

**CENTRO UNIVESITÁRIO LUSIADA – UNILUS  
CURSO DE BIOMEDICINA**

**GIANLUCA GREGORY DE SOUZA**

**A IMPORTÂNCIA DA ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA  
PARA AVALIAÇÃO DE LESÕES NEOPLÁSICAS DO SISTEMA NERVOSO  
CENTRAL**

**SANTOS  
2023**

**GIANLUCA GREGORY DE SOUZA**

**A IMPORTÂNCIA DA ESPECTROSCOPIA POR RESSONANCIA MAGNÉTICA  
PARA AVALIAÇÃO DE LESÕES NEOPLÁSICAS DO SISTEMA NERVOSO  
CENTRAL**

Trabalho de Conclusão de Curso desenvolvido no Curso de Biomedicina, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Bacharel, no Centro Universitário Lusíada sob orientação do Professor Dr. Mariano José Lucero.

**SANTOS  
2023**

**GIANLUCA GREGORY DE SOUZA**

**A IMPORTÂNCIA DA ESPECTROSCOPIA POR RESSONANCIA MAGNÉTICA  
PARA AVALIAÇÃO DE LESÕES NEOPLÁSICAS DO SISTEMA NERVOSO  
CENTRAL**

Trabalho de Conclusão de Curso desenvolvido no  
Curso de Biomedicina, como parte dos requisitos  
para obtenção do Título de Bacharel, no Centro  
Universitário Lusíada sob orientação do Professor  
Dr. Mariano José Lucero

**Data: 22/11/2023**

---

**Professor Dr. Mariano José Lucero**

---

**Professora Me. Thais Ludmilla Moretto**

---

**Professora Me. Eliana Cláudia Perroud Morato Ferreira**

**SANTOS  
2023**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado forças e me ajudado a superar os todas as dificuldades ao longo deste curso e da minha vida, me encorajando sempre a prosseguir e não desistir.

Aos meus pais, que sempre estiveram por perto para me incentivar e apoiar nos momentos mais difíceis.

Aos amigos, que torceram por mim no decorrer da minha caminhada acadêmica.

Aos professores, pelos ensinamentos e correções, que permitiram meu desenvolvimento ao longo do meu processo de formação profissional.

Ao meu orientador, por toda sua paciência, contribuição e conselhos durante a execução deste trabalho.

*Como está escrito: “Por amor de ti enfrentamos a morte todos os dias; somos considerados como ovelhas destinadas ao matadouro”. Mas em todas estas coisas somos mais que vencedores, por meio daquele que nos amou.*

*Romanos 8:36:37*

## RESUMO

**Introdução:** Atualmente, na área médica, o diagnóstico por imagem possui grande relevância nas práticas clínicas, sendo utilizada para guiar cirurgias, avaliação e acompanhamento de determinadas patologias, monitorar eficácia de tratamentos e entre outros. A ressonância magnética tem uma enorme importância neste quesito, onde é capaz de obter imagens de alta qualidade nos três planos ortogonais (axial, sagital e coronal), com ponderações diferentes e se necessário, administração de contraste endovenoso. Além disso, é possível a aplicação de técnicas avançadas de estudo de patologias, como a espectroscopia por ressonância magnética (MRS). Esta desempenha um papel crucial no diagnóstico, prognóstico e tratamento das neoplasias do sistema nervoso central (SNC). **Objetivo:** Este estudo busca destacar a significativa contribuição da espectroscopia por RM na abordagem das lesões neoplásicas do SNC, demonstrar como essa metodologia auxilia no diagnóstico precoce, prognóstico e acompanhamento do tratamento das neoplasias do SNC. Além disso, pretende-se expor os padrões metabólicos de alguns acometimentos neoplásicos intracranianos. **Metodologia:** Este estudo se baseou em uma extensa pesquisa bibliográfica, abrangendo artigos científicos obtidos em fontes renomadas, como PubMed e Scielo, além da consulta de livros especializados na área. A análise e revisão crítica dessas fontes permitiram a compilação de dados relevantes sobre a aplicação da espectroscopia por RM no contexto das neoplasias do SNC. **Conclusão:** A técnica de MRS demonstrou ser uma ferramenta valiosa na avaliação das lesões tumorais do SNC. Sua capacidade de fornecer informações metabólicas específicas e não invasivas desempenha um papel fundamental no auxílio do diagnóstico, prognóstico e acompanhamento de um tratamento. Este estudo reforça a importância da espectroscopia por RM como um complemento essencial para a prática clínica no contexto das neoplasias do SNC, contribuindo significativamente para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes e para a eficácia dos tratamentos oferecidos.

