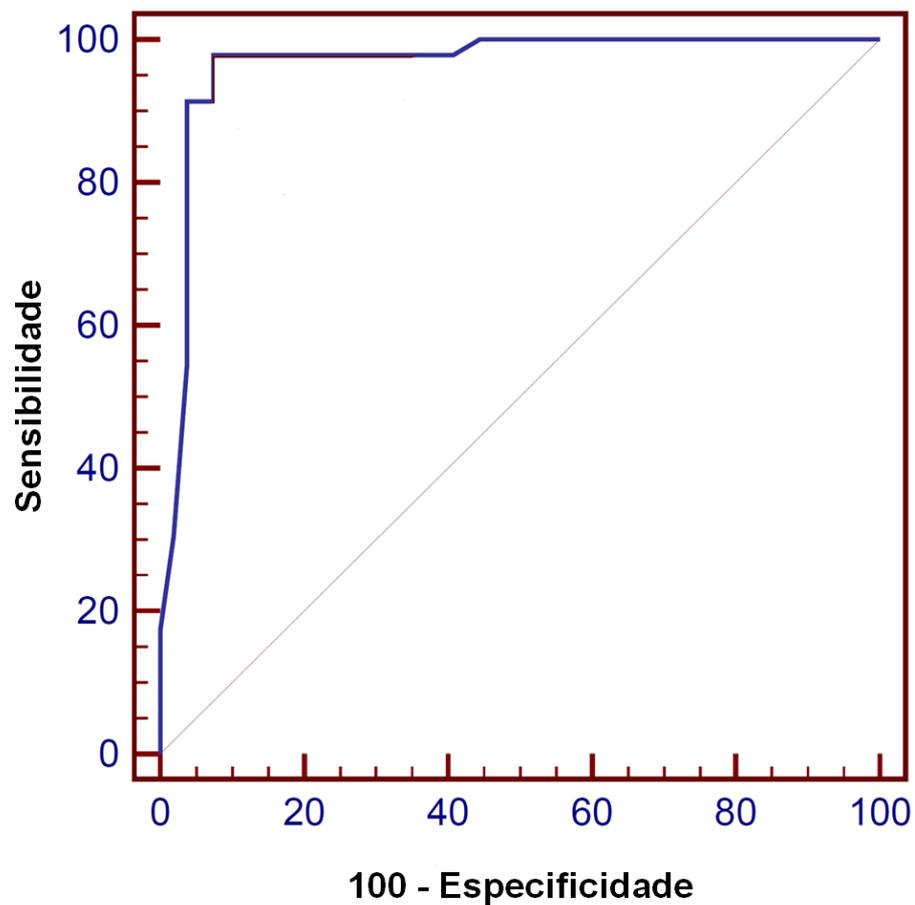


Figura 25 - Curva ROC para o teste diagnóstico baseado no rCBV. A grande área sob a curva (0,964) indica a boa capacidade discriminatória do método.

Tabela 6 - Medidas relativas ao teste diagnóstico das lesões infecciosas baseadas no rCBV.

Medidas	Valor estimado (%)	IC (95%)
Sensibilidade	97,8	88,5 – 99,9
Especificidade	92,6	82,1 – 97,9
VPP	91,8	80,4 – 97,7
VPN	98,0	89,5 – 99,9
Acurácia	95,0	90,7 – 99,3

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; IC: intervalo de confiança.

A Figura 26 destaca os valores individuais do rCBV para os grupos GI e GN em relação ao valor de corte para o diagnóstico de lesão infecciosa e traz em destaque (pontos vermelhos) o único caso infeccioso falso-negativo ($> 1,3$) e os quatro casos neoplásicos falso-positivos ($< 1,3$).

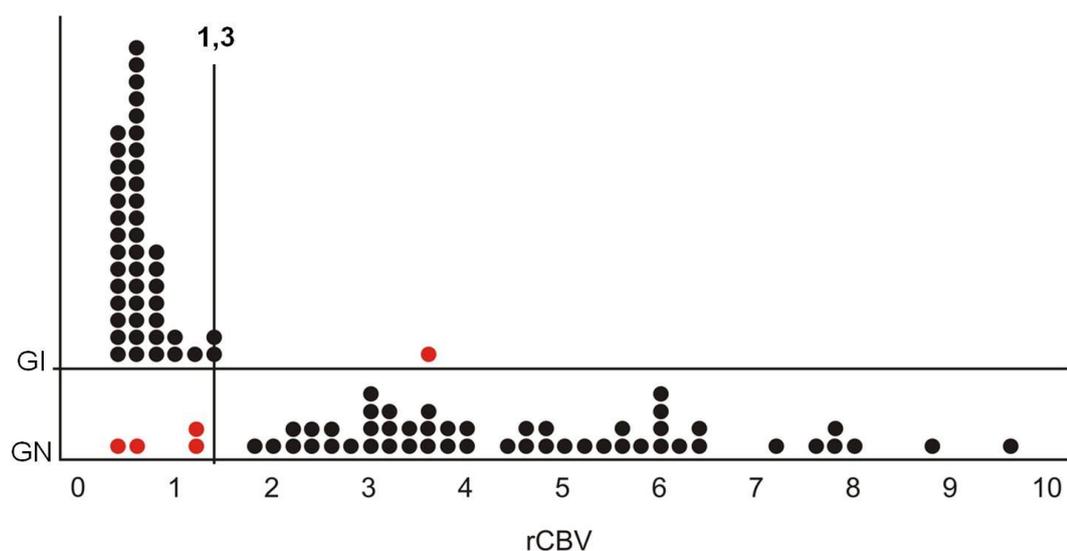


Figura 26 - Nível de corte em relação aos valores individuais do rCBV para os grupos infeccioso (GI) e neoplásico (GN).

