

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Victor Sanzone

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA AVALIAÇÃO DE GLIOMAS

São Paulo

2019

Victor Sanzone

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA AVALIAÇÃO DE GLIOMAS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Biomedicina do
Centro Universitário São Camilo, orientado
pela Profa. Dra Cristiane Regina Ruiz, como
requisito parcial para obtenção do título em
Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Innocente Radrizzani

Sanzone, Victor

Ressonância magnética na avaliação de Gliomas / Victor Sanzone. --
São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019.
44 p.

Orientação de Cristiane Regina Ruiz.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro
Universitário São Camilo, 2019.

1. Glioma 2. Imagem por ressonância magnética 3. Neoplasias do
sistema nervoso central I. Ruiz, Cristiane Regina II. Centro Universitário
São Camilo III. Título

CDD: 616.07548

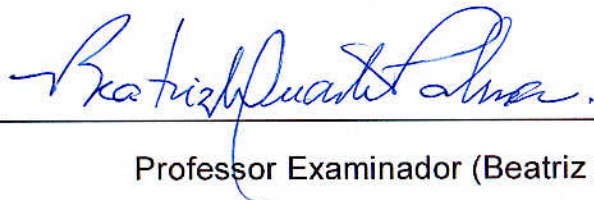
Victor Sanzone

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA AVALIAÇÃO DE GLIOMAS

São Paulo, 21 de maio de 2019



Professor Orientador (Cristiane Ruiz)



Professor Examinador (Beatriz Xylaras)

Professor Examinador (Juliana Ruiz Fernandes)

SANZONE, Victor Sanzone. **Ressonância magnética na avaliação de gliomas.** 2019. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

A RM é hoje um método diagnóstico muito bem estabelecido na prática clínica e está em constante evolução desde seu surgimento. Sua alta capacidade de diferenciar tecidos, avaliar biomarcadores específicos e proporcionar imagens com boa resolução espacial facilitam a extensão do espectro de aplicação desse método, sendo muito utilizado para o diagnóstico de neoplasias. Como toda neoplasia, tumores primários do SNC, como o glioma, surgem a partir de um colapso na regulação da reprodução celular em que as células da glia se multiplicam descontroladamente e dão origem ao tumor. Segundo o INCA, os gliomas representam de 40% a 60% de todas as neoplasias primárias de SNC, com maior prevalência na fase adulta, acometendo mais o sexo masculino. O padrão ouro para o diagnóstico de gliomas é a análise histopatológica feita a partir de uma biópsia, porém a RM é indispensável para localizar o tumor, diferenciar o tecido tumoral dos tecidos adjacentes, bem como auxiliar a ressecção do tumor, além de proporcionar um prognóstico com relação ao tratamento a ser realizado. Ainda, com o desenvolvimento de novas técnicas dentro da RM, ficou mais evidente a importância desse método diagnóstico em escala mundial, uma vez que possui uma sensibilidade e especificidade consideravelmente altas em relação a outros métodos diagnósticos por imagem, como o raio-x e a tomografia, por exemplo. Podemos concluir que a RM convencional auxilia no diagnóstico de gliomas, mas pode apresentar com uma maior frequência falsos positivos ou falsos negativos quando se busca saber a gradação do glioma em questão. Com isso, a análise histopatológica após biópsia da massa tumoral ou o uso de técnicas avançadas de RM, tais como a espectroscopia, análise de textura e coeficiente de difusão aparente apresentam uma maior precisão e especificidade para o diagnóstico correto da neoplasia.

Palavras-chave: Glioma. Imagem por ressonância magnética. Neoplasias do sistema nervoso central.

SANZONE, Victor Sanzone. **Ressonância magnética na avaliação de gliomas**. 2019. 46 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2019.

MRI is a well-established diagnostic method in clinical practice and has been in constant evolution since its emergence. It is high capable to differentiate tissues, to evaluate specific biomarkers and to provide images with good spatial resolution facilitates the extension of the application of this method, being very used for cancer diagnosis. Like all neoplasms, primary CNS tumours, such as glioma, occur from a collapse of cell cycle regulation in which the glial cells multiply wildly and give rise to the tumour. According to INCA, gliomas represent 40% to 60% of all primary CNS tumours, with a higher prevalence in adulthood, affecting more males. The gold standard technique for the diagnosis of gliomas is the histopathological analysis after a biopsy is done, but the MRI is substantial to locate the tumor, to distinguish the tumour tissue from the close tissues, as well as to help the resection of the tumour, also providing a prognosis regarding to the treatment to be performed. Besides, with the development of new techniques within MRI, the importance of this diagnostic method, worldwide speaking, became more apparent, since it has a quite high sensitivity and specificity compared to other diagnostic imaging methods, such as x-ray and tomography, for example. We can conclude that conventional MRI helps in the diagnosis of gliomas but may present with more frequency false positives or false negatives when searching for the gradation of the present glioma. Thus, histopathological analysis after biopsy of the tumour mass or the use of advanced MRI techniques, such as spectroscopy, texture analysis and apparent diffusion coefficient bring up a greater precision and specificity for the correct glioma diagnosis.

Keywords: Glioma. Magnetic resonance imaging. Tumours of the central nervous system.

Lista de figuras

Figura 1 - Neurônio	13
Figura 2 - Células gliais.....	15
Figura 3 - Anatomia da vascularização cerebral.....	19
Figura 4 - Círculo arterial do cérebro	20
Figura 5 - Anatomia vascular cerebral (veias)	21
Figura 6 - Incidência de neoplasia malignas do SNC em homens no Brasil	23
Figura 7 - Incidência de neoplasias malignas do SNC em mulheres no Brasil	24
Figura 8 - Instrumentação e sistema de máquina de RM.....	26
Figura 9 - Spins nucleares, estados energéticos e movimento de precessão	27
Figura 10 - Vetor de Magnetização antes e depois da aplicação do pulso de RF	28
Figura 11 - Recuperação T1	29
Figura 12 - Decaimento em T2	30
Figura 13 - Sequência Spin Eco	31
Figura 14 - GBM evidenciado pelo RM	36
Figura 15 - Gliomas de baixo grau até gliomas de alto grau evidenciados pela RM	37

Lista de siglas

ACI	Artéria Carótida Interna
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
Bo	Campo Magnético
CD133	<i>Cluster Differentiation 133</i>
CDA	Coeficiente de Difusão Aparente
CNTF	Fator de Crescimento do Neutrófico Ciliar
CTC	Células-tronco Cancerosas
CTN	Células-tronco Neuronais
EGF	Fator de Crescimento Epidérmico
FGF-2	Fator de Crescimento de Fibroblastos-2
FLAIR	<i>Fluid- attenuated inversion recovery</i>
FSE	<i>Fast spin eco</i>
GAG	Glioma de alto grau
GBG	Glioma de baixo grau
GBM	Glioblastoma Multiforme
Gd	Gadolíneo
GE	Gradiente eco
GFAP	<i>Fibrillary acidic protein</i>
INCA	Instituto Nacional do Câncer
Mo	Vetor de Magnetização
NT-3	Neurotrofina-3
OMS	Organização Mundial da Saúde
RF	Radiofrequência

RI	Recuperação de Inversão
RM	Ressonância Magnética
SE	<i>Spin eco</i>
SI	Sistema Imune
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia Computadorizada
TE	Tempo de Eco
TGF	Fator de Transformação do Crescimento
TI	Tempo de Inversão
TN	Tecido Nervoso
TR	Tempo de Repetição
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
ZSG	Zona Subgranular
ZSV	Zona Subventricular

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	11
3 METODOLOGIA	12
4 DESENVOLVIMENTO	13
4.1 Aspectos histológicos dos gliomas	13
4.2 Aspectos fisiopatológicos dos gliomas	17
4.3 Aspectos epidemiológicos	21
4.4 Ressonância magnética	24
4.5 O equipamento	25
4.6 Ressonância magnética no estudo de gliomas	33
4.7 Protocolos mais utilizados	35
5 DISCUSSÃO	38
6 CONCLUSÃO	40
REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, a imagem por ressonância magnética (RM) é hoje um método de diagnóstico estabelecido na prática clínica e em crescente desenvolvimento. Dada a alta capacidade de diferenciar tecidos, seu espectro de aplicações se estende a todas as partes do corpo humano e explora aspectos anatômicos e funcionais (MAZZOLA, 2009).

A RM é, em suma, o resultado da interação forte do campo magnético produzido pelo equipamento com os prótons de hidrogênio do tecido humano, possibilitando o envio de um pulso de radiofrequência e, após esse processo, é realizada a coleta da radiofrequência modificada por meio de uma bobina ou antena receptora. Este sinal é coletado e convertido numa imagem ou numa informação (MAZZOLA, 2009). Hoje em dia, usa-se a RM para uma série de avaliações e diagnósticos no sistema nervoso. (MAZZOLA, 2009)

No caso dos gliomas, neoplasias primárias do Sistema Nervoso Central (SNC), são classificados histologicamente de acordo com o tipo, diferenciação, vascularização e presença ou ausência de necrose. Dessa forma, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou esses diferentes tipos de gliomas do grau I ao grau IV, sendo o primeiro uma forma mais branda da doença e o segundo uma forma mais agressiva. Porém, a avaliação histológica não é suficiente para o desenvolvimento de uma estratégia terapêutica, visto que ela está sujeita a erros aos olhos de quem analisa as lâminas e não fornece a localização e nem o tamanho do tumor, informações importantíssimas para a tomada de decisão como submeter o paciente a uma cirurgia para ressecar a área de neoplasia, ou iniciar a quimioterapia ou radioterapia. Esse papel vindo sendo exercitado pela RM de uma forma muito eficaz ao longo dos anos.

2 OBJETIVO

Analisar a contribuição da RM no diagnóstico de gliomas no que diz respeito à eficácia do método e sua acurácia.

3 METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed, Google Acadêmico e no portal eletrônico *Scientific Eletronic Library On-Line* (SciELO), sem contar a retirada de livros da Biblioteca Pe. Inocente Radrizzani utilizando-se das palavras chave: Imagem por Ressonância Magnética (*Magnetic Resonance Imaging*), *Neurogenesis and Gliogenesis*, tumor do SNC, gliomas de alto grau e diagnóstico de tumores primários do SNC.

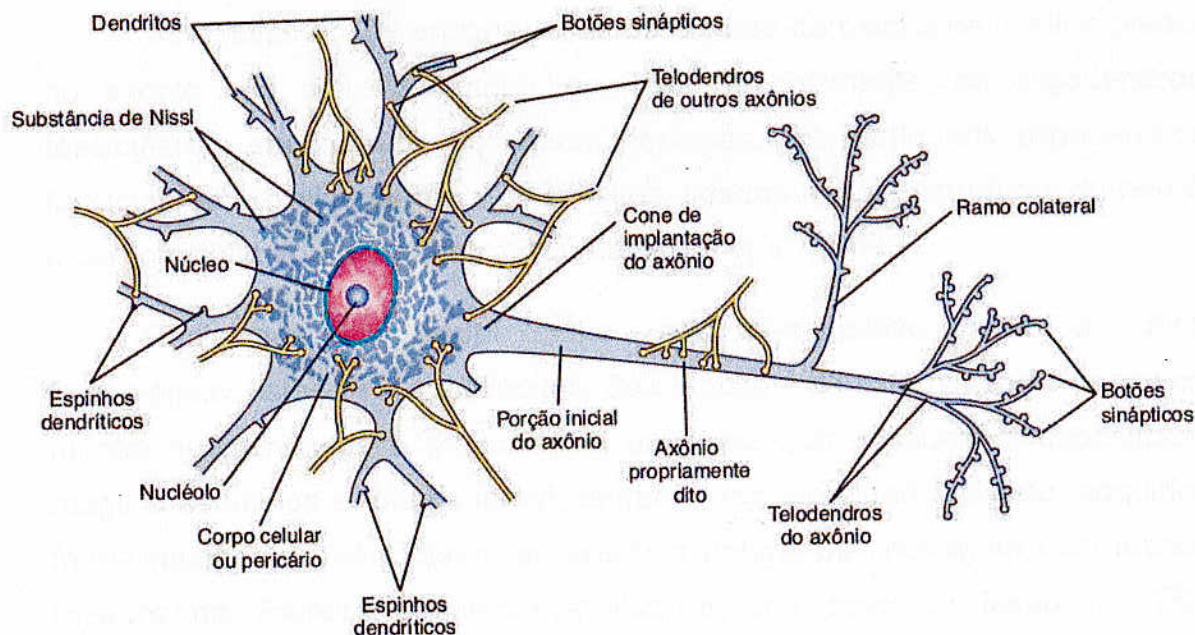
O levantamento bibliográfico incluiu artigos da língua inglesa, portuguesa e espanhola a partir do ano de 2010 até 2018.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Aspectos histológicos dos gliomas

A nível celular, o tecido nervoso (TN) é de alta complexidade e possui uma rica variedade de células de significativa importância. Essencialmente, existem dois tipos celulares que são os neurônios e a neurógliia ou células glia ou células da glia. Os neurônios são responsáveis pela função fundamental de transmissão de sinais nervosos (receber, processar e enviar), altamente excitáveis e são compostos por três regiões nomeadas de corpo celular, dendritos e axônios (fig.1) (MACHADO; HAERTEL, 2014; SIEGELBAUM et al, 2000).