Palavras-chave: Espectroscopia, Ressonância magnética, Neoplasias, Metabólitos

## ABSTRACT

**Introduction:** Currently, in the medical field, diagnostic imaging has great relevance in clinical practice, being used to guide surgeries, evaluate and monitor certain pathologies, monitor the effectiveness of treatments and more. Magnetic resonance imaging is extremely important in this respect, as it is capable of obtaining high-quality images in the three orthogonal planes (axial, sagittal and coronal), with different weightings and, if necessary, intravenous contrast administration. In addition, it is possible to apply advanced techniques for studying pathologies, such as magnetic resonance spectroscopy (MRS). This plays a crucial role in the diagnosis, prognosis and treatment of central nervous system (CNS) neoplasms. **Objective:** This study aims to highlight the significant contribution of MR spectroscopy in the approach to neoplastic lesions of the CNS, demonstrating how this methodology helps in the early diagnosis, prognosis and monitoring of the treatment of CNS neoplasms. It also aims to show the metabolic patterns of some intracranial neoplastic lesions. **Methodology:** This study was based on extensive bibliographic research, including scientific articles obtained from renowned sources such as PubMed and Scielo, as well as consultation of specialized books in the field. The analysis and critical review of these sources enabled the compilation of relevant data on the application of MR spectroscopy in the context of CNS neoplasms. **Conclusion:** The MRS technique has proven to be a valuable tool in the assessment of CNS tumor lesions. Its ability to provide specific and non-invasive metabolic information plays a key role in aiding diagnosis, prognosis and treatment follow-up. This study reinforces the importance of MR spectroscopy as an essential complement to clinical practice in the context of CNS neoplasms, contributing significantly to improving patients quality of life and the effectiveness of the treatments offered.

Keywords: Spectroscopy, Magnetic resonance imaging, Neoplasms, Metabolites

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	11
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	12
<b>4. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA</b> .....	13
4.1 História da ressonância magnética .....	13
4.2 Componentes principais de um sistema de Ressonância magnética.....	13
4.2.1 Imã .....	13
4.2.2 Bobinas .....	13
4.2.3 Gradientes de campo magnético .....	14
4.2.4 Sistema de aquisição de dados .....	14
4.2.5 Console do operador .....	14
4.2.6 Software de processamento de imagens .....	14
4.3 Princípios físicos básicos da técnica de ressonância magnética .....	15
4.4 Modalidades de Ressonância magnética.....	15
4.4.1 Ressonância magnética funcional .....	15
4.4.2 Ressonância magnética com espectroscopia .....	16
4.5 Vantagens e desvantagens da ressonância magnética .....	16
<b>5. AGENTES DE CONTRASTE</b> .....	18
5.1 Finalidade do uso do contraste.....	18
5.2 Tipos de base e complexos para agentes de contraste .....	18
5.2.1 Base em complexos de gadolínio .....	18
5.2.2 Óxidos de ferro .....	20
5.2.3 Complexos de Manganês .....	20
5.2.4 Complexos de Níquel .....	21
<b>6. ESPECTROSCOPIA</b> .....	22
6.1 Introdução à técnica .....	22
6.2 Fundamentos físicos da MRS.....	22
6.3 Características do pico espectral.....	24
6.4 Métodos de aquisição do espectro .....	25
6.5 <i>Single Voxel Spectroscopy</i> .....	25
6.6 <i>Multi Voxel Spectroscopy</i> .....	26
6.7 Indicação de escolha do método de aquisição (SVS ou MVS).....	28
6.8 Diferentes tempos de eco utilizados na MRS .....	28



<b>7. METABOLITOS CEREBRAIS RELACIONADOS COM A ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA</b> .....	29
7.1 Composto N-acetilaspártato .....	29
7.2 Colina .....	30
7.3 Creatina.....	30
7.4 Glutamato-glutamina (Glx).....	31
7.5 Mio-inositol .....	31
7.6 Lactato .....	31
7.7 Lipídios.....	32
7.8 Alanina .....	32
7.9 Mudanças nos níveis de concentração dos metabólitos associados à idade .....	32
<b>8. LESÕES NEOPLÁSICAS E ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA</b> .....	34
8.1 Neoplasias.....	34
8.1.1 Características epidemiológicas .....	34
8.1.2 Principais manifestações clínicas .....	35
8.1.3 Diagnóstico.....	35
8.2 Meningiomas .....	36
8.3 Astrocitomas.....	37
8.4 Metástases .....	40
8.5 Hemangiopericitomas.....	41
<b>9. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	42
<b>REFERENCIAS BIBILOGRAFICAS</b> .....	43

## 1. INTRODUÇÃO

Os métodos de diagnóstico por imagem são de grande importância aos profissionais de saúde para pesquisas de patologias, estabelecer tratamentos, determinar procedimentos cirúrgicos. Para isso, é necessário imagens radiológicas com excelente qualidade. No tempo atual, com o avanço das tecnologias, a inserção de técnicas, equipamentos e procedimentos vem melhorando cada vez mais a qualidade dos exames radiológicos. Hoje, a imagenologia é uma grande aliada para a área médica (SILVA SANTOS, 2019).

Dentro da imagenologia, existem os métodos de ecografia, radiologia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) (FENELON, 2003). Entre esses métodos de diagnóstico por imagem, destaca-se a ressonância magnética, que utiliza a propriedade física exibida por núcleos de alguns elementos, como o hidrogênio, que quando são expostos a um forte campo magnético e excitados por ondas de rádio em determinada frequência (frequência de Larmor), emitem um sinal de rádio, onde por ser captado por uma antena, e resultando em imagem. A imagem por ressonância magnética (RM) pode ser considerada um método não invasivo sensível para avaliação de partes moles, em especial o encéfalo (SOARES, 2009).

Este procedimento, apresenta grande potencial diagnóstico, mostrando poucos efeitos danosos e muitos benefícios a serem obtidos com seu uso, fornecendo imagens anatômicas precisas e de qualquer plano do corpo, boa resolução espacial e contraste, podendo por si só sugerir um diagnóstico. Mas, entretanto, não é capaz de diferenciar aspectos histológicos específicos, devendo ser interpretada em contexto com outros achados clínicos (SOARES, 2009).