Discussão

5. DISCUSSÃO

O estudo de perfusão por RM em nossa série permitiu a diferenciação entre lesões encefálicas infecciosas e neoplásicas. O valor de corte para a discriminação entre essas lesões pôde ser estabelecido quando o rCBV foi igual a 1,3. Nossos resultados mostraram valores menores do rCBV no grupo de lesões infecciosas ($0,63 \pm 0,49$) em comparação aos encontrados no grupo de lesões neoplásicas ($4,28 \pm 2,11$), com diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p < 0,001$). Haris *et al.*,⁽⁵⁹⁾ em um estudo similar, mostraram que os valores do rCBV nas lesões encefálicas infecciosas ($3,66 \pm 0,58$) foram menores que os observados nas neoplasias de alto grau ($5,78 \pm 1,11$) e maiores em relação àqueles encontrados nas neoplasias de baixo grau ($2,52 \pm 0,74$), com diferença estatisticamente significativa entre os três grupos. Hourani *et al.*⁽²²⁾ mostraram que os valores do rCBV nas lesões não neoplásicas ($1,00 \pm 0,39$) foram menores que aqueles observados nas lesões neoplásicas ($4,11 \pm 3,14$) e, segundo os autores desse estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores do rCBV para a discriminação entre lesões não neoplásicas e neoplásicas de baixo grau. Nosso estudo, no entanto, não permitiu essa análise devido ao pequeno número de lesões neoplásicas de baixo grau na composição da nossa amostra.

A variação dos valores do rCBV nas lesões infecciosas pode estar relacionada a diversos fatores, como a agressividade do agente etiológico, o estado imunológico do hospedeiro e o estágio de evolução da infecção,⁽²¹⁾ enquanto que nas lesões não neoplásicas se deve, principalmente, à composição e heterogeneidade da amostra escolhida.⁽²²⁾

Dentre as lesões infecciosas descreve-se que a tuberculose na forma granulomatosa, não invariavelmente, apresenta-se hipervascularizada e, conseqüentemente, com valor elevado do rCBV.⁽⁹³⁾ Segundo Batra e Tripathi,⁽⁹³⁾ tal diversidade do padrão de vascularização dessas lesões sugere uma resposta vascular inflamatória, que por sua vez depende do grau de reação imunológica do hospedeiro. De fato, o caso de tuberculoma encontrado em nossa amostra apresentou valor elevado do rCBV (3,5), em concordância com a literatura,⁽⁹³⁾ tornando este o único caso de lesão infecciosa com valor do rCBV incorretamente classificado como neoplasia (falso-negativo). Os artigos de Haris *et al.*⁽⁵⁹⁾ e de Batra e Tripathi⁽⁹³⁾ mostraram lesões infecciosas com valores maiores do rCBV ($3,66 \pm 0,58$ e $2,50 \pm 1,42$, respectivamente) em relação aos observados em nossa série ($0,63 \pm 0,49$), provavelmente devido ao maior número de tuberculomas na composição da amostra desses estudos.

O criptococoma apresenta características que mimetizam o tuberculoma nas sequências convencionais e avançadas da RM.⁽⁹⁵⁾ Em nosso estudo observamos dois casos de criptococose com valores baixos do rCBV, enquanto que Patro *et al.*⁽⁹⁵⁾ relataram um caso de criptococoma em que a perfusão por RM apresentou valor baixo do rCBV na área central da lesão e um

discreto aumento na sua periferia, com aparência similar ao observado na tuberculose na sua forma granulomatosa.

A toxoplasmose comumente apresenta valor baixo do rCBV.⁽⁹¹⁾ De acordo com Ernst *et al.*⁽⁹¹⁾ essa característica hemodinâmica é devida à vasoconstrição na porção marginal sólida da lesão determinada pelo aumento da pressão intersticial secundária ao edema perilesional e pela redução ou ausência de vascularização no interior da lesão. Comparativamente nosso estudo apresentou valores menores do rCBV nas lesões infecciosas em relação ao estudo de Haris *et al.*,⁽⁵⁹⁾ provavelmente devido à amostra escolhida, pois enquanto o nosso grupo incluiu maior número de pacientes com toxoplasmose o de Haris *et al.*⁽⁵⁹⁾ incluiu maior número de tuberculomas.

Até o presente momento não há estudos publicados sobre o papel da perfusão por RM na avaliação das lesões parenquimatosas encefálicas secundárias à paracoccidiodomicose, porém recentemente realizamos o exame de perfusão por RM em um paciente com a forma granulomatosa dessa lesão que apresentou valor baixo do rCBV. Entretanto, novos estudos envolvendo maior número de casos devem ser realizados para a definição do padrão hemodinâmico dessas lesões.

Em um estudo que incluiu somente lesões não neoplásicas (doenças vasculares, desmielinizantes, induzidas por radiação e quimioterapia, gliose pós-cirúrgica, meningoencefalite, ataxia-telangiectasia com envolvimento intracraniano e lesões estáveis sem confirmação anatomopatológica) os autores sugeriram um valor de corte do rCBV de 1,5 para a diferenciação entre

lesões neoplásicas ($rCBV \geq 1,5$) e não neoplásicas ($rCBV < 1,5$), com sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia de 77,8%, 91,7%, 93,3%, 91,7% e 83,3%, respectivamente.⁽²²⁾ O valor de corte estabelecido por esses autores⁽²²⁾ foi discretamente maior que o sugerido em nosso estudo, o que pode estar relacionado à heterogeneidade do grupo de lesões não neoplásicas, à técnica de perfusão empregada (GRE-EPI), à dose simples do agente de contraste paramagnético utilizado (0,1 mmol/kg) e à não administração da “pré-dose” de contraste para a saturação do interstício.