Figura 1 - Neurônio



Fonte: (ABRAHAMSOHN, 2016)

A neurógliia abrange células responsáveis pelas funções de sustentação, isolamento, revestimento, defesa e modulação da atividade neuronal. As células que compreendem as células gliais são: astrócitos, oligodendrócitos,

microgliócitos e as células endoteliais (fig.2), estas com uma maior disposição epitelial (SIEGELBAUM et al, 2000).

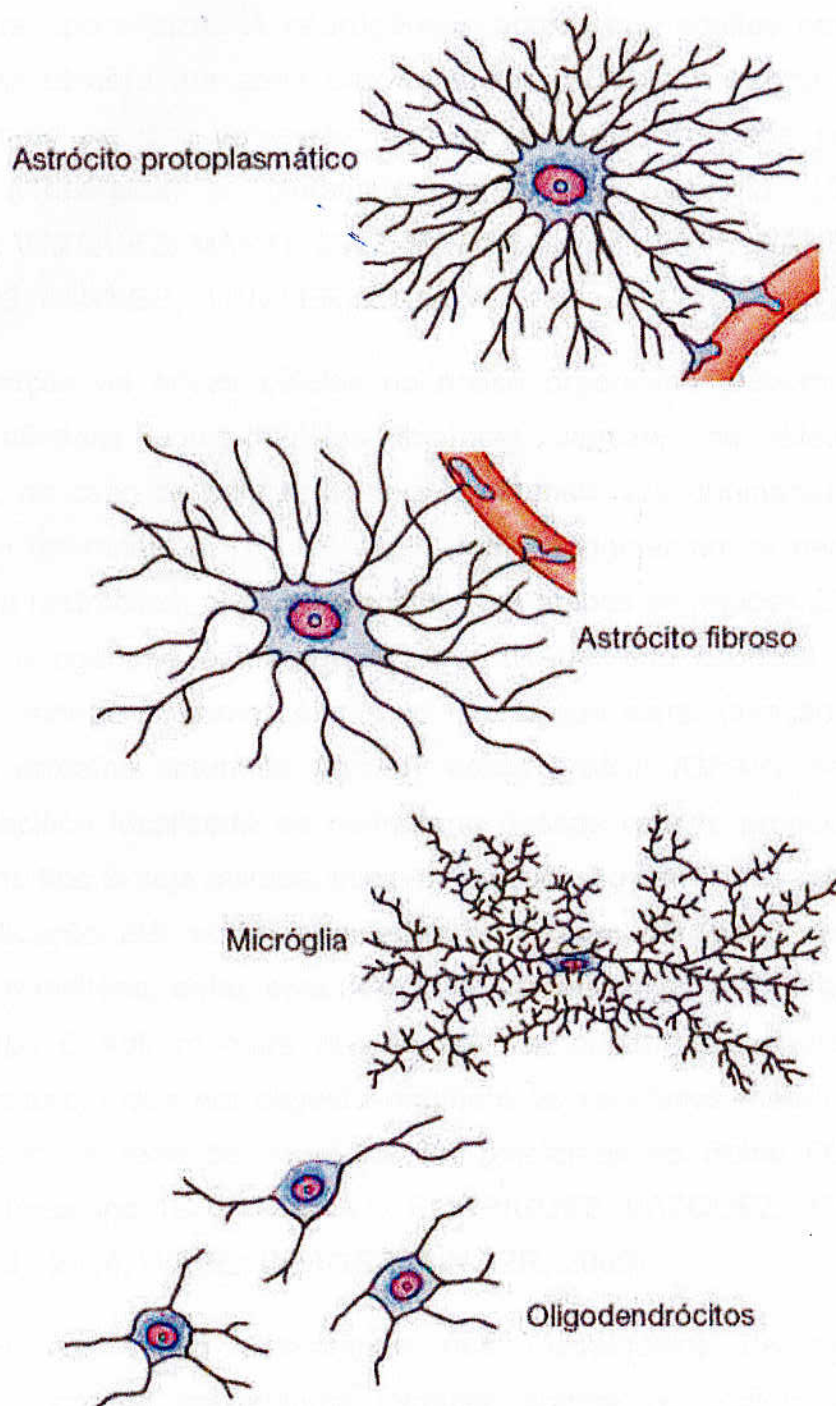
Os astrócitos possuem esse nome devido à sua forma ser semelhante a uma estrela e, do ponto de vista funcional, são encarregados de uma série de funções tais como: regeneração de áreas lesionadas (aumentam localmente a mitose dos astrócitos ativados), recaptação de neurotransmissores (alguns podem ser tóxicos para o neurônio) e controle da concentração de potássio no meio extracelular. São considerados o sítio principal de armazenamento de glicogênio do SNC e também passam a realizar a fagocitose em caso de degeneração axônica. É importante citar também os dois tipos de astrócitos existentes, conhecidos como astrócitos protoplasmáticos, encontrados na substância cinzenta, e astrócitos fibrosos, encontrados na substância branca do cérebro. Além disso, ambos os tipos de astrócitos possuem extensões chamadas de pés vasculares, as quais sustentam-se em capilares sanguíneos (SIEGELBAUM et al, 2000).

As células do TN encarregadas da síntese da bainha de mielina presentes no axônio são os oligodendrócitos, mais precisamente, os oligodendrócitos fasciculares, encontrados nas fibras nervosas. Há, junto aos oligodendrócitos fasciculares, os oligodendrócitos satélites, ligados a duas estruturas do neurônio, o corpo celular e os dendritos (SIEGELBAUM et al, 2000).

Realizando um papel muito mais participativo, junto ao Sistema Imunológico, estão os microgliócitos. Sua função é de extrema semelhança com a função de monócitos e macrófagos, uma vez que possuem a capacidade de reagir a estímulos e, dessa forma, entrarem em um estado ativado, adquirindo a forma ameboide. Além disso, apresentam antígenos, interagem com leucócitos (quebra da Barreira Hematoencefálica) e, em caso de lesão no TN, os microgliócitos realizam atividade migratória e de proliferação, tendo um papel fundamental na imunidade do SNC (MACHADO; HAERTEL, 2014).

As células endoteliais são denominadas dessa forma devido à sua origem embrionária do neuroepitélio e revestem algumas estruturas do SNC como a parede dos aquedutos e ventrículos cerebrais e o canal central da medula espinhal (SIEGELBAUM et al, 2000).

Figura 2 - Células gliais



Fonte: (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017)

A formação de novos neurônios durante a vida adulta é uma habilidade que, até não muito tempo atrás, era considerada algo que mamíferos em geral eram incapazes de realizar. Essa ideia foi desconstruída pelo neurocientista

Joseph Altman e seus companheiros quando provaram o contrário do que o dogma de sua época dizia. A neurogênese ocorre nos adultos em dois sítios localizados no cérebro, na zona subventricular (ZSV) e na zona subgranular (ZSG) localizado no giro denteado, nos quais serão formados neurônios de sinalização gabaérgica e glutamatérgica, respectivamente (CAPDEVILA; RODRIGUEZ VAZQUEZ; MARTI, 2017; BATISTA et al., 2014; WARE, BERGER, BINDER, 2003; WINNER, WINKLER, 2015).

A formação de novas células no nosso organismo provém de células-tronco, classificadas como células imaturas capazes de diferenciação e renovação e, no caso de células do tecido nervoso, são originadas a partir de células-tronco neuronais (CTN), as quais podem originar novos neurônios e/ou células da glia (astrócitos, oligodendrócitos). Em ambas as regiões ZSV e ZSG, o processo de neogênese é iniciado a partir de um tipo especial de astrócito imaturo mais conhecido como células do tipo B que sofre ativação quando um ligante, uma proteína chamada *fibrillary acidic protein* (GFAP), se liga a um receptor específico localizado na membrana dessas células progenitoras. Uma vez a célula do tipo B seja ativada, inicia-se o processo de divisão com uma baixa taxa de duplicação até serem originadas as células do tipo C ou células de amplificação transitória, estas com uma taxa de duplicação mais alta. Feito isso, células do tipo C sofrem outra divisão até dar origem aos neuroblastos (ou neurônios imaturos) que em seguida originam os neurônios maduros, os quais serão integrados à rede de neurônios pré-existentes no Bulbo Olfatório e na região do hipocampo (CAPDEVILA, RODRIGUEZ VAZQUEZ, MARTI, 2017; BATISTA et al., 2014; WARE; BERGER; BINGER, 2003).

Quando há algum descontrole nos mecanismos de regulação da neurogênese, ocorrido por alguma mutação sofrida no código genético das células neuronais progenitoras ou das CTN, temos a tumorigênese de alguns tipos de neoplasias cerebrais, incluindo o tipo que representa o maior desafio em termos terapêuticos, o Glioblastoma Multiforme (GBM) (CAPDEVILA; RODRIGUEZ VAZQUEZ; MARTI, 2017; BATISTA et al., 2014; WARE; BERGER; BINDER, 2003).

As células-tronco neurais produzidas fisiologicamente, isto é, após embriogênese, são as mais suscetíveis à mutações devido a sua maior expectativa de vida e a suas divisões frequentes, possuindo um maior potencial tumorigênico. A partir dessas CTN mutadas originam-se as células-tronco cancerosas (CTC), encontradas em menor quantidade em termos de população na massa tumoral. Ainda assim, essa pequena população é a responsável pelo início da formação do tumor e também pela sua recorrência, enquanto que o resto da população celular não representa um potencial de formação de tumor. Além disso, as CTC e a presença de alguns marcadores tumorais encontrados em diversos estudos realizados são classificados como os encarregados de atribuir características de resistência a esses tipos de câncer (CAPDEVILA; RODRIGUEZ VAZQUEZ; MARTI, 2017; BATISTA et al., 2014; WARE; BERGER; BINDER, 2003).

4.2 Aspectos fisiopatológicos dos gliomas

A regulação destas etapas de divisão e duplicação são atribuídas a fatores neurotróficos incumbidos de influenciar e/ou induzir a proliferação, sobrevivência e difusão tumoral, sendo os mais relevantes o *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) e a Neurotrofina-3 (NT-3). Outros fatores neurotróficos apresentaram importantes papéis na resistência e perpetuação do tumor, sendo eles: fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF-2), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de transformação do crescimento (TGF), fator de crescimento do neutrófilo ciliar (CNTF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

Estudos comprovam que a presença do marcador *cluster differentiation* 133 (CD133) em células gliais cancerosas confere capacidade de auto renovação, migração, proliferação e recidiva. Além disso, outros marcadores encontrados em GBM (ex: CD44, CD15 e integrina A6) conferem diferentes fenótipos e clones celulares com diferentes potenciais neoplásicos, atribuindo uma alta heterogeneidade celular a esse tipo de glioma, potencializando sua capacidade migratória, manutenção tumoral, perpetuação e, além do mais, aumentam sua resistência à quimioterapia e à radioterapia (CAPDEVILA;

RODRIGUEZ VAZQUEZ; MARTI, 2017; BATISTA et al., 2014; WARE; BERGER; BINDER, 2003).

O tumor, uma vez formado, é reconhecido como um corpo estranho pelo nosso organismo e, dessa forma, sofre a ação do Sistema Imune (SI). Porém, o tumor desenvolve uma capacidade autônoma e apresenta mecanismos de defesa para escapar do SI de formas variadas, como já citado anteriormente (DEVITA JR; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015).