Dentro desta modalidade de diagnóstico por imagem, existe a técnica de espectroscopia por RM (ERM), que em vez de produzir uma imagem convencional de RM, produz um espectro. Um espectro representa intensidade de sinal versus a frequência, mostrando o deslocamento químico ou a diferença na potência de campo, conseqüentemente, na frequência. Este deslocamento é avaliado como partes por milhão na frequência (ppm) (WESTBROOK, 2016).

É possível realizar a espectroscopia por RM com diversos átomos, como o carbono, flúor, e sódio, mas o próton de hidrogênio é o mais usado na rotina clínica (WESTBROOK, 2016).

Esta técnica possui várias indicações, como para fins diagnóstico, junto com a RM convencional, para planejamento de terapia, orientação para biópsias, auxílio no prognóstico e monitoramento terapêutico, isto principalmente aplicado a acometimentos do sistema nervoso central, como AVE e estadiamento de tumores, podendo ser útil no diagnóstico e compreensão de transtornos psicológicos, como depressão e esquizofrenia. Também é possível a aplicação desta técnica em transtornos nas mamas e próstata (WESTBROOK, 2016).

## **2. OBJETIVOS**

Demonstrar a importância da espectroscopia para auxílio no diagnóstico, prognóstico e tratamento em lesões neoplásicas do sistema nervoso central aplicáveis a esta técnica.

Destacar o padrão metabólico de neoplasias do sistema nervoso central identificados na técnica de espectroscopia por ressonância magnética.

### **3. METODOLOGIA**

O presente trabalho foi construído através de uma ampla revisão bibliográfica, com natureza de pesquisa básica e explicativa. A abordagem de dados se apresenta de forma qualitativa. Os meios de investigação foram por pesquisas telematizadas.

## 4. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

### 4.1 História da ressonância magnética

A ressonância magnética (RM) é uma técnica de imagem médica que utiliza um campo magnético forte e ondas de rádio para gerar imagens detalhadas do corpo humano. A ideia por trás da ressonância magnética foi proposta pela primeira vez por Felix Bloch e Edward Purcell em 1946, que descobriram que núcleos atômicos em um campo magnético forte poderiam ser excitados por pulsos de rádio. No entanto, a tecnologia necessária para aplicar essa teoria à imagem médica só foi desenvolvida nas décadas seguintes (GONZALEZ, 2014).

Em 1971, Raymond Damadian propôs pela primeira vez a utilização da ressonância magnética para detectar câncer em tecidos moles, e em 1973, Paul Lauterbur desenvolveu a técnica de imagem por ressonância magnética (IRM) para gerar imagens tridimensionais do corpo. Em 1977, o primeiro paciente humano foi submetido a uma varredura de RM, e a técnica se tornou cada vez mais popular em aplicações médicas, graças à sua capacidade de produzir imagens detalhadas sem exposição à radiação ionizante (GONZALEZ, 2014).

### 4.2 Componentes principais de um sistema de Ressonância Magnética

#### 4.2.1 Imã

É o componente principal do sistema de RM, responsável por gerar um campo magnético estático forte e uniforme. Existem dois tipos principais de ímãs utilizados em sistemas de RM: ímãs permanentes e ímãs supercondutores (BUXTON, 2010).

#### 4.2.2 Bobinas

As bobinas são utilizadas para gerar campos magnéticos oscilantes que permitem excitar e detectar sinais de ressonância magnética nos tecidos do paciente. Existem várias bobinas diferentes utilizadas em sistemas de RM, incluindo bobinas

de radiofrequência (RF), bobinas gradientes de campo magnético (GCM) e bobinas de detecção (WILKINS, 2009).

#### 4.2.3 Gradientes de campo magnético

São usados para criar variações precisas do campo magnético ao longo do espaço, permitindo que as imagens sejam codificadas espacialmente. Os gradientes de campo magnético são controlados por computador e são capazes de gerar campos magnéticos de alta intensidade em uma escala muito pequena (BUXTON, 2010).

#### 4.2.4 Sistema de aquisição de dados

É responsável por receber, amplificar, digitalizar e armazenar os sinais de ressonância magnética produzidos pelo paciente. O sistema de aquisição de dados consiste em um conjunto de amplificadores, conversores analógico-digitais (ADCs), processadores digitais de sinal (DSPs) e um computador central para controle e armazenamento de dados (BUXTON, 2010).

#### 4.2.5 Console do operador

É o centro de controle do sistema de RM, permitindo que o operador controle o sistema, ajuste os parâmetros de aquisição e visualize as imagens produzidas (WILKINS, 2009).

#### 4.2.6 Software de processamento de imagens

É usado para processar as imagens adquiridas, removendo artefatos e melhorando a qualidade das imagens. O software de processamento de imagens inclui algoritmos de reconstrução, correção de movimento, correção de distorção geométrica e técnicas de redução de ruído (WILKINS, 2009).

### 4.3 Princípios físicos básicos da técnica de ressonância magnética

A RM é baseada em dois princípios fundamentais: o comportamento magnético dos núcleos atômicos e a ressonância magnética nuclear. Os núcleos atômicos possuem propriedades magnéticas intrínsecas. Em particular, núcleos com um número ímpar de prótons ou nêutrons têm um momento magnético nuclear, que pode ser alinhado em um campo magnético externo (MÖLLENHOFF et al., 2012).