Haris *et al.*⁽⁵⁹⁾ avaliaram os vários índices derivados da perfusão por RM para a diferenciação entre lesões encefálicas neoplásicas e infecciosas. De acordo com esses autores, a análise do rCBV permitiu predizer o diagnóstico em 73,1% das lesões infecciosas, 84,6% das lesões neoplásicas de alto grau e 72,0% das lesões neoplásicas de baixo grau; no entanto, não descreveram a sensibilidade e a especificidade.⁽⁵⁹⁾

Diversas publicações mostram a relação direta entre os valores do rCBV e a graduação histológica dos gliomas.^(11,12,23,25,29,33,38,65,99) É consenso entre os autores que as lesões neoplásicas de alto grau apresentam valores maiores do rCBV quando comparados às lesões de baixo grau e às lesões não neoplásicas.^(11,12,22,23,25,29,33,36,38,65,91,97,99)

Segundo Haris *et al.*,⁽⁵⁹⁾ os valores elevados do rCBV nas lesões de alto grau podem estar relacionados ao aumento da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), com consequente aumento da angiogênese e da densidade microvascular. Em contrapartida, nas lesões de

baixo grau a expressão do VEGF apresenta-se diminuída e, portanto, com valores reduzidos do rCBV.

Os gliomas de baixo grau comumente apresentam valores baixos do rCBV, entretanto um dos pacientes da nossa amostra com astrocitoma grau II apresentou valor elevado do rCBV (4,5), achado esse descrito previamente por outros autores.^(11,34,75,100) Valores elevados do rCBV nos tumores de baixo grau podem influenciar na sobrevida dos pacientes. De acordo com Lev *et al.*,⁽⁷⁵⁾ os pacientes com diagnóstico de astrocitoma grau II com valores do rCBV < 1,5 apresentaram tempo médio de sobrevida de 91 ± 14 meses e aqueles com rCBV > 1,5 de 24 ± 27 meses. Em outro estudo, Law *et al.*⁽¹⁰¹⁾ avaliaram o tempo médio de progressão ou sobrevida dos pacientes com diagnóstico de astrocitoma grau II baseado nos valores do rCBV e concluíram que aqueles com rCBV < 1,75 (154 ± 14 meses) apresentaram tempo médio de sobrevida maior quando comparados àqueles com rCBV > 1,75 (8 ± 2 meses) e, acrescentaram ainda, que esses últimos compõem um subgrupo de gliomas com maior propensão a transformação anaplásica.

Os oligodendrogliomas apresentam valores elevados do rCBV,⁽⁷⁶⁾ conforme observado em nosso estudo, o que pode ser explicado pelas características histológicas desses tumores, pois os oligodendrogliomas apresentam uma densa rede capilar e, conseqüentemente, valores elevados do rCBV.^(75,76)

O linfoma cerebral primário e secundário, conforme descrito por Sugahara *et al.*,⁽⁸⁵⁾ apresentam valores reduzidos do rCBV, sendo essa

característica confirmada em nosso estudo. Sugahara *et al.*⁽⁸⁵⁾ já haviam descrito esse comportamento hemodinâmico dos linfomas cerebrais, os quais apresentam a tendência em mostrar valores baixos do rCBV. Outros autores mostraram que o valor do rCBV nos linfomas é maior que aquele observado na toxoplasmose e menor que o encontrado na neoplasia glial de alto grau.^(21,91)

A diferenciação entre lesões gliais de alto grau e metástases somente pode ser feita mediante a análise da região perilesional, onde valores do rCBV apresentam-se elevados nas lesões gliais de alto grau e reduzidos nas lesões secundárias.⁽⁸⁸⁾ Segundo Law *et al.*⁽⁸⁸⁾ isso pode ser explicado pelo fato de o edema perilesional nas metástases representar apenas edema vasogênico, não existindo evidência histológica de tumor além da margem com realce pelo contraste. Por outro lado, nas lesões neoplásicas primárias a região perilesional apresenta a associação de edema vasogênico e células tumorais infiltrando os espaços perivasculares.⁽⁸⁸⁾ Os valores do rCBV das lesões secundárias, em nosso estudo, foram baseados somente na análise das áreas sólidas das lesões e não da região peritumoral. Dessa forma, nossos resultados mostraram que os valores do rCBV das lesões neoplásicas primárias ($4,37 \pm 2,10$) e secundárias ($4,07 \pm 2,20$) não apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p = 0,676$).

Apesar dos avanços das sequências e protocolos de RM, permitindo a aquisição de imagens de alta resolução para a avaliação anatômica e morfológica dos gliomas, a graduação histológica baseada somente em dados de sequências convencionais não é confiável, com sensibilidade variando de

55,1% a 83,3%.^(11,12,20) Kondziolka *et al.*⁽⁷⁾ já haviam demonstrado uma taxa de falso-positivo igual a 50,0% na avaliação de gliomas supratentoriais.