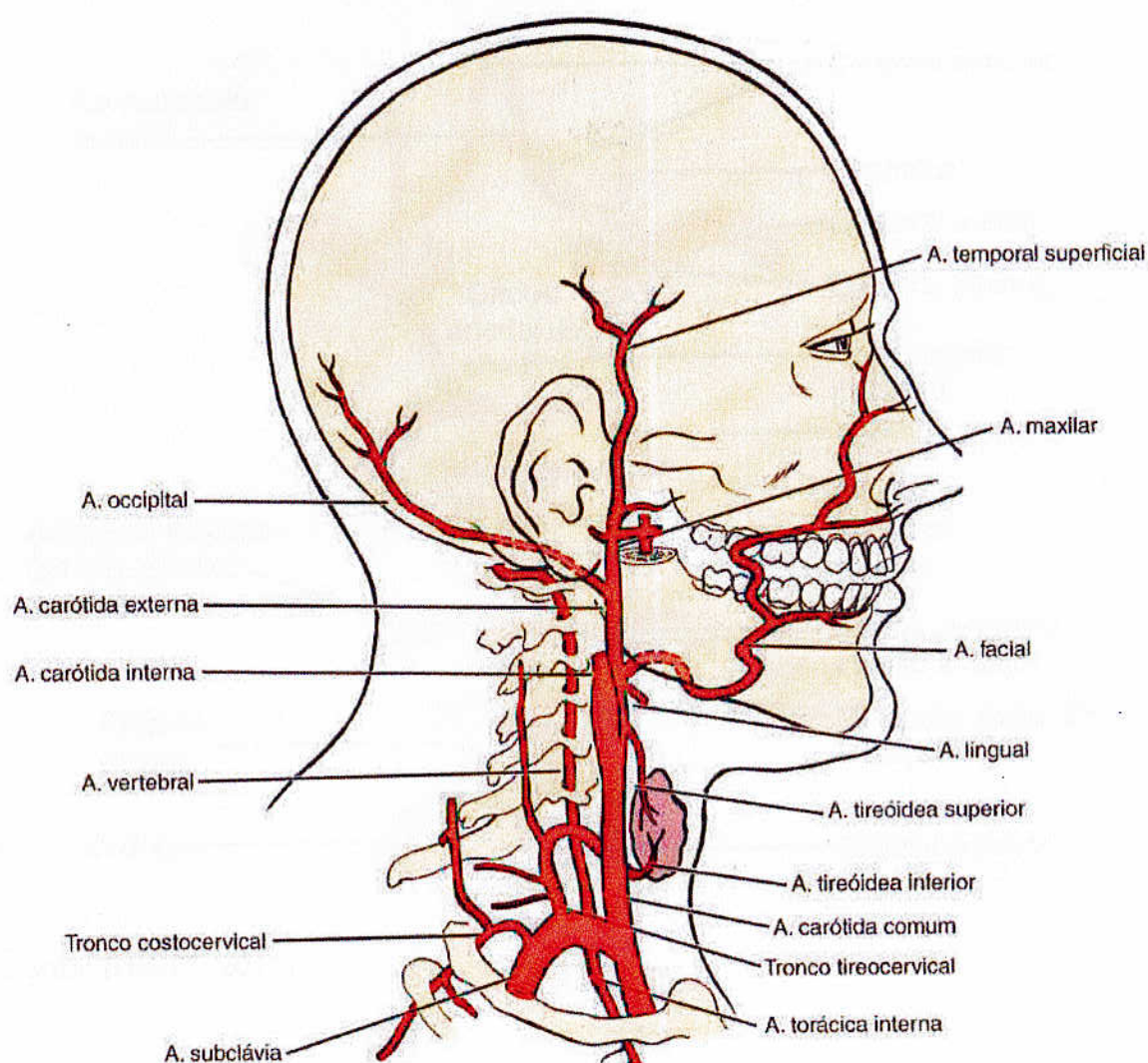
Ele é capaz de manter uma sinalização proliferativa constante, bem como consegue impedir a ação de células dendríticas e outras células do SI, escapando principalmente de supressores de crescimento. Sua característica de crescimento desgovernado se deve muito à capacidade de desativar o mecanismo de apoptose que toda célula normal possui intrinsecamente. Ainda, eles podem desenvolver a capacidade de sintetizar seus próprios receptores para fatores de crescimento, criando uma independência dos fatores de crescimento fornecidos pelo meio externo ao tumor (DEVITA JR; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015).

Além disso, a rica vascularização do encéfalo e sua hemodinâmica facilita a propagação da neoplasia, pois cobre a demanda de aporte sanguíneo e consequentemente, a demanda de nutrientes e oxigênio que o tumor necessita. Portanto, a ciência da anatomia vascular cerebral é extremamente significativa para a compreensão de distúrbios cerebrovasculares. Em neoplasias intracranianas podemos ter um aumento do tecido cerebral e angiogênese, o que pode prejudicar as funções locais dos lobos adjacentes (DEVITA JR; LAWRENCE; ROSENBERG, 2015).

O encéfalo ganha seu suprimento sanguíneo de quatro troncos arteriais (fig.3) : duas carótidas internas, ramificações da carótida comum (a ramificação ocorre mais ou menos na 4ª vértebra da coluna cervical) e duas artérias vertebrais; as quais, por sua vez, são oriundas da artéria subclávia direita (a.vertebral direita) e da artéria subclávia esquerda (a.vertebral esquerda). Por ser uma artéria de comprimento relativamente longo, a artéria carótida interna (ACI) é dividida em quatro segmentos, nos quais o primeiro se localiza no pescoço e é chamado de parte cervical; o segundo atravessa a parte petrosa do

osso temporal e, portanto, é chamado de parte petrosa; o terceiro segmento se estende transversalmente ao seio cavernoso, sendo denominado de parte cavernosa; e, por último, a parte cerebral, localizada desde a saída do seio cavernoso até sua ramificação, a artéria cerebral. Na parte interna da cabeça, a ACI ramifica-se em artéria oftálmica, coriídea anterior, cerebral anterior, cerebral média e comunicante posterior (AFIFI; BERGMAN, 2008; SOBATTA; PAULSEN; WASCHKE, 2012).

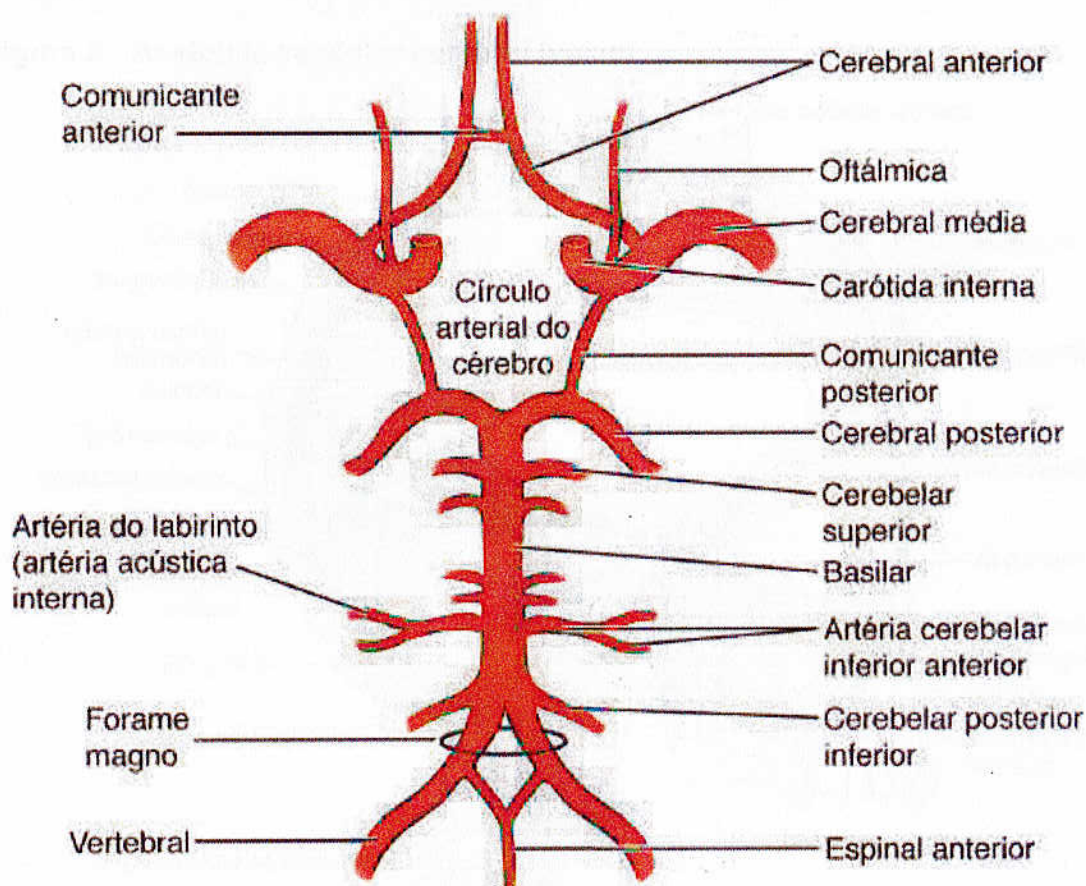
Figura 3 - Anatomia da vascularização cerebral



Fonte: (HIATT, 2011)

Interiormente, o cérebro humano constitui um significativo canal anastomótico, conhecido como Círculo Arterial do Cérebro (fig.4), que forma um círculo arterial composto pela ACI, artéria cerebral posterior, artéria cerebral média, artéria cerebral anterior e artéria comunicante anterior e posterior. Dessa forma, quando algum tipo de obstrução ocorre em alguma dessas artérias, as outras artérias são capazes de fornecer o suprimento sanguíneo para a área afetada pela oclusão, evitando, na maioria das vezes, acidentes vasculares isquêmicos (AFIFI; BERGMAN, 2008; SOBATTA; PAULSEN; WASCHKE, 2012).

Figura 4 - Círculo arterial do cérebro



Fonte: (HIATT, 2011)

O sistema venoso cerebral (fig.5) é orquestrado principalmente pelas veias cerebrais que são extensamente interconectadas por numerosas anastomoses, o que contribuiu para uma maior drenagem do sangue. Essas veias cerebrais drenam o sangue para os seios durais e depois para a veia jugular interna. Há

aumento significativo desse tipo de tumor em países já desenvolvidos sendo que o glioma representa 30% dos casos de câncer do SNC. O glioma trata-se de neoplasias do conjunto de células que formam as células da glia ou neurógia, como citado anteriormente. Nesse grupo, englobam-se os astrocitomas, xantoastrocitoma pleomórfico, subependimoma, tumores ependimários e do plexo coriódio, oligodendrogliomas, tumor pineal e glioneural, ependimomas, GBM, espongiblastoma, astroblastoma e gliomatose cerebral. São mais comuns em adolescentes e adultos, com predominância do sexo masculino em relação ao sexo feminino e os sintomas ocasionados por esses tipos de câncer variam muito de acordo com a região em que surgem, sua classificação, a idade do paciente e em termos de internalização (DEVITA et al., 2015; MENDES; ONGARATTI; PEREIRA-LIMA, 2014; RODRIGUES et al, 2014).

No Brasil, segundo o instituto nacional do câncer (INCA), representam 40% a 60% de todos os tumores primários do SNC, com uma maior prevalência na fase adulta. Nota-se, nesse tipo de tumor, uma resistência à radiação e à quimioterapia além de, na maioria dos casos, não serem cirurgicamente ressecáveis, classificando esse tipo de câncer como praticamente incurável. Já nos EUA, a estatística é diferente; de forma que esse tumor representa 24% dos tumores cerebrais em adultos, representando uma incidência de 17.000 novos casos anualmente, com preponderância no sexo masculino (55%) e é o segundo tipo mais comum de câncer dentre a população americana. Seu grau de benignidade e malignidade variam de acordo com a análise histológica e tem relação direta com a expectativa de vida do paciente. Por exemplo, os gliomas de grau I (Astrocitoma policístico) são considerados menos agressivos, com crescimento lento e cirurgicamente ressecáveis (maioria dos casos), significando um menor risco de vida para o paciente ao passo que os GBMs (grau IV) são de crescimento rápido, invasivos às áreas adjacentes e altamente vascularizados. Isso inviabiliza o processo de ressecamento do tumor e, quando ressecados, as chances de recidiva são extremamente altas. A expectativa de vida de um paciente com glioma de grau I e grau IV são de 10 anos e 1 ano e meio, respectivamente (BRASIL, 2018; BARAJAS, 2014; DE WEILLE, 2014; MCNEILL, 2016).