Quando um objeto é colocado em um campo magnético estático forte, como o gerado pelo ímã em um sistema de RM, os momentos magnéticos dos núcleos atômicos se alinham com o campo magnético externo. Esse alinhamento é chamado de "polarização" dos núcleos (MÖLLENHOFF et al., 2012).

Em seguida, é aplicado um campo magnético oscilante, conhecido como campo de radiofrequência (RF), perpendicular ao campo magnético estático. Esse campo RF é aplicado através das bobinas de RF mencionadas anteriormente (NASCIMENTO, 2016).

Quando o campo RF é aplicado, os núcleos atômicos absorvem energia desse campo e podem entrar em ressonância. Isso ocorre quando a frequência do campo RF corresponde à "frequência de ressonância" dos núcleos, que é determinada pelas propriedades magnéticas dos átomos (NASCIMENTO, 2016).

Durante a ressonância, os núcleos excitados começam a precessar em torno do eixo do campo magnético estático. Essa precessão produz um sinal de ressonância, que pode ser detectado pelas bobinas de detecção e convertido em um sinal elétrico.

As informações contidas no sinal de ressonância podem ser usadas para criar imagens detalhadas dos tecidos internos do corpo. Isso é possível devido às diferentes propriedades magnéticas dos tecidos e à forma como os núcleos atômicos interagem com o campo magnético (NASCIMENTO, 2016).

### 4.4 Modalidades de Ressonância magnética

#### 4.4.1 Ressonância magnética funcional

Nos últimos dez anos, foi descoberto que as imagens obtidas por ressonância magnética poderiam ser utilizadas para detectar alterações



hemodinâmicas localizadas em regiões do cérebro associadas a funções específicas. Essa técnica é conhecida como Ressonância Magnética funcional (RMf) ou, mais especificamente, functional Magnetic Resonance Imaging. A técnica mais comumente utilizada na RMf atualmente é baseada no efeito Bold (Blood Oxygenation Level Dependent). Esse termo refere-se ao nível de oxigenação do sangue, pois o método se baseia nessa medida. O uso do efeito Bold é tão amplamente difundido na RMf que, ao mencionar a técnica, geralmente se pressupõe implicitamente que seja essa a abordagem utilizada, a menos que seja especificado o uso de outra técnica (COVOLAN, 2004).

Algumas das aplicações clínicas mais importantes da RMf é o de auxiliar no planejamento neurocirúrgico e radioterápico de tumores cerebrais e outras lesões (MAZZOLA, 2009).

#### 4.4.2 Ressonância magnética com espectroscopia

A Espectroscopia por Ressonância Magnética (RMS) é uma técnica utilizada para avaliar a distribuição e os níveis de metabólitos encontrados nos tecidos saudáveis, bem como identificar o aumento de metabólitos tipicamente observados em tecidos tumorais. Entre os metabólitos mais afetados estão a creatina, colina, lactato, citrato, N-acetilaspártato e adenosina trifosfato. A RMS é frequentemente indicada para a avaliação de lesões mamárias, prostáticas e cerebrais. Suas principais aplicações incluem a caracterização da lesão, a seleção de áreas para biópsia e a avaliação da resposta terapêutica (GUIMARAES, 2014).

#### 4.5 Vantagens e desvantagens da ressonância magnética

Dentre as principais vantagens destaca-se a ausência de radiações ionizantes para aquisição de imagens. É um método com elevada acurácia para estudo de medula óssea, órgãos sólidos e resolução superior de contraste nos tecidos moles quando comparados as demais técnicas. Boa identificação de lesões vasculares, sangramentos e tumores, em especial lesões a nível de sistema nervoso central. Além disso dispõem de agente de contraste com baixo poder alergênico (HOCHHEGGER, 2017).

Nas desvantagens pode-se citar o tempo relativamente longo de exame, artefatos de movimento, requerendo uma boa colaboração da parte do paciente, sensação de claustrofobia (recomenda-se nesses casos utilizar anestesia), além de ser um método oneroso (HOCHHEGGER, 2017).

## 5. AGENTES DE CONTRASTE

### 5.1 Finalidade do uso do contraste

Os ACs (agentes de contraste), são substâncias complexas utilizadas para aumentar o contraste nas imagens do exame de ressonância magnética. Em sequencias ponderadas em T1 empregam-se complexos de metais lantanídeos, principalmente a base de gadolínio, já em ponderação T2, são utilizados contraste baseado em nanopartículas ferromagnéticas (GOMES; CARNEIRO, 2019).

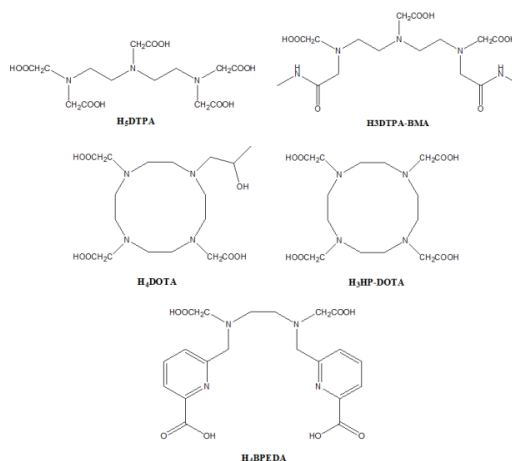
### 5.2 Tipos de base e complexos para agentes de contraste

#### 5.2.1 Base em complexos de gadolínio

O gadolínio (Gd) é um metal de transição interno que pertence a família dos lantanídeos, que se tornou o mais utilizado desde o final da década de 1980 para produção dos ACs. Possui sete elétrons desemparelhados, que, combinados com um tempo de relaxação relativamente longo, o torna muito eficaz para este fim (GONÇALVES ; RAMALHO, 2017).