De acordo com os resultados obtidos em nosso estudo pudemos confirmar que a perfusão por RM apresenta-se como uma técnica adjuvante às sequências convencionais, corroborando a diferenciação entre as lesões encefálicas parenquimatosas. A exceção deve ser feita em relação às neoplasias de baixo grau, as quais apresentaram sobreposição dos valores do rCBV com aqueles encontrados nas lesões infecciosas. A realização de estudos futuros com maior correlação clínica e anatomopatológica poderá reforçar as observações em relação aos valores do rCBV e a estimativa das alterações da microvascularização nas lesões encefálicas focais.

5.1. Perspectivas Atuais e Futuras

A evolução da radiologia nas últimas décadas está intimamente associada ao desenvolvimento de sofisticados *softwares* que possibilitaram desde a representação digital das imagens com recursos de reconstrução tridimensional até a introdução de novas tecnologias capazes de analisar compostos e moléculas que permitiram produzir uma nova visão sobre os fenômenos fisiopatológicos.

Os aparelhos de RM com maior campo magnético (3T), recentemente incorporados à prática clínica, deverão proporcionar uma melhor

resolução com maior relação sinal-ruído em menor tempo de exame, além de possivelmente aumentar a sensibilidade e a especificidade dos métodos de perfusão cerebral.⁽¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾

O desenvolvimento e aprimoramento de métodos avançados, como a técnica *arterial spin labeling* (ASL), que recorre à manipulação da magnetização das moléculas de água presentes no sangue para obter um marcador endógeno do fluxo sanguíneo, é uma ferramenta recentemente desenvolvida ainda utilizada em poucos centros diagnósticos. A produção de imagens de perfusão por RM com a técnica ASL não é invasiva, seu agente de contraste é difusível, tem maior resolução temporal, reprodutibilidade e capacidade de mensuração, ao contrário das técnicas que utilizam o agente de contraste exógeno. Outra grande vantagem é que a ASL pode ser repetida múltiplas vezes sem risco de fibrose sistêmica nefrogênica, particularmente em pacientes com insuficiência renal. As limitações dessa técnica decorrem, principalmente, da baixa relação sinal-ruído, acentuada sensibilidade a artefatos de movimentação e longo tempo para a aquisição das imagens, as quais têm sido constante motivação para a pesquisa e desenvolvimento de diversos recursos na tentativa de aperfeiçoar e, conseqüentemente, ampliar a sua aplicabilidade clínica.⁽¹⁰⁵⁻¹¹⁴⁾

A análise de novos parâmetros hemodinâmicos relacionados à permeabilidade endotelial tem apresentado informações importantes acerca da integridade e morfologia da BHE. Diversos estudos mostram efetiva correlação entre a medida estimada da permeabilidade microvascular e achados

histológicos por meio de valores do coeficiente de transferência (k^{trans}), o qual representa o grau de permeabilidade endotelial.^(29,32,115-120) De acordo com Haris *et al.*,⁽⁵⁹⁾ a quantificação de parâmetros fisiológicos tais como o k^{trans} e o v_e , este último representando o extravasamento do agente de contraste paramagnético para o espaço extravascular devido à quebra da BHE, mostrou-se altamente confiável para a diferenciação entre lesões encefálicas infecciosas e neoplásicas.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

1. A perfusão por RM com análise dos valores do rCBV permitiu a diferenciação entre lesões encefálicas infecciosas e neoplásicas de alto grau.
2. O valor de corte do rCBV estabelecido nesse estudo para a diferenciação entre lesões encefálicas infecciosas e neoplásicas foi 1,3.
3. Valores do rCBV $\leq 1,3$ permitiram o diagnóstico de lesões encefálicas infecciosas com sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia iguais a 97,8%, 92,6%, 91,8%, 98,0% e 95,0%, respectivamente.

Referências Bibliográficas

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bloch F, Hansen WW, Packard M. The nuclear induction experiment. *Phys Rev* 1946;70:474-85.
2. Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev* 1946;69:37-8.
3. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 1973;242:190-1.
4. Mansfield P, Grannell PK. NMR "diffraction" in solids? *J Phys C* 1973;6:422-6.
5. Geva T. Magnetic resonance imaging: historical perspective. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:573-80.
6. Brant-Zawadzki M, Badami J, Mills CM, Norman D, Newton TH. Primary intracranial tumor imaging: comparison of magnetic resonance and CT. *Radiology* 1984;150:435-40.
7. Kondziolka D, Lunsford LD, Martinez AJ. Unreliability of contemporary neurodiagnostic imaging in evaluating suspected adult supratentorial (low-grade) astrocytoma. *J Neurosurg* 1993;79:33-6.

8. Dean BL, Drayer BP, Bird CR, Flom RA, Hodak JA, Coons SW, *et al.* Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology* 1990;174:411-5.
9. Watanabe M, Tanaka R, Takeda N. Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. *Neuroradiology* 1992;34:463-9.
10. Wu WC, Chen CY, Chung HW, Juan CJ, Hsueh CJ, Gao HW. Discrepant MR spectroscopic and perfusion imaging results in a case of malignant transformation of cerebral glioma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:1775-8.
11. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, *et al.* Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1989-98.
12. Knopp EA, Cha S, Johnson G, Mazumdar A, Golfinos JG, Zagzag D, *et al.* Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology* 1999;211:791-8.
13. Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA. How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. *Neurology* 2002;59:947-9.