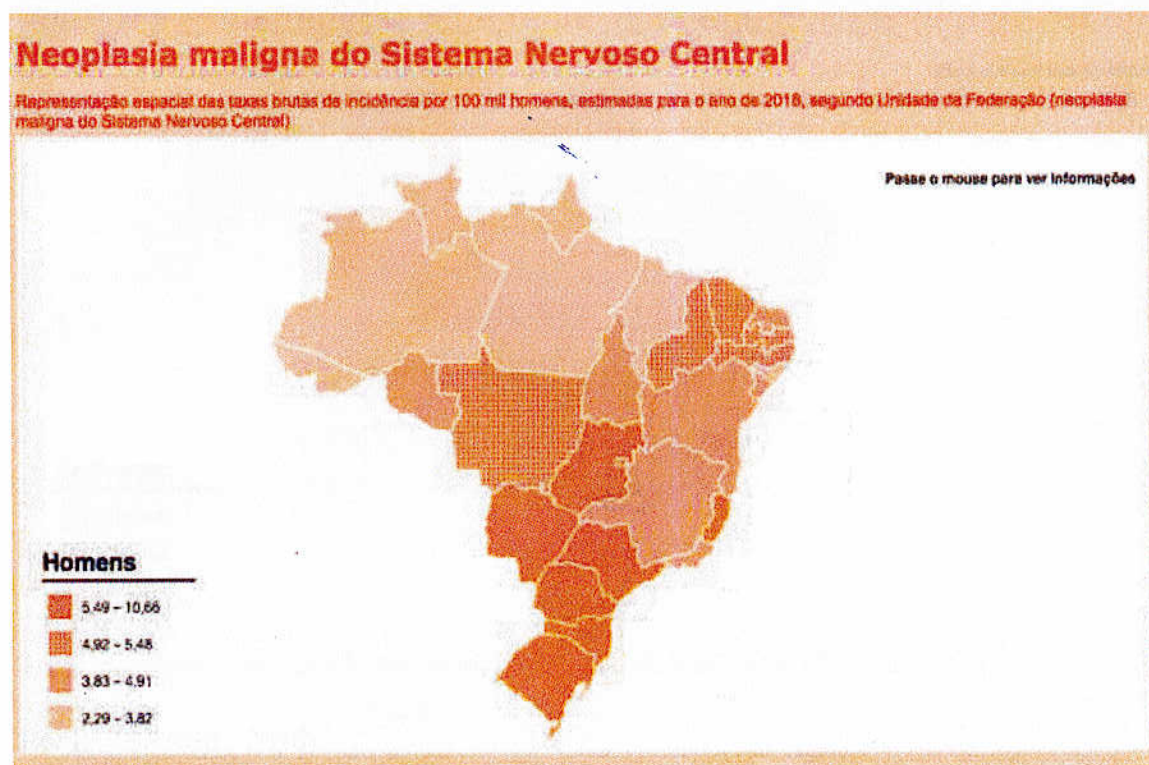
Figura 6 - Incidência de neoplasia malignas do SNC em homens no Brasil



Fonte: (BRASIL, 2018)

No estado de São Paulo, estima-se que a incidência de neoplasias malignas do SNC seja de 5,66 para cada 100 mil homens. O estado com maior incidência é o estado do Rio Grande do Sul, no qual a cada 100 mil homens, 10,66 apresentaram a doença (fig.6) (BRASIL, 2018).

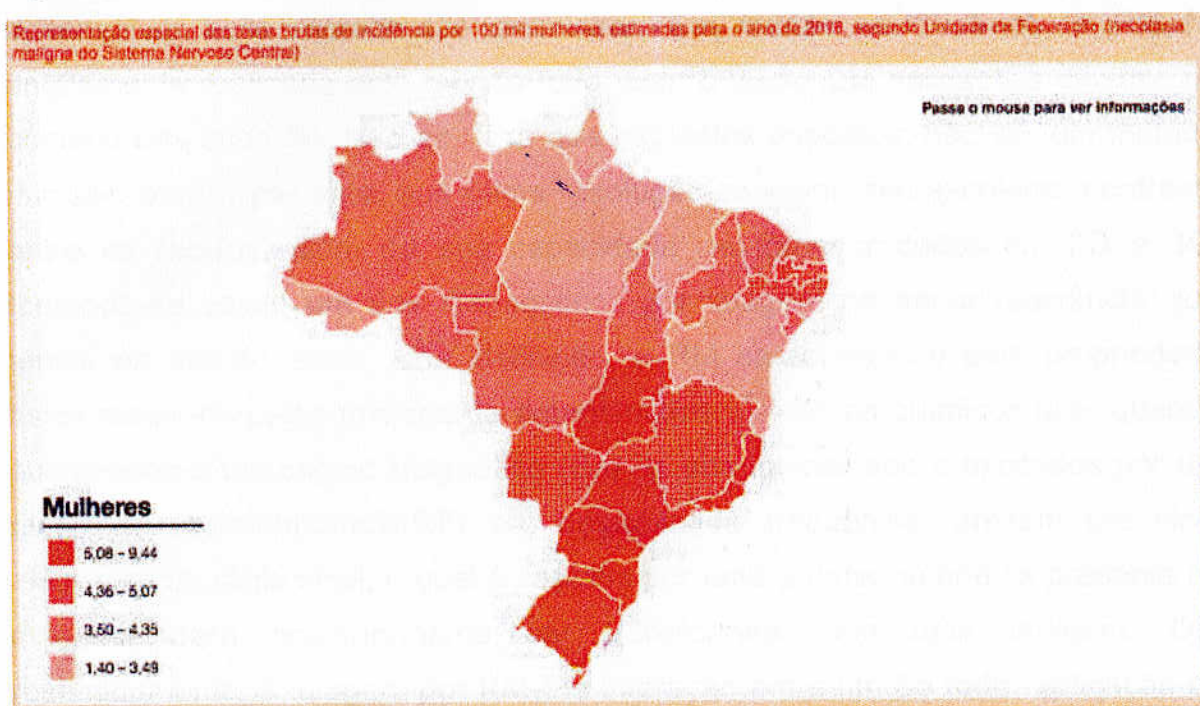
Figura 6 - Incidência de neoplasia malignas do SNC em homens no Brasil



Fonte: (BRASIL, 2018)

No estado de São Paulo, estima-se que a incidência de neoplasias malignas do SNC seja de 5,66 para cada 100 mil homens. O estado com maior incidência é o estado do Rio Grande do Sul, no qual a cada 100 mil homens, 10,66 apresentaram a doença (fig.6) (BRASIL, 2018).

Figura 7 - Incidência de neoplasias malignas do SNC em mulheres no Brasil



Fonte: (BRASIL, 2018)

Já para as mulheres, estima-se que a incidência no ano de 2018 seja de 5,72 para cada 100 mil. E a prevalência da maior incidência permanece no Estado do Rio Grande do Sul, no qual a cada 100 mulheres, 9,44 apresentarão a doença (fig.7) (BRASIL, 2018).

4.4 Ressonância magnética

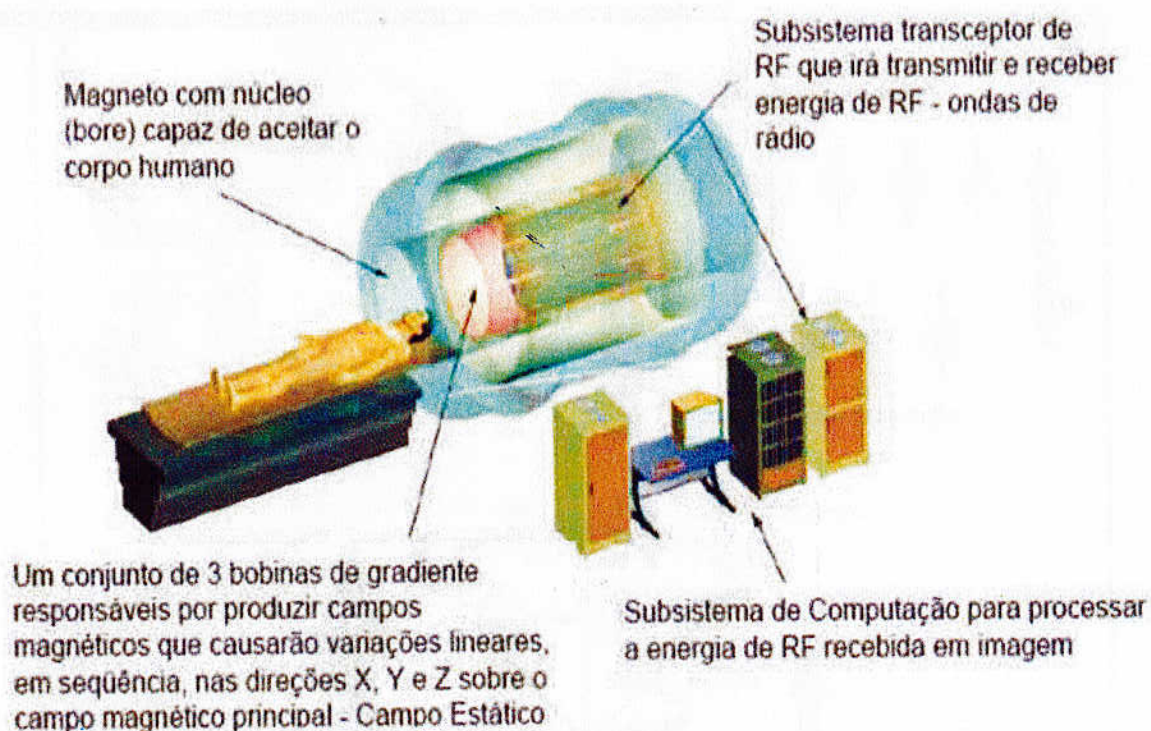
A história desse método diagnóstico tem seu início em 1946 quando Edward Purcell e Felix Bloch descreveram, pela primeira vez, métodos de medição precisa do magnetismo nuclear – e, futuramente, dividiram o prêmio Nobel por tamanha descoberta – que serviram como base para o desenvolvimento da RM e outros estudos. Foi então que, em meados da década de 70, Paul Lauterbur e Peter Mansfield divulgam a primeira imagem feita pela

máquina de RM de um animal vivo. A partir desse dado momento, cientistas no mundo todo começam a pesquisar novas tecnologias e novos atributos a fim de desenvolver esse método tão promissor. Em menos de 30 anos, a RM foi amplamente realizada pelo mundo todo, com o início das aplicações clínicas no começo dos anos 80. Isso se deve aos seguintes aspectos: não ser um método invasivo para o paciente, sua ótima resolução especial, seu excelente contraste entre os tecidos, além de sua capacidade de fornecer dados em 2D e 3D, tornando-se assim um dos diagnósticos por imagem de maior relevância que temos no mundo atual. Por definição, a RM caracteriza-se pela propriedade física mostrada pelos núcleos de determinados elementos químicos que, quando submetidos a um campo magnético (B_0) de alta intensidade e excitados por um pulso de radiofrequência(RF) em determinada frequência, emitem um sinal eletrônico ou rádio sinal, o qual é captado por uma antena ou bobina presente na máquina para posteriormente ser transformado em uma imagem. Ou, resumidamente, a imagem por RM é a interação entre um B_0 forte, aplicação de pulsos de RF e átomos de hidrogênio. O hidrogênio, além de ser o átomo mais abundante no organismo devido à grande presença da água (70%), é considerado um átomo inerentemente sucessível a um B_0 forte, fatos que contribuem consideravelmente para a realização do exame (HAGE et al., 2009; MELO, 2016; MOSER et al., 2009; SANDS; LEVITIN, 2004; STARK et al., 1999).