Possui apenas um estado de oxidação em potencias acessíveis biologicamente ( $Gd^{3+}$ ). Este íon, quando livre na circulação, apresenta alta toxicidade com meia-vida biológica de algumas semanas. Por isso, o  $Gd^{3+}$  é complexado com ligantes quelatos, alterando sua farmacocinética e acelerando sua depuração, reduzindo assim, expressivamente sua toxicidade relativa e sua meia-vida no organismo em torno de 80 minutos (GONÇALVES ; RAMALHO, 2017).

**Figura 1 – Principais ligantes para complexos de Gd<sup>3+</sup>**



Fonte: Gonçalves, agosto 2017

O contraste a base de Gd, é administrado por via endovenosa, de preferência em bolus, na dose de 0,2 ml/kg (0,1 mmol/kg), na velocidade de 1 a 2 ml/segundo por método manual ou por meio de uma bomba injetora (GOMES; CARNEIRO, 2019).

Essa substância pode gerar alguns efeitos adversos, como náuseas, vômitos, urticária, cefaleia, irritação e ardor local e sensação de frio. Pode ocorrer aumento transitório nos níveis séricos de bilirrubina e ferro. Em casos graves (0,01%) laringoespasmos e choque anafilático. Em geral tais reações são muito raras na RM (GOMES; CARNEIRO, 2019).

Apesar de ser considerado seguro, a Organização Mundial de Saúde (OMS) contraindica o uso para pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) ou aguda de qualquer gravidade, recém-nascidos de até quatro semanas e pessoas no período pré-operatório de transplante hepático. Já foi demonstrado que o contraste a base de Gd consegue atravessar a placenta e também transmitido pelo leite materno, então é recomendável evitar o uso dessa substância em tais circunstâncias (GOMES; CARNEIRO, 2019).

Os contrastes a base de íons de gadolínio são os mais utilizados no Brasil, pois dispõe de diversas vantagens, como o seu alto momento magnético e pode ter grande influência no processo de relaxação longitudinal, ocasionando aumento da intensidade do contraste nas imagens de ressonância magnética (GOMES; CARNEIRO, 2019).

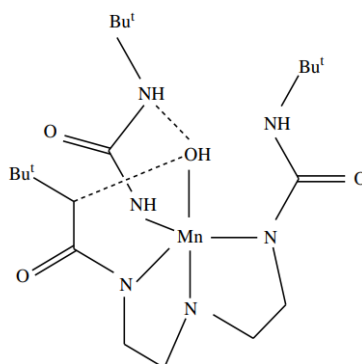
### 5.2.2 Óxidos de ferro

As nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro (SPIONs – Superparamagnetic iron oxide nanoparticles) tem despertado grande atenção nas pesquisas como agente de contraste. Possui excelentes propriedades magnéticas, biocompatibilidade e biodegradabilidade. Pesquisas recentes também apontam que os SPIONs modificados com anticorpos podem se acumular especificamente em um tumor, garantindo seu diagnóstico antecipado. O óxido de ferro mais utilizado como ACs, é a magnetita, porém existem estudos realizados com a ferroxita (GONÇALVES ; RAMALHO, 2017).

### 5.2.3 Complexos de Manganês

O manganês (Mn) possui número atômico 25 e massa 54,93, é um metal de transição externa que contendo cinco elétrons desemparelhados. Os complexos deste metal estão sendo estudados para substituir os ACs com base de  $Gd^{3+}$ , já que são menos tóxicos para o organismo. Em meio aos complexos de manganês utilizados para ACs, destaca-se o complexo  $[MnH_3buea(OH)]-2$ , mostrando-se promissor já que consegue diminuir significativamente o tempo de relaxação dos átomos de hidrogênio das moléculas de água (GONÇALVES ; RAMALHO, 2017).

**Figura 2 – Complexo  $[MnH_3buea(OH)]-2$**

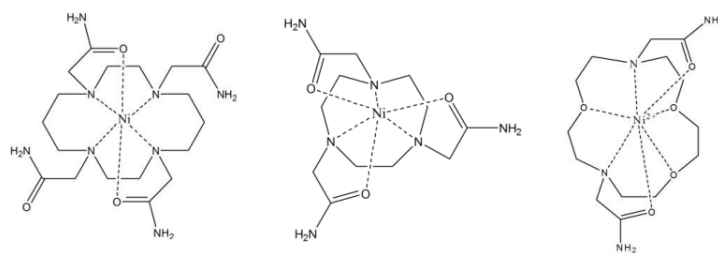


Fonte: Gonçalves, agosto 2017

### 5.2.4 Complexos de Níquel

O níquel (Ni) possui número atômico 28 e massa atômica 58,7 u, é um elemento de transição que em temperatura ambiente é um metal paramagnético. Os complexos de Ni tem alta estabilidade termodinâmica e são capazes de diminuir o tempo de relaxação dos átomos de hidrogênio das moléculas de água do organismo (GONÇALVES ; RAMALHO, 2017).