14. Maia AC, Malheiros SM, Rocha AJ, Stávale JN, Guimarães IF, Borges LR, *et al.* Stereotactic biopsy guidance in adults with supratentorial nonenhancing gliomas: role of perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 2004;101:970-6.
15. Barker FG 2nd, Chang SM, Huhn SL, Davis RL, Gutin PH, McDermott MW *et al.* Age and the risk of anaplasia in magnetic resonance-nonenhancing supratentorial cerebral tumors. *Cancer* 1997;80:936-41.
16. Mihara F, Numaguchi Y, Rothman M, Kristt D, Fiandaca M, Swallow L. Non-enhancing supratentorial malignant astrocytomas: MR features and possible mechanisms. *Radiat Med* 1995;13:11-7.
17. Ginsberg LE, Fuller GN, Hashmi M, Leeds NE, Schomer DF. The significance of lack of MR contrast enhancement of supratentorial brain tumors in adults: histopathological evaluation of a series. *SurgNeurol* 1998;49:436-40.
18. Chamberlain MC, Murovic JA, Levin VA. Absence of contrast enhancement on CT brain scans of patients with supratentorial malignant gliomas. *Neurology* 1988;38:1371-4.
19. McDonald DR. Low-grade gliomas, mixed gliomas, and oligodendrogliomas. *Semin Oncol.* 1994;21:236-48.

20. Debnam JM, Ketonen L, Hamberg LM, Hunter GJ. Current techniques used for the radiologic assessment of intracranial neoplasms. *Arch Patol Lab Med* 2007;131:252-60.
21. Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology* 2002; 223:11-29.
22. Hourani R, Brant LJ, Rizk T, Weingart JD, Barker PB, Horska A. Can proton MR spectroscopic and perfusion imaging differentiate between neoplastic and nonneoplastic brain lesions in adults? *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29:366-72.
23. Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I, Ergin N, Uysal S, Atahan S. High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. *Clin Radiol* 2005;60:493-502.
24. Calli C, Kitis O, Yuntun N, Yurtseven T, Islekel S, Akalin T. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol* 2006;58:394-403.
25. Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiographics* 2006;26:S173-89.

26. Pivawer G, Law M, Zagzag D. Perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging in differentiating necrotizing cerebritis from glioblastoma multiforme. *Magn Reson Imaging* 2007;25:238-43.
27. Omuro AM, Leite CC, Mokhtari K, Delattre JY. Pitfalls in the diagnosis of brain tumours. *Lancet Neurol* 2006;5:937-48.
28. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbély K, Dillon WP, Eastwood JD, *et al.* Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J Neuroradiol* 2005;32:294-314.
29. Law M, Yang S, Babb JS, Knopp EA, Golfinos JG, Zagzag D, *et al.* Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:746-55.
30. Calamante F. Perfusion MRI using dynamic-susceptibility contrast MRI: quantification issues in patient studies. *Top Magn Reson Imaging* 2010;21:75-85.
31. Rollin N, Guyotat J, Streichenberger N, Honnorat J, Tran Minh VA, Cotton F. Clinical relevance of diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in assessing intraaxial brain tumors. *Neuroradiology* 2006;48:150-9.

32. Law M, Young R, Babb J, Rad M, Sasaki T, Zagzag D, *et al.* Comparing perfusion metrics obtained from a single compartment versus pharmacokinetic modeling methods using dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:1975-82.
33. Schmainda KM, Rand SD, Joseph AM, Lund R, Ward BD, Pathak AP, *et al.* Characterization of a first-pass gradient-echo spin-echo method to predict brain tumor grade and angiogenesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1524-32.
34. Cho SK, Na DG, Ryoo JW, Roh HG, Moon CH, Byun HS, *et al.* Perfusion MR imaging: clinical utility for the differential diagnosis of various brain tumors. *Korean J Radiol* 2002;3:171-9.
35. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Farzaliyev A, Tayfun C, Ucoz T, Somuncu I. Assessment of diagnostic accuracy of perfusion MR imaging in primary and metastatic solitary malignant brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2187-99.
36. Erdogan C, Hakyemez B, Yildirim N, Parlak M. Brain abscess and cystic brain tumor: discrimination with dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted MRI. *J Comput Assist Tomogr* 2005; 29:663-7.

37. Rowley HA, Roberts TPL. Clinical perspectives in perfusion: neuroradiologic applications. *Top Magn Reson Imaging* 2004;15:28-40.
38. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Hirai T, Okuda T, *et al.* Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1479-86.
39. Lefournier V, Peoc'h M, Usson Y, Bosson JL, Grand S, Pasquier B, *et al.* Magnetic resonance cerebral blood volume maps. Comparison with histologic findings in different types of brain lesions. *J Neuroradiol* 2003;30:3-9.
40. Rosen BR, Belliveau JW, Aronen HJ, Kennedy D, Buchbinder BR, Fischman A, *et al.* Susceptibility contrast imaging of cerebral blood volume: human experience. *Magn Reson Med* 1991;22:293-9.
41. Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *Oncologist* 2004;9:528-37.
42. Keston P, Murray AD, Jackson A. Cerebral perfusion imaging using contrast-enhanced MRI. *Clin Radiol* 2003;58:505-13.
43. Petrella JR, Provenzale JM. MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:207-19.