4.5 O equipamento

A máquina de RM possui o formato de um tubo no qual o paciente será inserido após devidamente posicionado sobre a mesa também integrada na máquina. Se pudéssemos ver o interior desse tubo, veríamos o magneto responsável pelo B_0 estático e homogêneo, as bobinas de gradiente que auxiliam na menor distorção possível do volume da imagem e permitem exames de alta precisão no menor tempo possível, e as bobinas de RF que são responsáveis pela excitação dos átomos de H^+ , processo que também será futuramente explicado (fig. 8).

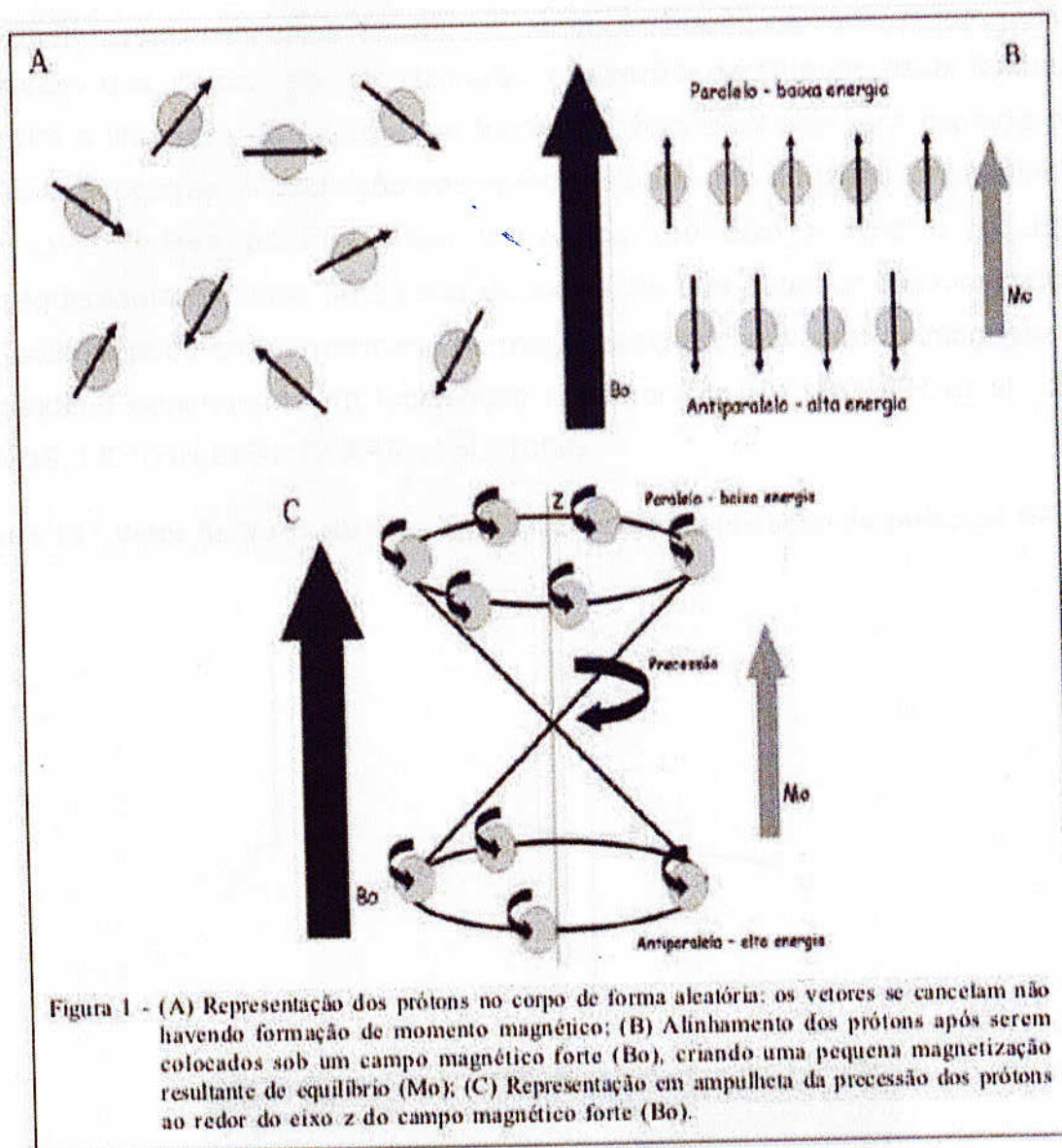
Figura 8 - Instrumentação e sistema de máquina de RM



Fonte: (BETTINI et al., 2011; NACIF; FERREIRA, 2011)

Ainda sobre os átomos de H^+ , (que, a partir de agora, serão mencionados como "spins") é necessária a menção de que esses átomos possuem direção e sentidos aleatórios no corpo em relação ao B_0 tanto da terra quanto do B_0 aplicado pela máquina e isso lhes confere um estado energético paralelo, isto é, menor energia, e antiparalelo, maior energia. As diferentes direções e sentidos dos *spins* lhes atribuem vetores, que se anulam num primeiro momento, mas, após a aplicação do B_0 , eles se alinham e, ao serem somados, formam o vetor de magnetização (M_0). Além disso, possuem uma propriedade intrínseca de girar em torno do próprio eixo em determinada frequência – daí vem o nome *spins* que significa giro na língua portuguesa – e esse movimento é denominado de movimento precessional (fig.9).

Figura 9 - Spins nucleares, estados energéticos e movimento de precessão



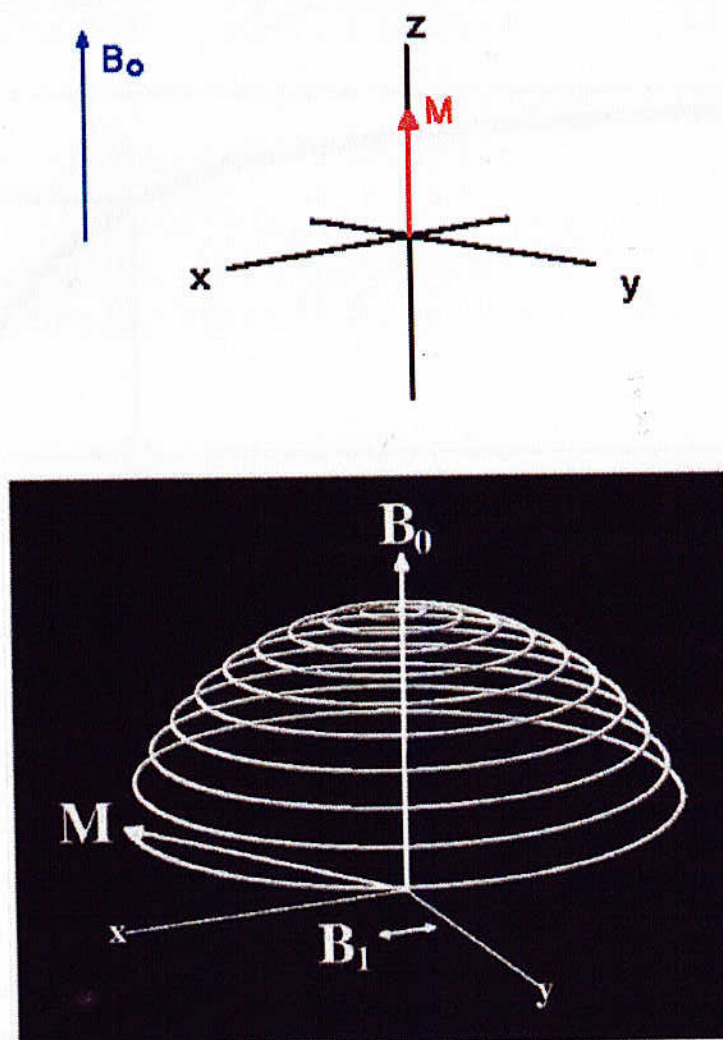
Fonte: Adaptado de (HAGE et al., 2009).

Portanto, para que haja a geração de sinal, os *spins* precisam estar totalmente alinhados com o B_0 aplicado pela máquina de RM, o qual possui uma escala de força 15.000x mais forte que o B_0 da própria terra (MOSER et al., 2009; SANDS; LEVITIN, 2004; STARK et al., 1999).

Foi observado que, de uma maneira geral, para uma maior captação de sinal, os *spins* precisam estar no estado antiparalelo, ou seja, no seu maior estado energético, e alinhados com o B_0 aplicado pela máquina de RM. Além do

mais, faz-se necessária a aplicação dos pulsos de RF na mesma frequência do movimento precessional para causar uma excitação desses *spins* que, ao cessarem dos pulsos de RF, sofrerão relaxação e, durante esse fenômeno, ocorrerá a liberação de energia em forma de rádio sinal que será captada pelas bobinas receptoras. A excitação dos *spins* desloca o Mo do plano longitudinal (ou eixo z) e o leva para o plano transversal (ou eixo x e eixo y). Então, consequentemente, esse fenômeno de excitação que causa o deslocamento do Mo também pode ser denominado de magnetização transversal ou magnetização longitudinal dependendo da locomoção do vetor (fig.10) (MOSER et al., 2009; SANDS; LEVITIN, 2004; STARK et al., 1999).

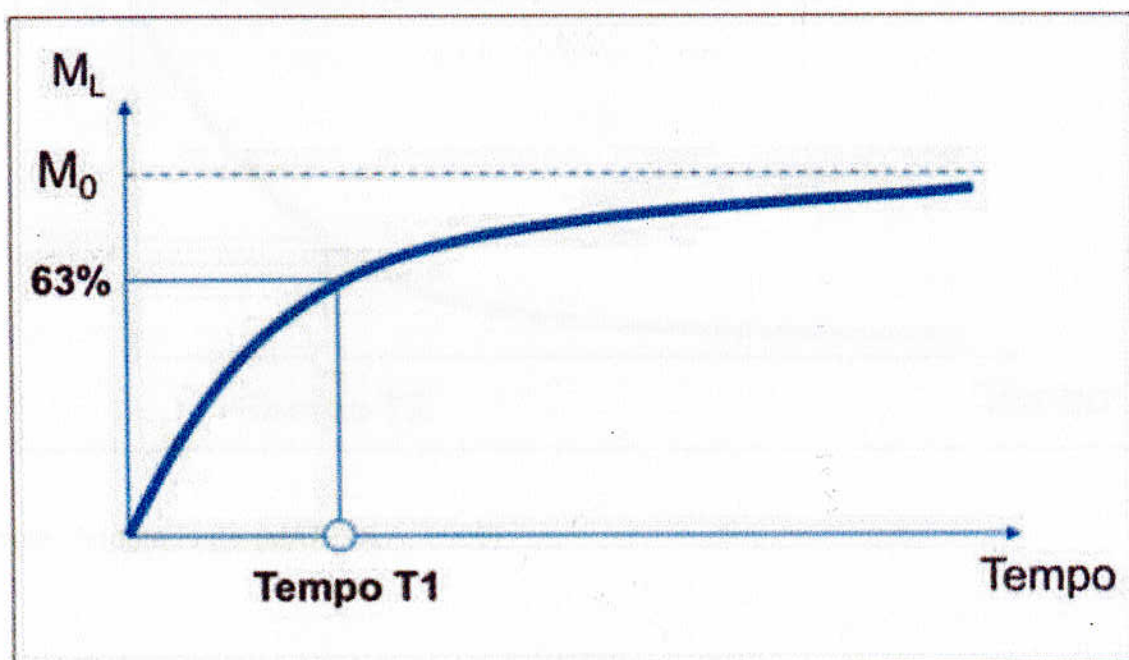
Figura 10 - Vetor de Magnetização antes e depois da aplicação do pulso de RF



Fonte: Adaptado de (TAVARES, 2007).

O tempo de recuperação da magnetização longitudinal ou o tempo de decaimento da magnetização transversal podem determinar diferentes contrastes dos tecidos analisados e visualizados na imagem e isso favorece a diferenciação entre os tecidos, além de permitir também a diferenciação de um tecido patológico e um tecido normal. Dessa forma, da interação *spin/ambiente* temos o tempo de relaxação T1, o qual corresponde ao tempo necessário para que a magnetização longitudinal recupere 63% do seu valor original (fig. 11) (MOSER et al., 2009; SANDS; LEVITIN, 2004; STARK et al., 1999).