**Figura 3 – Complexos de Níquel**



Fonte: Gonçalves, agosto 2017

## 6. ESPECTROSCOPIA

### 6.1 Introdução à técnica

A espectroscopia é uma técnica científica que envolve o estudo da interação da radiação eletromagnética com a matéria. Ela permite a análise de diversos aspectos da matéria, desde a estrutura molecular até a composição química e a dinâmica molecular (SILVERSTEIN, 2019).

Existem diversas técnicas espectroscópicas, cada uma delas com suas particularidades e aplicações específicas. Entre as principais técnicas espectroscópicas, podemos destacar a espectroscopia de absorção, de emissão, de fluorescência, de ressonância magnética nuclear (RMN), de infravermelho, de Raman, de espalhamento de luz, de espalhamento de elétrons, de fotoemissão e de fotoelétrons Auger (SILVERSTEIN, 2019).

A espectroscopia tem uma longa história que remonta ao século XVII, com Isaac Newton e seu estudo sobre o espectro de luz branca. Desde então, a espectroscopia tem sido usada para identificar novos elementos químicos, desenvolver a teoria quântica e permitir a análise de diversos materiais e processos biológicos e químicos (PAVIA, 2016).

Atualmente, é amplamente utilizada em diversos campos da ciência e da engenharia, como na química, na física, na biologia, na medicina e na engenharia de materiais. Ela continua a evoluir com o desenvolvimento de novas técnicas e tecnologias, permitindo a análise de amostras cada vez menores e com maior resolução (PAVIA, 2016).

### 6.2 Fundamentos físicos da MRS

A espectroscopia por ressonância magnética (MRS) e a ressonância magnética “convencional” são métodos que dispõem dos mesmos fenômenos físicos, sendo diferenciadas na forma em que os dados são processados e demonstrados. Ao invés de imagens anatômicas tradicionais, a espectroscopia é representada por um gráfico, onde são observados picos de metabólitos que exprimem diferentes radiofrequências e intensidade (LEITE, 2003).

Esse método pode ser realizado com diversos átomos, como o fósforo, carbono, sódio, flúor e o hidrogênio, que é o principal do ponto de vista clínico, devido a sua abundância no organismo. Com a MRS é possível a distinção entre tecidos saudáveis e patológicos e analisa amostras tridimensionais (voxels) (LEITE, 2003).

Para que uma substância seja detectada pela espectroscopia, a concentração deve ser maior que 0,5-1,0 mmol/L. Por conta disso, a maioria dos aminoácidos e neurotransmissores essenciais não são detectados, sendo apenas detectados os metabólitos. De modo geral, essas substâncias não podem ser estudadas em valores absolutos e sua avaliação é feita por meio de relações, sendo o denominador a creatina ou a colina, que é menos frequente. Entretanto, é de grande importância entender que a concentração dos metabólitos varia de acordo com a região do encéfalo e com a idade do paciente (OLIMPIO, 2019).

Quando um tecido é submetido a um campo magnético externo, seus núcleos entram em ressonância a uma frequência determinada pela equação de Larmor. Essa frequência de ressonância é influenciada pela constante giromagnética ( $\gamma$ ), que é característica de cada tipo de núcleo atômico. Portanto, a velocidade de rotação de determinados núcleos nucleares está sujeita tanto ao campo magnético externo quanto ao ambiente microscópico local (BERTHOLDO; WATCHARAKORN; CASTILLO, 2017).

As interações elétricas entre esses núcleos e as moléculas circundantes resultam em alterações no campo magnético local, o que por sua vez causa modificações na frequência de rotação desses átomos. A magnitude dessa diferença na frequência de ressonância carrega informações sobre o grupo molecular que o átomo de hidrogênio está vinculado, sendo expressa em partes por milhão (ppm). A mudança química na posição de um núcleo é preferencialmente expressa em ppm, uma vez que essa medida é independente da intensidade do campo magnético. No espectro, os valores são representados no eixo horizontal, correspondendo à frequência do metabólito em ppm, determinado pelo deslocamento químico. Enquanto isso, o eixo vertical indica a amplitude do pico, representando a intensidade da resposta do sinal (BERTHOLDO; WATCHARAKORN; CASTILLO, 2017).

Alguns metabólitos, como o lactato, exibem não apenas picos únicos, mas também picos duplos, triplos ou múltiplos. Essa complexidade nos picos ocorre devido ao fenômeno de acoplamento J, também conhecido como acoplamento spin-spin.