44. Danchaivijitr N, Waldman AD, Tozer DJ, Benton CE, Brasil Caseiras G, Tofts PS, *et al.* Low-grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? *Radiology* 2008;247:170-8.
45. Le Bas JF, Grand S, Krainik A, Lefournier V, Tropres I, Rémy C. Perfusion MR imaging in brain tumors. *J Radiol* 2006;87:807-21.
46. Wu O, Ostergaard L, Sorensen AG. Technical aspects of perfusion-weighted imaging. *Neuroimag Clin N Am* 2005;15:623-37.
47. Bruening R, Kwong KK, Vevea MJ, Hochberg FH, Cher L, Harsh GR 4th, *et al.* Echo-planar MR determination of relative cerebral blood volume in human brain tumors: T1 versus T2 weighting. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:831-40.
48. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ushio Y, Takahashi M. Perfusion-sensitive MR imaging of gliomas: comparison between gradient-echo and spin-echo echo-planar imaging techniques. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1306-15.
49. Wong JC, Provenzale JM, Petrella JR. Perfusion MR imaging of brain neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1147-57.
50. Aronen HJ, Perkiö J. Dynamic susceptibility contrast MRI of gliomas. *Neuroimaging Clin N Am* 2002;12:501-23.

51. Lev MH, Rosen BR. Clinical applications of intracranial perfusion MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 1999;9:309-31.
52. Boxerman JL, Schmainda KM, Weisskoff RM. Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:859-67.
53. Benner T, Heiland S, Erb G, Forsting M, Sartor K. Accuracy of gamma-variate fits to concentration-time curves from dynamic susceptibility-contrast enhanced MRI: influence of time resolution, maximal signal drop and signal-to-noise. *Magn Reson Imaging* 1997;15:307-17.
54. Sorensen AG, Reimer P. Cerebral MR perfusion imaging: principles and current applications. New York: Thieme Medical Publishers, 2000:57-126.
55. Wetzel SG, Cha S, Johnson G, Lee P, Law M, Kasow DL, *et al.* Relative cerebral blood volume measurements in intracranial mass lesions: interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology* 2002;224:797-803.
56. Rofsky NM, Sherry AD, Lenkinski RE. Nephrogenic systemic fibrosis: a chemical perspective. *Radiology* 2008;247:608-12.
57. Broome DR. Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: a summary of the medical literature reporting. *Eur J Radiol* 2008;66:230-4.

58. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, *et al.* Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007;243:148-57.
59. Haris M, Gupta RK, Singh A, Husain N, Husain M, Pandey CM, *et al.* Differentiation of infective from neoplastic brain lesions by dynamic contrast-enhanced MRI. *Neuroradiology* 2008;50:531-40.
60. Jackson A, Kassner A, Annesley-Williams D, Reid H, Zhu XP, Li KL. Abnormalities in the recirculation phase of contrast agent bolus passage in cerebral gliomas: comparison with relative blood volume and tumor grade. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:7-14.
61. Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:610-22.
62. Provenzale JM, Mukundan S, Barboriak DP. Diffusion-weighted and perfusion MR imaging for brain tumor characterization and assessment of treatment response. *Radiology* 2006;239:632-49.
63. Maeda M, Itoh S, Kimura H, Iwasaki T, Hayashi N, Yamamoto K, *et al.* Tumor vascularity in the brain: evaluation with dynamic susceptibility-contrast MR imaging. *Radiology* 1993;189:233-8.
64. Grier JT, Batchelor T. Low-grade gliomas in adults. *Oncologist* 2006;11:681-93.

65. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, Kitajima M, Shigematsu Y, Liang L, *et al.* Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2002;44:656-66.
66. Altman DA, Atkinson DS, Brat DJ. Best cases from the AFIP: glioblastoma multiforme. *Radiographics* 2007;27:883-8.
67. Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, Rees JH, Schroeder JW. Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *Radiographics* 2007;27: 525-51.
68. Al-Okaili RN, Krejza J, Woo JH, Wolf RL, O'Rourke DM, Judy KD, *et al.* Intraaxial brain masses: MR imaging-based diagnostic strategy - initial experience. *Radiology* 2007;243:539-50.
69. Cha S, Lupo JM, Chen MH, Lamborn KR, McDermott MW, Berger MS, *et al.* Differentiation of glioblastoma multiforme and single brain metastasis by peak height and percentage of signal intensity recovery derived from dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1078-84.
70. Preul C, Kuhn B, Lang EW, Mehdorn HM, Heller M, Link J. Differentiation of cerebral tumors using multi-section echo planar MR perfusion imaging. *Eur J Radiol* 2003;48:244-51.

71. Shin JH, Lee HK, Kwun BD, Kim JS, Kang W, Choi CG, *et al.* Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:783-9.
72. Fayed-Miguel N, Morales-Ramos H, Modrego-Pardo PJ. Magnetic resonance imaging with spectroscopy, perfusion and cerebral diffusion in the diagnosis of brain tumours. *Rev Neurol* 2006;42:735-42.
73. Catalaa I, Henry R, Dillon WP, Graves EE, Mcknight TR, Lu Y, *et al.* Perfusion, diffusion and spectroscopy values in newly diagnosed cerebral gliomas. *NMR Biomed* 2006;19:463-75.
74. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: Oligodendroglioma and its variants: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2005;25:1669-88.
75. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, Rasheed AA, Barest GD, Harsh GR 4th, *et al.* Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:214-21.