Figura 11 - Recuperação T1

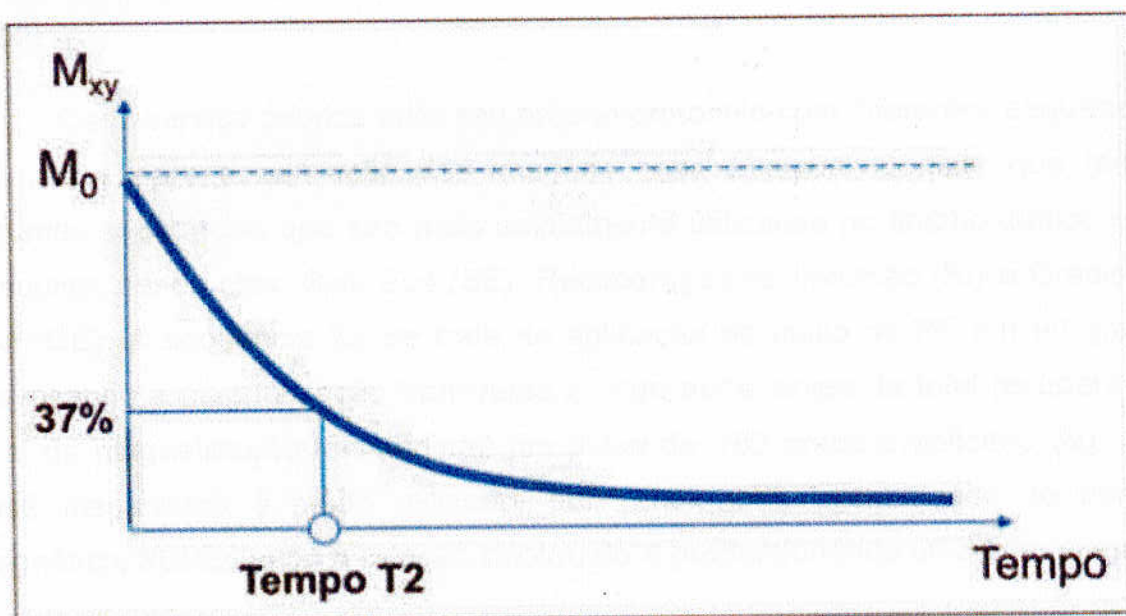


Fonte: (MAZZOLA, 2009)

O valor de T1 depende muito da natureza química e física do ambiente que envolve o núcleo, ou seja, do tecido a ser analisado. Por outro lado, temos outra constante de tempo que também proporciona um outro tipo de contraste na imagem e essa, mais dependente da relação de interação *spin/spin*, ao contrário de T1, é chamada de T2 (fig.12). T2 define-se pelo tempo necessário para que o valor máximo da magnetização transversa – valor obtido após o pulso de RF – decaia em 37%. O decaimento da relaxação T2 ocorre pelo fato de seu componente magnético sofrer um desfaseamento em virtude de suas mútuas

interações com os componentes magnéticos de outros *spins*. Dada essa heterogeneidade do ambiente relacionada com a interação dos *spins*, surge outra forma de contraste na imagem que é a ponderação T2 (fig.12), sendo essa a variável de tempo com o menor tempo de relaxação (HAGE et al., 2009; MELO, 2016; SANDS, LEVITIN, 2004; STARK et al., 1999).

Figura 12 - Decaimento em T2



Fonte: Adaptado de (MAZZOLA, 2009)

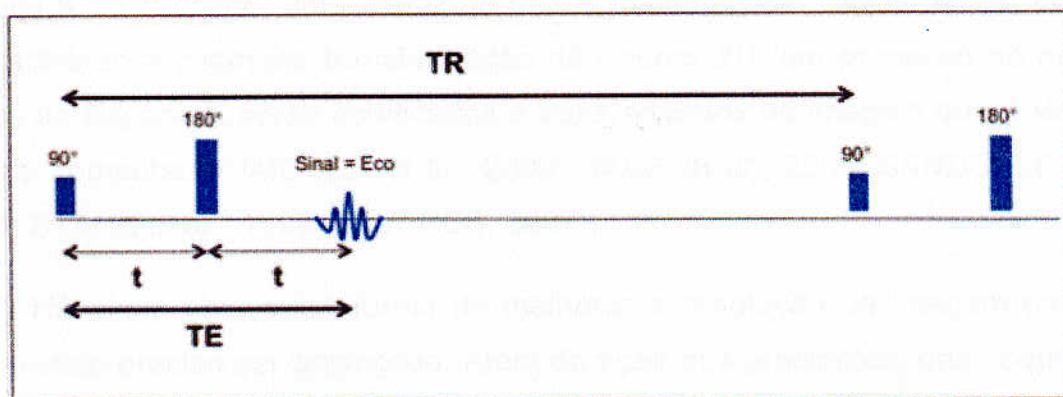
Como citado anteriormente, assim como T1, os valores de T2 variam de acordo com o tecido estudado sendo que nas moléculas de água livre os valores de T1 e T2 serão longos e nas moléculas de lipídeos, por exemplo, teremos um T1 e um T2 relativamente curtos. (HAGE et al., 2009; MELO, 2016; SANDS; LEVITIN, 2004; STARK et al., 1999; TAVARES, 2007).

Todavia, essas constantes de tempo correlacionando as magnetizações longitudinais e transversas não são os únicos meios de se criar contraste na imagem. Há também sequências de pulsos especificamente projetadas para causar uma atenuação de sinal a fim de enfatizar características do tecido e parâmetros de interesse para a formação da imagem em RM. Entretanto, para uma maior compressão das sequências de pulso é preciso se familiarizar com

dois termos muito usados na área da RM que são: Tempo de Repetição (TR) e Tempo de Eco (TE), os quais desempenham um papel crucial na ponderação de contraste de diferentes tecidos na imagem. O TR é o tempo que compreende a aplicação de um pulso de RF de 90 graus até que seja aplicado outro pulso com o mesmo flip angle e este está muito relacionado com a intensidade de sinal de T1. Já o TE, corresponde ao tempo entre o pulso de 90 graus e a primeira captação de sinal, que é a máxima amplitude de eco e é muito importante para enfatizar a diferença entre T2 e T2* (HAGE et al., 2009; MELO, 2016; TAVARES, 2007).

Cada serviço prioriza criar seu próprio protocolo com diferentes sequências de pulsos para a aquisição das imagens, mas é plausível dizer que temos algumas sequências que são mais amplamente utilizadas no âmbito clínico e de pesquisa, sendo elas: Spin Eco (SE), Recuperação de Inversão (RI) e Gradiente Eco (GE). A sequência SE se trata da aplicação do pulso de RF em 90 graus, provocando a magnetização transversa e, logo após, antes da total recuperação total da magnetização longitudinal, um pulso de 180 graus é aplicado (fig. 13). Esse mecanismo é muito utilizado, pois abole heterogeneidades do campo magnético, aumentando a relação sinal/ruído e proporcionando uma boa imagem.

Figura 13 - Sequência Spin Eco



Fonte: (MAZZOLA, 2009)

A RI é diferente das outras, pois lida com o vetor da componente longitudinal de forma direta e é frequentemente usada para obter imagens com hipersinal ponderadas em T1. Seu mecanismo começa com um pulso de 180 graus sendo aplicado, invertendo o vetor de magnetização longitudinal até sua saturação total, isto é, o vetor desloca-se para o eixo z. Uma vez o pulso de inversão retirado, depois de certo tempo, a magnetização retorna para o eixo longitudinal alinhada novamente com o B_0 , e esse tempo de retorno é chamado de tempo de inversão (TI). Ao retornar ao eixo z, um pulso de excitação de 90 graus é aplicado novamente causando a magnetização transversa do vetor. Então, um outro pulso de 180 graus é aplicado no intuito de produzir um eco. Já a GE consiste na aplicação de um pulso com o *flip angle* menor que 90 graus sem nenhuma aplicação de pulso de 180 graus no propósito de diminuir o tempo de aquisição da imagem. Então, diminui-se o TR dessa sequência para assim gerar uma maior intensidade de sinal e um maior contraste entre as imagens (MELO, 2016; TAVARES, 2007; WESTBROOK, 2016).

As sequências de pulso são projetadas a fim de proporcionar uma maior qualidade e resolução espacial na imagem, porém, há a necessidade da ação dos gradientes acoplados à máquina para que isso de fato ocorra. Esses gradientes atuam no eixo longitudinal e no eixo transversal e, se são aplicados antes da aquisição de sinal, são denominados de gradiente de fase. Porém, quando são aplicados durante a aquisição de sinal, são chamados de gradiente de leitura. A interação dos gradientes com os *spins* origina o sinal que será armazenado no Espaço K ou *K-space*, uma matriz de dados matemáticos. Esses dados, por sua vez, sofrerão a chamada transformação de Fourier 2D, um processo no qual os dados do Espaço K serão codificados e transformados na imagem que é vista na tela do computador (MOSER et al., 2009; HAGE et al., 2009; SANDS; LEVITIN, 2004; STARK et al., 1999; TAVARES, 2007).

Há ainda uma outra forma de melhorar a resolução da imagem para um diagnóstico preciso ser alcançado. Além da ação dos gradientes, das sequências de pulso e da magnetização dos próprios tecidos, há a possibilidade de se usar meios de contraste exógenos, isto é, contrastes que podem ser administrados via oral, retal ou intravenosa dependendo do exame a ser feito. O contraste exógeno mais utilizado no mundo é o Gadolínio (Gd), elemento químico com excelentes

características paramagnéticas, sendo elas: susceptibilidade magnética positiva que resulta em um aumento local de um B_0 aplicado, estrutura molecular simétrica e muitos elétrons livres, os quais se ligarão a um outro grupo de elementos químicos, os quelatos, e à água. O Gd livre é tóxico para o organismo uma vez que tem alta afinidade pela matriz óssea e por algumas proteínas séricas, porém os fabricantes desse fármaco já o sintetizam ligado aos quelatos, o que impede sua dissociação e consequentemente anula sua toxicidade, sendo facilmente secretado pelos rins e eliminado na urina. A utilização de meios de contraste foi aprovada pela primeira vez em 1988 e no ano seguinte, cerca de 30% dos exames de RM já utilizavam o Gd. Em 2007, aproximadamente metade dos exames eram contrastados e a tendência é o volume de exames que utilizam Gd aumentar cada vez mais com o passar dos anos. O Gd é conhecido por ser um agente de realce de T1, pois diminui o tempo de relaxação devido a interações dipolo-dipolo desse contraste com os *spins*, mas também tem a capacidade de realçar T2. Rotineiramente é muito usado em exames de RM, destacando sua utilização na RM de crânio para a observação morfológica do órgão e observação da integridade da BHE e de lesões cerebrais, muito comum em neoplasias malignas do encéfalo (CARAVAN et al., 1999; HINGORANI; BERNSTEIN; PAGEL, 2015; LIN; BROWN, 2007).

4.6 Ressonância magnética no estudo de gliomas

Após a avaliação clínica, imprescindível para a formulação do diagnóstico, e levantada a suspeita, o próximo passo é a avaliação histológica e a avaliação radiológica. A avaliação histológica é feita após a realização de uma biópsia, o que pode ocorrer durante a ressecção cirúrgica da própria massa tumoral ou pode ser laborada uma biópsia esterotáxica guiada por TC ou RM. Na biópsia serão analisados diversos parâmetros para a gradação do tumor, tais como: índice mitótico, proliferação pelo endotélio, atipias nucleares e grau de necrose. Concomitantemente, até que se chegue a um diagnóstico final, a avaliação radiológica, de modo geral, é feita primeiro por uma tomografia computadorizada (TC) porém, estudos demonstraram que esse método diagnóstico, mesmo com a utilização do contraste endovenoso, não consegue caracterizar o tipo de tumor já

que não evidencia a infiltração difusa da neoplasia pela substância branca, muito característica em caso de gliomas (AHMED et al., 2014; YUKSEL et al., 2014). Logo, um exame com melhor resolução espacial torna-se necessário para um diagnóstico mais acurado e é nesse cenário que a RM se encaixa perfeitamente para realizar essa função (AHMED et al., 2014; YUKSEL et al., 2014).