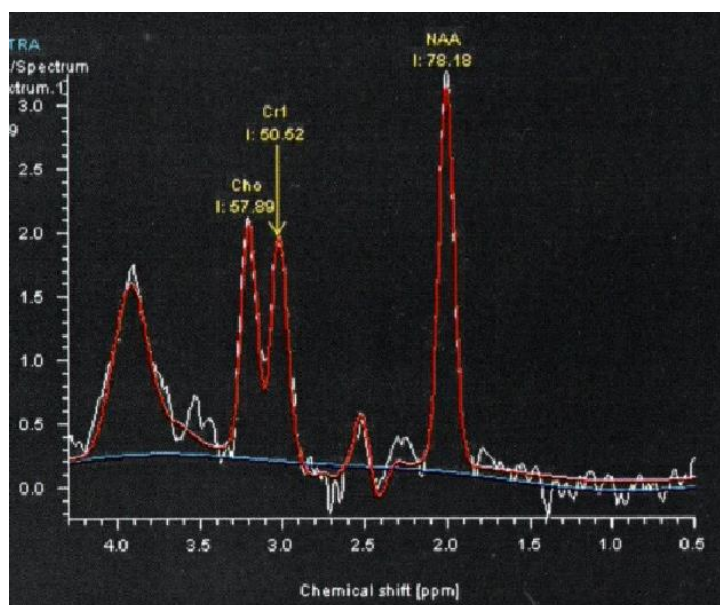
Esse fenômeno surge quando a estrutura molecular de um metabólito leva a prótons que estão localizados em diferentes grupos atômicos, como por exemplo CH<sub>3</sub> e CH<sub>2</sub>.

Devido a essa disposição molecular, esses grupos têm campos magnéticos locais ligeiramente distintos. Como resultado, cada hidrogênio ressoa em uma frequência característica baseada em sua posição na molécula. Isso se traduz em uma representação de picos múltiplos no espectro, uma vez que cada conjunto de prótons contribui com sua própria ressonância característica, levando à complexidade observada nos picos (OLIMPIO, 2019).

### 6.3 Características do pico espectral

As propriedades do pico espectral são representadas nos eixos x e y. No eixo horizontal, denominado eixo x, é exibido o deslocamento químico dos metabólitos, medido em unidades de partes por milhão (ppm). O aumento dos valores de ppm é observado da direita para a esquerda. Por outro lado, o eixo vertical demonstra a amplitude do sinal dos metabólitos, expressa de forma arbitrária. A altura do pico metabólico está relacionada a uma concentração relativa, e a área sob a curva do pico está associada à concentração efetiva dos metabólitos (OLIMPIO, 2019).

**Figura 4 – Espectro: eixo X (deslocamento químico); eixo Y (concentração relativa dos metabólitos)**



Fonte: Autoria própria

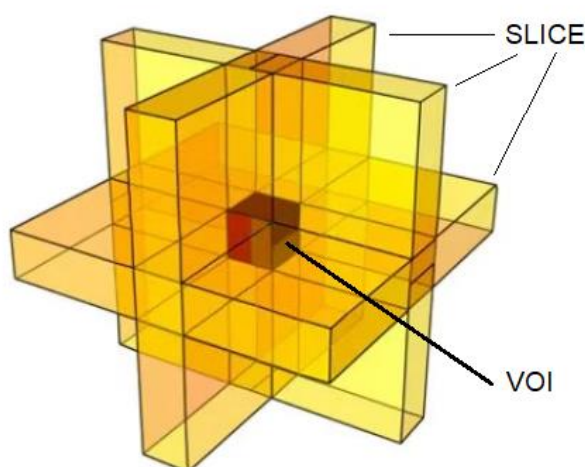
## 6.4 Métodos de aquisição do espectro

A aquisição da MRS se dá a partir de imagens anatômicas, que são utilizadas para selecionar um VOI (*Volume of interest*), onde o espectro será apresentado. Para isso, diferentes opções podem ser utilizadas, incluindo a *Single Voxel Spectroscopy* (SVS) e a *Multi Voxel Spectroscopy* (MVS), empregando tempos de eco (TE) longo e curto. Cada uma possui vantagens e desvantagens e sua escolha deve ser de acordo com um propósito específico para melhor a qualidade dos resultados (SIEMENS HEALTHCARE, 2013).

## 6.5 Single Voxel Spectroscopy

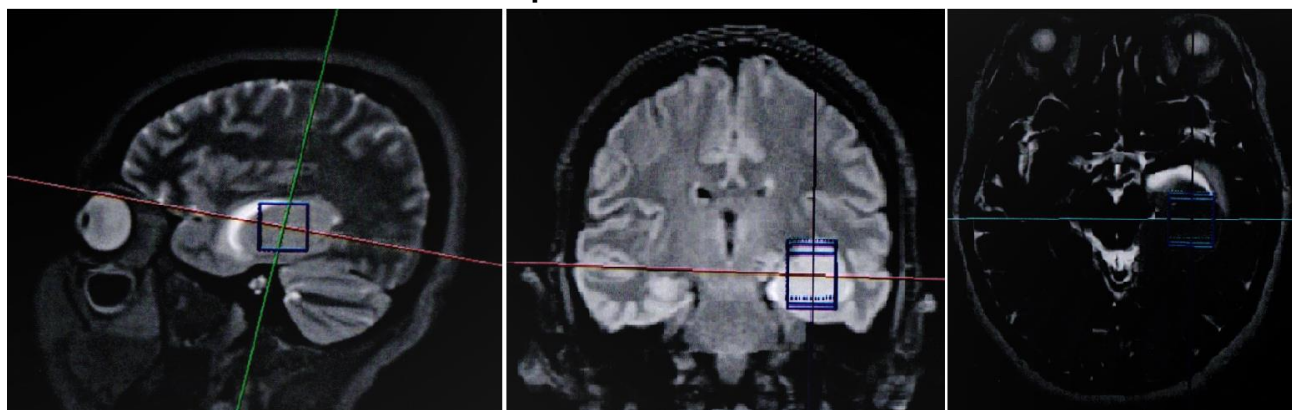
Na SVS o sinal é obtido de um único voxel previamente selecionado. Este é adquirido a partir de uma combinação de excitações seletivas de cortes em 3D, alcançado quando um pulso de radiofrequência é apostado enquanto um gradiente de campo é ligado. Isso irá resultar em três planos ortogonais e sua interseção corresponde ao VOI (OLIMPIO, 2019).