76. Cha S, Tihan T, Crawford F, Fischbein NJ, Chang S, Bollen A, *et al.* Differentiation of low-grade oligodendrogliomas from low-grade astrocytomas by using quantitative blood-volume measurements derived from dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:266-73.
77. Koeller KK, Smirniotopoulos JG, Jones RV. Primary central nervous system lymphoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1997;17:1497-526.
78. Slone HW, Blake JJ, Shah R, Guttikonda S, Bourekas EC. CT and MRI findings of intracranial lymphoma. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1679-85.
79. Jellinger KA, Paulus W. Primary central nervous system lymphomas-an update. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992;119:7-27.
80. Erdag N, Bhorade RM, Alberico RA, Yousuf N, Patel MR. Primary lymphoma of the central nervous system: typical and atypical CT and MR imaging appearances. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:1319-26.
81. Jack CR Jr, O'Neill BP, Banks PM, Reese DF. Central nervous system lymphoma: histologic types and CT appearance. *Radiology* 1988;167:211-5.

82. Johnson BA, Fram EK, Johnson PC, Jacobowitz R. The variable MR appearance of primary lymphoma of the central nervous system: comparison with histopathologic features. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:563-72.
83. Weber MA, Zoubaa S, Schlieter M, Jüttler E, Huttner HB, Geletneky K, *et al.* Diagnostic performance of spectroscopic and perfusion MRI for distinction of brain tumors. *Neurology* 2006;66:1899-906.
84. Hartmann M, Heiland S, Harting I, Tronnier VM, Sommer C, Ludwig R, *et al.* Distinguishing of primary cerebral lymphoma from high-grade glioma with perfusion-weighted magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 2003;338:119-22.
85. Sugahara T, Korogi Y, Shigematsu Y, Hirai T, Ikushima I, Liang L, *et al.* Perfusion-sensitive MRI of cerebral lymphomas: a preliminary report. *J Comput Assist Tomogr* 1999;23:232-7.
86. Eichler AF, Loeffler JS. Multidisciplinary management of brain metastases. *Oncologist* 2007;12:884-98.
87. Fan G, Sun B, Wu Z, Guo Q, Guo Y. In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in the differentiation of high-grade gliomas and solitary metastases. *Clin Radiol* 2004;59:77-85.

88. Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW. High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology* 2002;222:715-21.
89. Hakyemez B, Erdogan C, Gokalp G, Dusak A, Parlak M. Solitary metastases and high-grade gliomas: radiological differentiation by morphometric analysis and perfusion-weighted MRI. *Clin Radiol* 2010;65:15-20.
90. Strugar J, Rothbart D, Harrington W, Criscuolo GR. Vascular permeability factor in brain metastases: correlation with vasogenic brain edema and tumor angiogenesis. *J Neurosurg* 1994;81:560-6.
91. Ernst TM, Chang L, Witt MD, Aronow HA, Cornford ME, Walot I, *et al.* Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS: perfusion MR imaging experience in 13 patients. *Radiology* 1998;208:663-9.
92. Amaral LL, Ferreira RM, Rocha AJ, Ferreira NP. Neurocysticercosis: evaluation with advanced magnetic resonance techniques and atypical forms. *Top Magn Reson Imaging* 2005;16:127-44.
93. Batra A, Tripathi RP. Perfusion magnetic resonance imaging in intracerebral parenchymal tuberculosis: preliminary findings. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:882-8.

94. Ferreira NP, Otta GM, Amaral LL, Rocha AJ. Imaging aspects of pyogenic infections of the central nervous system. *Top Magn Reson Imaging* 2005;16:145-54.
95. Patro SN, Kesavadas C, Thomas B, Kapilamoorthy TR, Gupta AK. Uncommon presentation of intracranial cryptococcal infection mimicking tuberculous infection in two immunocompetent patients. *Singapore Med J* 2009;50:133-7.
96. Chan JH, Tsui EY, Chau LF, Chow KY, Chan MS, Yuen MK, *et al.* Discrimination of an infected brain tumor from a cerebral abscess by combined MR perfusion and diffusion imaging. *Comput Med Imaging Graph* 2002;26:19-23.
97. Holmes TM, Petrella JR, Provenzale JM. Distinction between cerebral abscesses and high-grade neoplasms by dynamic susceptibility contrast perfusion MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1247-52.
98. Le Bihan D, Douek P, Argyropoulou M, Turner R, Patronas N, Fulham M. Diffusion and perfusion magnetic resonance imaging in brain tumors. *Top Magn Reson Imaging* 1993;5:25-31.
99. Aronen HJ, Gazit IE, Louis DN, Buchbinder BR, Pardo FS, Weisskoff RM, *et al.* Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology* 1994;191:41-51.

100. Lee SJ, Kim JH, Kim YM, Lee GK, Lee EJ, Park IS, *et al.* Perfusion MR imaging in gliomas: comparison with histologic tumor grade. *Korean J Radiol* 2001;2:1-7.
101. Law M, Oh S, Babb JS, Wang E, Inglese M, Zagzag D, *et al.* Low-grade gliomas: dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging - prediction of patient clinical response. *Radiology* 2006;238:658-67.
102. Lee SK. Diffusion tensor and perfusion imaging of brain tumors in high-field MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2012;22:123-34.
103. Prabhakaran V, Nair VA, Austin BP, La C, Gallagher TA, Wu Y, *et al.* Current status and future perspectives of magnetic resonance high-field imaging: a summary. *Neuroimaging Clin N Am* 2012;22:373-97.
104. Di Constanzo A, Pollice S, Trojsi F, Giannatempo GM, Popolizio T, Canalis L, *et al.* Role of perfusion-weighted imaging at 3 Tesla in the assessment of malignancy of cerebral gliomas. *Radiol Med* 2008;113:134-43.
105. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbély K, Dillon WP, Eastwood JD, *et al.* Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *J Neuroradiol* 2005;32:294-314.