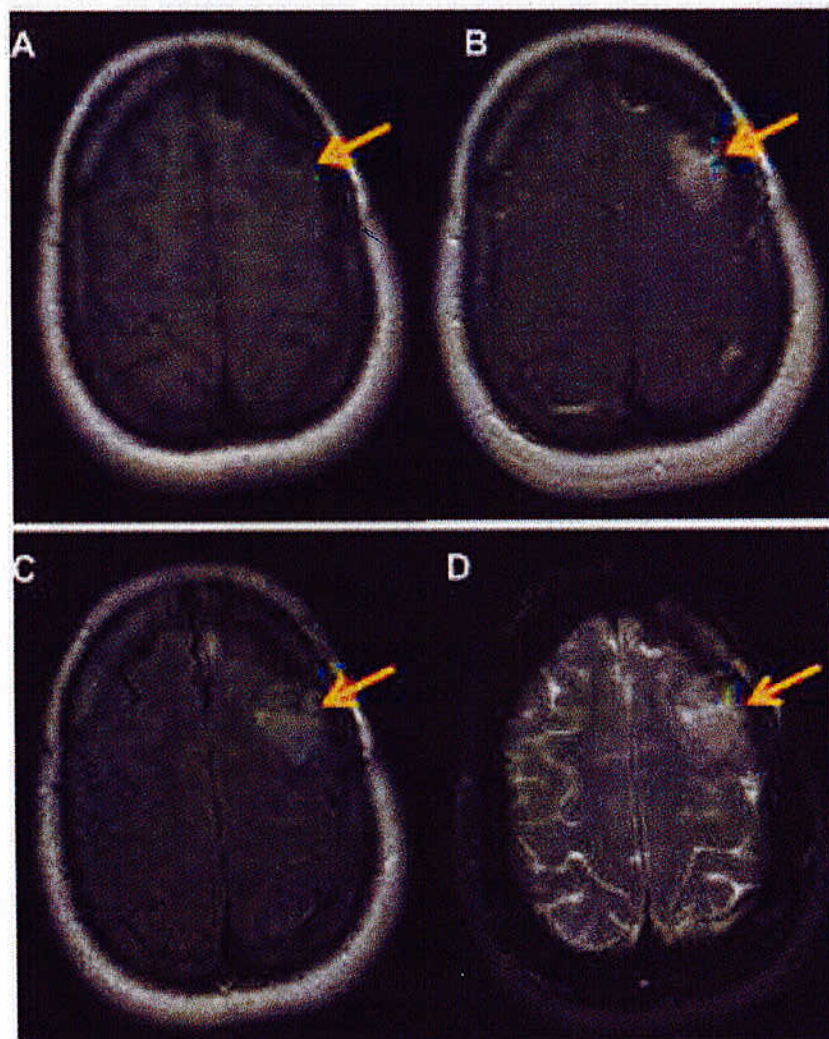
Apesar do diagnóstico “padrão ouro” para gliomas em geral ser a análise neuropatológica, as diretrizes da OMS e do Ministério da Saúde preconizam a realização da RM por apresentar imagens anatômicas precisas, permitir estabelecer relações da lesão tumoral estudada com o tecido cerebral normal (principalmente nas áreas de eloquência, como área de Broca), diferenciar lesões neoplásicas, inflamatórias ou isquêmicas e diferenciar lesões neoplásicas primárias e secundárias (metástase). Além do mais, as técnicas avançadas de RM fornecem informações de alterações metabólicas, hemodinâmicas e celulares (AHMED et al., 2014; CUCCARINI et al., 2016; JOAQUIM et al., 2014; VALADARES, 2015; YUKSEL et al., 2014).

Vale enfatizar que, mesmo com a ótima resolução espacial e ótimas imagens anatômicas, a RM contrastada convencional apresenta uma sensibilidade relativamente baixa (55% - 83%), segundo Cuccarini et al. (2016), para neoplasias primárias do SNC e já houve casos em que gliomas de alto grau foram erroneamente diagnosticados como gliomas de baixo grau devido ao comprometimento da barreira hematoencefálica (BHE), pois não houve evidências de edema, realce da lesão pós-administração do contraste endovenoso e nem de necrose, fato plausível de ocorrer nos gliomas de alto grau. Esse problema foi rapidamente solucionado pelas técnicas avançadas de RM, capazes de definir o local e a presença de angiogênese tumoral, a infiltração tumoral e as informações sobre metabolitos importantes como Cholina(Ch), Mioinositol, lipídios e lactato, os quais podem estar em concentrações elevadas ou baixas dependendo do tipo de glioma (AHMED et al., 2014; AREVALO-PEREZ et al., 2015; CUCCARINI et al., 2016).

4.7 Protocolos mais utilizados

Os protocolos mais utilizados para investigação de tumor cerebral contam com a realização de sequências T1 e T2, *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR), e outra sequência T1 pós-administração do contraste, sequências que também são utilizadas para o monitoramento do tumor após a cirurgia e quimioterapia/radioterapia. Em casos de GBM, o tumor apresentará classicamente hipossinal a isossinal em T1 enquanto que em T2 e no FLAIR apresentará hipersinal. Já em oligodendrogliomas, por exemplo, são recorrentes imagens com hipossinal em imagens ponderadas em T1 e hipersinal em T2 e FLAIR. Contudo, apesar do realce na imagem pós-contraste estar mais relacionado com gliomas de alto grau (grau III e grau IV), nota-se tal realce também em 20% dos casos de gliomas de baixo grau (AHMED et al., 2014; AREVALO-PEREZ et al., 2015; CUCCARINI et al., 2016; SEPÚLVEDA-SÁNCHEZ et al., 2018; YUKSEL et al., 2014).

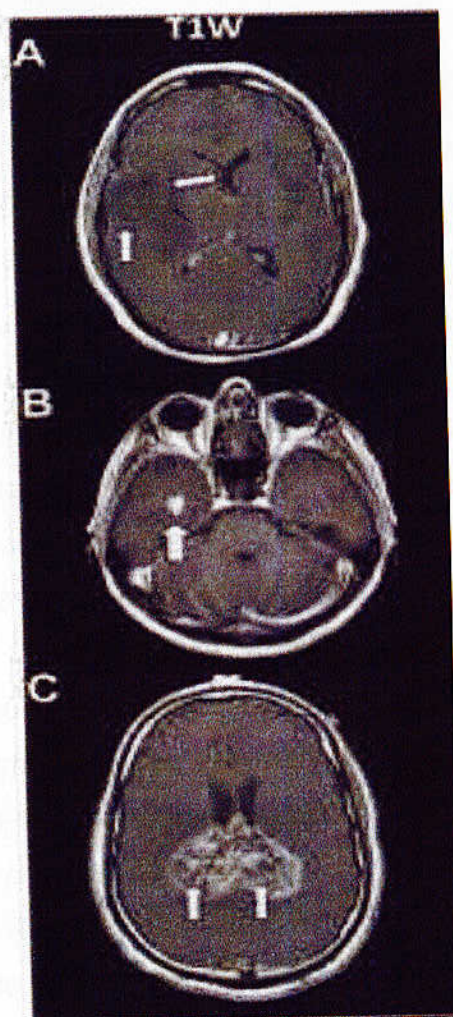
Figura 14 - GBM evidenciado pelo RM



Fonte: Adaptado de (AHAMED et al., 2014)

Na parte superior da figura 14, vê-se em A uma imagem pré-contraste ponderada em T1, enquanto que em B vemos uma imagem também ponderada em T1 após a administração de 20ml de contraste exógeno, proporcionando um maior realce no tumor, localizado na parte esquerda superior do lobo frontal, com relação à imagem A. Já na parte inferior da figura 14, há, em C, imagens ponderadas em T2 FLAIR evidenciando também o aumento de sinal, demonstrado pela seta. E em D, tem-se uma imagem também ponderada em T2 adicionada à sequência de pulso *fast spin eco* (FSE), que também mostra um aumento de sinal na região citada anteriormente.

Figura 15 - Gliomas de baixo grau até gliomas de alto grau evidenciados pela RM



Fonte: Adaptado de (AREVALO-PEREZ et al., 2015)

Todas as imagens A, B e C (fig.15) são ponderadas em T1 em corte axial pós-injeção de contraste. É possível ver em A, na região frontoparietal à direita, um glioma de baixo grau com pouco realce. Em B, vemos um astrocitoma anaplásico (grau III) bastante realçado pela ação do contraste. Enquanto que em C, vemos um GBM acometendo os dois hemisférios cerebrais também bastante evidenciado pela ação do contraste paramagnético.

5 DISCUSSÃO

O estudo de imagem de gliomas cerebrais tem sido uma área com grandes avanços nos últimos anos. Hoje em dia, existem evidências reais para sustentar o uso de diferentes técnicas avançadas de RM em múltiplos cenários clínicos. No entanto, ainda existem limitações consideráveis para a definição de critérios de imagem padronizados usando essas técnicas, logo, sua interpretação deve ser feita com cuidado (BAUER et al., 2013; KOMORI, 2017; OKUMA; FERNANDEZ, 2017). Em particular, a falta de uniformização de parâmetros físicos, técnicas de processamento de informações, modelagem e disponibilidade de equipamentos de farmacocinética, são alguns dos entraves que nos apartam de formar uma concordância para a avaliação de pacientes com critérios de gliomas cerebrais (BAUER et al., 2013; OKUMA; FERNANDEZ, 2017). Do mesmo modo, é essencial considerar que não existe uma técnica de ressonância magnética avançada a qual, isoladamente, permite uma avaliação adequada dos gliomas cerebrais. Portanto, deve-se fazer uma interpretação das várias técnicas como um todo, considerando que cada uma delas reflete características estruturais distintas. Ainda assim, a RM cerebral é o exame de imagem mais útil para o seu diagnóstico, apresentando lesões com iso ou hipossinal em T1, hipersinal em T2, reduzido efeito de massa, ausência de captação de contraste e de restrição à difusão (BAUER et al., 2013; RAMOS et al., 2017). Segundo Ramos et al. (2017), a melhor ponderação para avaliar a extensão da doença é a T2.

Os gliomas são os tumores mais importantes e os mais comuns (ARVINDA et al., 2009; CHOI et al., 2013; BELDER et al., 2016; DÓPIDO et al., 2015; NASER et al., 2016). A RM representa um papel crucial em ensaios pré-operatórios e na gradação dos tipos de glioma, ainda que não seja sempre precisa. Usualmente, o nível de realce do contraste em imagens ponderadas em T1, por exemplo, está inteiramente relacionado com a malignidade do tumor (ARVINDA et al., 2009; OMURO, DEANGELIS, 2013; MOHAN, SUBASHINI, 2018). Por outro lado, em casos de gliomas benignos ou de baixo grau, o realce do contraste é quase mínimo ou até inexistente, o que

eventualmente diminui a acurácia do método para o diagnóstico e gradação da neoplasia em questão (ARVINDA et al., 2009).

Arvinda et al. (2009) demonstrou em seus estudos que a RM convencional apresenta 72.2% de sensibilidade, enquanto a média em outros estudos, citados anteriormente, variam de 55.1% a 83.3% para a identificação de GAG. A própria natureza dos gliomas dificulta uma maior precisão de acurácia em termos de resultados diagnósticos corretos pela heterogeneidade celular, infiltração tumoral, ritmo mitótico, localização, entre outros fatores. (ARVINDA et al., 2009; OMURO; DEANGELIS, 2013). Por esse motivo, a análise histopatológica ainda é o padrão ouro para diferenciação e gradação de gliomas (ARVINDA et al., 2009; HEßELMANN et al., 2017). Ainda que apresente bons resultados, análise também apresenta limitações inerentes do método e pode ser imprecisa se a amostra da biópsia não é retirada da porção mais maligna do tumor ou quando o próprio tumor é mal ressecado (ARVINDA et al., 2009).

Nos estudos de Arvinda et al. (2009), o relativo volume de sangue cerebral pode contribuir significativamente na gradação de gliomas apresentando uma sensibilidade de 90% e especificidade de 96.8%. Já a sensibilidade da RM com o coeficiente de difusão aparente (CDA) foi de 90% e especificidade de 87.1%. Utilizando-se a escala de desvio padrão em análise de textura, Skogen et al. (2016) obteve resultados satisfatórios nos quais a RM apresentou 93% de sensibilidade e 81% de especificidade na gradação e diferenciação de GAG e GBG (ARVINDA et al., 2009; SKOGEN et al., 2016).

6 CONCLUSÃO

Foi constatado, através do estudo realizado, que a RM convencional auxilia no diagnóstico de gliomas, visto que dentre os exames de imagem realizados rotineiramente na suspeita de neoplasias do SNC, a RM apresenta uma imagem com melhor resolução espacial, possibilitando diferenciar o tecido tumoral lesionado dos tecidos adjacentes, além de não utilizar radiação ionizante. Mas, ainda assim, pode apresentar com uma maior frequência falsos positivos ou falsos negativos quando se busca saber a gradação do glioma em questão. Com isso, a análise histopatológica após biópsia da massa tumoral ou o uso de técnicas avançadas de RM, tais como a espectroscopia, análise de textura e coeficiente de difusão aparente apresentam uma maior precisão e especificidade para o diagnóstico correto da neoplasia, o que pode acarretar em uma maior longevidade no paciente ao ser submetido ao tratamento adequado, seja um glioma de alto grau ou um glioma de baixo grau.

REFERÊNCIAS

ABRAHAMSOHN, Paulo. **Histologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 398 p.

AFIFI, Adel K.; BERGMAN, Ronald A. **Neuroanatomia funcional: texto e atlas**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2008. 526 p.

AHMED, Rafay et al. Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods. **Cancer management and research**, v. 6, p. 149-70, Mar. 2014.

AREVALO-PEREZ, Julio et al. Dynamic contrast-enhanced perfusion mri and diffusion-weighted imaging in grading of gliomas. **Journal of Neuroimaging**, Nova York, v. 25, n.5, p. 792-798. Sept. 2015.

ARVINDA, H. R. et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of diffusion and perfusion imaging. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 94, n. 1, p. 87-96, Aug. 2009. Disponível em: <<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11060-009-9807-6.pdf>>. Acesso em: 08 mar. 2019.

BARAJAS JUNIOR, Ramon Francisco; CHA, Soonmee. Benefits of dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MRI for glioma diagnosis and therapy. **CNS Oncology**, London, v. 3, n. 6, p. 407-419, dez. 2014.

BATISTA, Chary Marquez et al. Adult neurogenesis and glial oncogenesis: when the process fails. **BioMed research international**, mar. 2014.

BAUER, Stefan et al. A survey of MRI-based medical image analysis for brain tumor studies. **Physics in Medicine & Biology**, v. 58, n. 13, p. R97-129, jul. 2013.

BELDER, Frank de et al. DTI in Diagnosis and Follow-Up of Brain Tumors. In: BELDER, Frank de et al. **Diffusion Tensor Imaging**. Nova York: Springer Science, 2016. p. 309-330. Disponível em: <https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-3118-7_15#citeas>. Acesso em: 13 abr. 2019.

BETTINI, Vanessa et al. **Manual de processos em imagenologia: Serviço de ressonância magnética**. 2011. Disponível em: <<https://intranet.hc.unicamp.br/manuais/ressonancia.pdf>>. Acesso em: 30 mar. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2018. 126 p. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>>. Acesso em: 03 jun. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 599, de 26 de junho de 2012. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Tumor Cerebral no Adulto.

CAPDEVILA, Claudia; RODRIGUEZ VAZQUEZ, Lucia; MARTÍ, Joaquín. Glioblastoma multiforme and adult neurogenesis in the ventricular-subventricular zone: a review. **Journal of cellular physiology**, v. 232, n. 7, p. 1596-1601, Jul. 2017.

CARAVAN, Peter et al. Gadolinium (III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications. **Chemical reviews**, v. 99, n. 9, p. 2293-2352, Aug. 1999.

CUCCARINI, Valeria et al. Advanced MRI may complement histological diagnosis of lower grade gliomas and help in predicting survival. **Journal of neuro-oncology**, v. 126, n. 2, p. 279-288, Jan. 2016.

CHOI, Hyun Seok et al. Glioma grading capability: comparisons among parameters from dynamic contrast-enhanced MRI and ADC value on DWI. **Korean journal of radiology**, v. 14, n. 3, p. 487-492, May-Jun. 2013.

DEVITA JR, Vincent T.; LAWRENCE, Theodore S.; ROSENBERG, Steven A. (Ed.). **Cancer: principles & practice of oncology**. 10. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. 2234 p.

DOPIDO, Inmaculada et al. Decision tree classification system for brain cancer detection using spectrographic samples. **2015 Conference On Design Of Circuits And Integrated Systems (dcis)**, [s.l.], v. 1, n. 1, p.01-06, nov. 2015. IEEE.
<http://dx.doi.org/10.1109/dcis.2015.7388596>. Disponível em:
 <https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/52646/2/DCIS_2015_submission_59.pdf>. Acesso em: 25 mar. 2019.

HAGE, Maria Cristina Ferrarini Nunes Soares et al. Imagem por ressonância magnética: princípios básicos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 39, n. 4, p. 1275-1283, jul. 2009.

HEBELMANN, Volker et al. Accuracy of High-Field Intraoperative MRI in the Detectability of Residual Tumor in Glioma Grade IV Resections. **Röfo - Fortschritte Auf Dem Gebiet Der Röntgenstrahlen Und Der Bildgebenden Verfahren**, [s.l.], v. 189, n. 06, p.519-526, jun. 2017. Georg Thieme Verlag KG.
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0043-106189>. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0043-106189.pdf>>. Acesso em: 12 jan. 2019.

HIATT, James L. **Anatomia cabeça & pescoço**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 404 p.

HINGORANI, Dina V.; BERNSTEIN, Adam S.; PAGEL, Mark D. A review of responsive MRI contrast agents: 2005–2014. **Contrast media & molecular imaging**, v. 10, n. 4, p. 245-265, 2015.

JOAQUIM, Andrei F. et al. Management of Patients with High Grade Gliomas: Manejo dos Pacientes com Gliomas de Alto Grau. **Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**. Campinas, p. 61-71. abr. 2014. Disponível em: <https://www.abnc.org.br/jbnc_art_down.php?id=1093>. Acesso em: 10 abr. 2018.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. **Histologia básica texto & atlas**. 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 495 p.

KOMORI, Takashi. The 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system: the major points of revision. **Neurologia medico-chirurgica**, v. 57, n. 7, p. 301-311, 2017.

LIN, Shao-Pow; BROWN, Jeffrey J. MR contrast agents: physical and pharmacologic basics. **Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine**, v. 25, n. 5, p. 884-899, 2007.

LUNDY-EKMAN, Laurie. **Neurociência: fundamentos para a reabilitação**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2011. 536 p.

MACHADO, Angelo B. M.; HAERTEL, Lucia Machado. **Neuroanatomia funcional**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. 344 p.

MAZZOLA, Alessandro A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, p. 117-129, 2009.

MCNEILL, Katharine A. Epidemiology of brain tumors. **Neurologic clinics**, v. 34, n. 4, p. 981-998, 2016.

MELO, Maria Carolina de Araujo. **USO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR NO DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES COM**

DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS: UMA REVISÃO. 2016. 32 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Instituto Nacional de Ensino, Sociedade e Pesquisa - Centro de Capacitação Educacional, Recife, 2016. Disponível em: <<http://www.ccecursos.com.br/img/resumos/06-uso-da-ressonancia-magnetica-nuclear-no-diagnostico-e-acompanhamento-de-pacientes-com-doencas-neurodegenerativas-uma-revisao.pdf>>. Acesso em: 26 ago. 2018.

MENDES, Graziella Alebrant; ONGARATTI, Bárbara Roberta; PEREIRA-LIMA, Júlia Fernanda Semmelmann. Epidemiologia de uma série de tumores primários do sistema nervoso central. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery**, v. 33, n. 4, p. 279-283, 2014.

MOHAN, Geethu; SUBASHINI, Mônica M. MRI based medical image analysis: Survey on brain tumor grade classification. **Biomedical Signal Processing and Control**, v. 39, p. 139-161, 2018.

MOORE, Christopher I.; CAO, Rosa. The hemo-neural hypothesis: on the role of blood flow in information processing. **Journal of neurophysiology**, v. 99, n. 5, p. 2035-2047, 2008.

MOSER, Ewald et al. Magnetic resonance imaging methodology. **European journal of nuclear medicine and molecular imaging**, v. 36, n. 1, p. 30, 2009.

NACIF, Marcelo Souto; FERREIRA, Fernanda Guimarães Meireles. **Manual de Técnicas em Ressonância Magnética**. 1 ed. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2011. 464 p.

NASER, Radwa Kamel Abdel et al. Role of magnetic resonance spectroscopy in grading of primary brain tumors. **The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine**, v. 47, n. 2, p. 577-584, 2016.

OKUMA, Cecilia; FERNÁNDEZ, Rodrigo. EVALUACIÓN DE GLIOMAS POR TÉCNICAS AVANZADAS DE RESONANCIA MAGNÉTICA. **Revista Médica Clínica**

Las Condes, [s.l.], v. 28, n. 3, p.360-377, maio 2017. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmclc.2017.05.005>.

OMURO, Antonio; DEANGELIS, Lisa M. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review. **Jama**, v. 310, n. 17, p. 1842-1850, 2013.

RAMOS, Rui et al. Gliomatose Cerebral: Caso Clínico e Revisão da Literatura. **Gazeta Médica**, v. 4, n. 3, 28 set. 2017.

RODRIGUES, Daniella Brito et al. Epidemiologia das neoplasias intracranianas no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo: 2010-2012. **Arquivos Brasileiros de Neurocirurgia: Brazilian Neurosurgery**, v. 33, n. 01, p. 06-12, 2014.

SANDS, Mark J; LEVITIN, Abraham. Basics of magnetic resonance imaging. **Seminars In Vascular Surgery**, [s.l.], v. 17, n. 2, p.66-82, jun. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2004.03.011>. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895796704000262?via%3Dihub>>. Acesso em: 17 nov. 2018.

SIEGELBAUM, Steven A. et al. **Principles of neural science**. New York: McGraw-hill, 2000. 1709 p.

SEPÚLVEDA-SÁNCHEZ, J. M. et al. SEOM clinical guideline of diagnosis and management of low-grade glioma (2017). **Clinical and Translational Oncology**, v. 20, n. 1, p. 3-15, 2018.

SKOGEN, Karoline et al. Diagnostic performance of texture analysis on MRI in grading cerebral gliomas. **European journal of radiology**, v. 85, n. 4, p. 824-829, 2016.

SOBATT, Johannes; PAULSEN, F.; WASCHKE, J. **Sobotta: atlas de anatomia humana**. 23. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012. v. 2.

SOUSA, Francisco Alves de. **Extensão da resseção e o seu impacto onco-funcional em gliomas de baixo grau**. 2016. 79 f. Dissertação (Mestrado Integrado de Medicina) – Universidade do Porto, Porto, 2016.

STARK, David D. et al. **Magnetic Resonance Imaging**. 3. ed. Michigan: Distribuidora Mosby, 1999. 1936p.

TAVARES, Hugo Filipe Franco Ferreira. **Mapeamento de áreas visuais em cérebros sujeitos a reconstrução plana, usando ressonância magnética estrutural e funcional**. 2007. 75 f. Relatório de Cadeira de pesquisa. (Licenciatura em Engenharia Biomédica) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2007.

VALADARES, Marcelo Gomes Cordeiro et al. **O tratamento dos gliomas de alto grau no Hospital de Clínicas da Unicamp**. 2015. 40 f. Dissertação. (Mestrado em Ciências Médicas). Universidade de Campinas, Campinas, 2015.

WARE, M. L.; BERGER, M. S.; BINDER, Devin K. Molecular biology of glioma tumorigenesis. **Histology and histopathology**, v. 18, n. 1, p. 207-216, 2003.

WINNER, Beate; WINKLER, Jürgen. Adult neurogenesis in neurodegenerative diseases. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 7, n. 4, p. 1-15, 2015.

WESTBROOK, Catherine. **Manual de técnicas de ressonância magnética**. 4 ed. São Paulo: Grupo Gen-Guanabara Koogan, 2016. 400 p.

WEILLE, Jan de. On the genesis of neuroblastoma and glioma. **International Journal of Brain Science**, v. 2014, 2014.

YUKSEL, Simge et al. Management of Patients with High-Grade Glioma. **EMJ**, v. 2, p. 91-99, 2014.