-
106. Bammer R, Skare S, Newbould R, Liu C, Thijs V, Ropele S, *et al.* Foundations of advanced magnetic resonance imaging. *NeuroRx* 2005;2:167-96.
 107. Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, Tan H, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 1: technique and artifacts. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:1228-34.
 108. Liu TT, Brown GG. Measurement of cerebral perfusion with arterial spin labeling: Part 1. Methods. *J IntNeuropsychol Soc* 2007;13:517-25.
 109. Brown GG, Clark C, Liu TT. Measurement of cerebral perfusion with arterial spin labeling: Part 2. Applications. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13:526-38.
 110. Jahng GH, Song E, Zhu XP, Matson GB, Weiner MW, Schuff N. Human brain: reliability and reproducibility of pulsed arterial spin-labeling perfusion MR imaging. *Radiology* 2005;234:909-16.
 111. Wu WC, St Lawrence KS, Licht DJ, Wang DJ. Quantification issues in arterial spin labeling perfusion magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging* 2010;21:65-73.
 112. Warmuth C, Gunther M, Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2003;228:523-32.

113. Wang Z, Fernández-Seara M, Alsop DC, Liu WC, Flax JF, Benasich AA, *et al.* Assessment of functional development in normal infant brain using arterial spin labeled perfusion MRI. *Neuroimage* 2008;39:973-8.
114. Van Laar PJ, van der Grond J, Hendrikse J. Brain perfusion territory imaging: methods and clinical applications of selective arterial spin-labeling MR imaging. *Radiology* 2008;246:354-64.
115. Cha S, Yang L, Johnson G, Lai A, Chen MH, Tihan T, *et al.* Comparison of microvascular permeability measurements, K trans, determined with conventional steady-state T1 weighted and first-pass T2*-weighted MR imaging methods in gliomas and meningiomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:409-17.
116. Patankar TF, Haroon HA, Mills SJ, Balériaux D, Buckley DL, Parker GJ, *et al.* Is volume transfer coefficient (K(trans)) related to histologic grade in human gliomas? *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2455-65.
117. Provenzale JM, Wang GR, Brenner T, Petrella JR, Sorensen AG. Comparison of permeability in high-grade and low-grade brain tumors using dynamic susceptibility contrast MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:711-6.

118. Roberts HC, Roberts TP, Ley S, Dillon WP, Brasch RC. Quantitative estimation of microvascular permeability in human brain tumors: correlation of dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging with histopathologic grading. *Acad Radiol* 2002;9:151-5.
119. Fayed-Miguel N, Castillo-Blandino J, Medrano-Lin J. Perfusion by magnetic resonance imaging: its physical foundations and clinical application. *Rev Neurol* 2010;50:23-32.
120. Shiroishi MS, Habibi M, Rajderkar D, Yurko C, Go JL, Lerner A, *et al.* Perfusion and permeability MR imaging of gliomas. *Technol Cancer Res Treat* 2011;10:59-71.

Apêndices

APÊNDICES

Artigo Publicado 1

“Perfusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of focal neoplastic and infectious brain lesions”.

Autores: Floriano VH; Ferraz-Filho JRL; Spotti AR; Tognola WA.

Periódico: Revista Brasileira de Neurologia

Artigo Publicado 2

“The role of dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging in differentiating between infectious and neoplastic focal brain lesions: results from a cohort of 100 consecutive patients”.

Autores: Floriano VH; Torres US; Spotti AR; Ferraz-Filho JRL; Tognola WA.

Periódico: PLOS ONE

Artigo Publicado 1

“Perfusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of focal neoplastic and infectious brain lesions”.

Autores: Floriano VH; Ferraz-Filho JRL; Spotti AR; Tognola WA.

Periódico: Revista Brasileira de Neurologia

Artigo Publicado 2

“The role of dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging in differentiating between infectious and neoplastic focal brain lesions: results from a cohort of 100 consecutive patients”.

Autores: Floriano VH; Torres US; Spotti AR; Ferraz-Filho JRL; Tognola WA.

Periódico: PLOS ONE

Anexos

A. Comitê de Ética em Pesquisa:



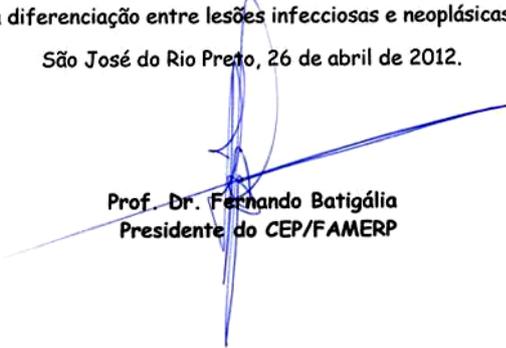
FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94
(Reconhecida pelo Decreto Federal n.º 74.179 de 14/06/74)

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto está ciente da mudança do título referente ao protocolo CEP n.º 4909/2006 sob a responsabilidade de Valdeci Hélio Floriano com o título "Estudo de perfusão por ressonância magnética em pacientes com lesões encefálicas tumorais e inflamatórias" para "Análise paramétrica da microvascularização encefálica com perfusão por ressonância magnética na diferenciação entre lesões infecciosas e neoplásicas".

São José do Rio Preto, 26 de abril de 2012.



Prof. Dr. Fernando Batigália
Presidente do CEP/FAMERP

C. Fonte Consultada:

- NORMAS PARA APRESENTAÇÃO DE DISSERTAÇÕES E TESES. Comissão de Elaboração de Normas do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto. Edição 2010.