**Figura 5 – Representação espacial da SVS**



Fonte: IMAIOS, 2020

**Figura 6 – Programação da SVS na RM de crânio: plano sagital, coronal e axial respectivamente**



Fonte: Autoria própria

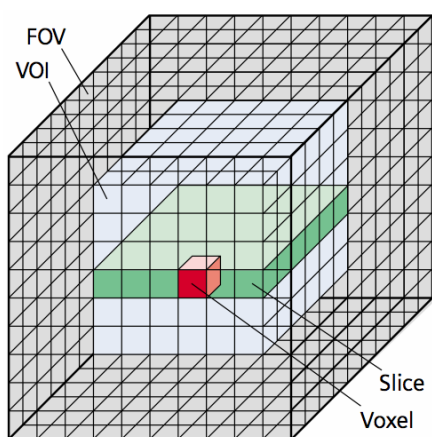
### 6.6 Multi Voxel Spectroscopy

A MVS obtém simultaneamente uma grande quantidade de voxels e uma distribuição espacial dos metabólitos dentro de uma única sequência. Essa técnica é adquirida usando apenas gradientes de seleção de corte e codificações de fase, juntamente com gradientes de spoiler. Em contraste com a ressonância magnética (RM) convencional, não é aplicado um gradiente de codificação de frequência. Portanto, em vez da informação anatômica fornecida pelo sinal de RM tradicional, o sinal de MRS resulta em um espectro de metabólitos com diferentes frequências, que são derivadas das propriedades de mudança química de cada metabólito (OLIMPIO, 2019).

O produto de uma MRS é uma matriz conhecida como grade de espectroscopia. O tamanho dessa grade está relacionado ao campo de visão, previamente definido como Field Of View (FOV). A MVS pode ser bidimensional (2D) com uma única fatia (slice) ou tridimensional (3D) com várias fatias (sequência 3D). Dentro dessas fatias, cada voxel possui seu próprio espectro resultante. A resolução espacial está diretamente ligada ao número de voxels em um determinado FOV, quanto mais voxels, maior a resolução espacial. Entretanto, um maior número de voxels requer mais etapas de codificação de fase, o que, por sua vez, implica em um tempo de aquisição mais longo. Além disso, a resolução espacial também é influenciada pelo tamanho do FOV, sendo que um FOV menor resulta em uma melhor

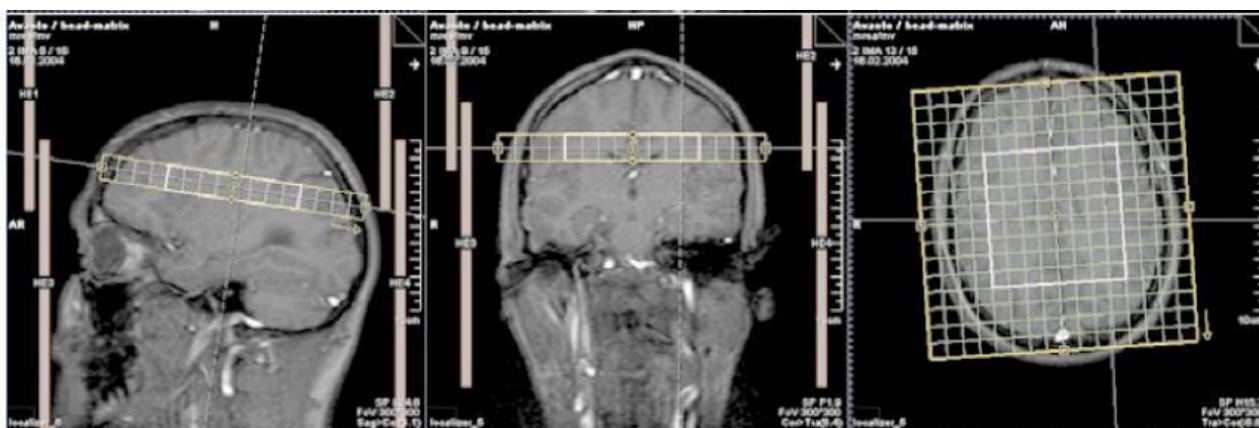
resolução espacial. A função de ponto de propagação (PSF) também desempenha um papel importante na determinação da resolução espacial (SIEMENS HEALTHCARE, 2013).

**Figura 7 – Representação espacial da MVS**



Fonte: Siemens, 2006.

**Figura 8 – Programação da MVS na RM de crânio: plano sagital, coronal e axial respectivamente**



Fonte: Siemens, 2006.

## 6.7 Indicação de escolha do método de aquisição (SVS ou MVS)

Em casos de lesão focal única ou doença difusa, para diferenciação de tumor ou abscesso, complementar estudo de espectroscopia multi-voxel em lesões focais (por exemplo, espectroscopia single-voxel de TE curto para complementar espectroscopia multi-voxel de TE longo) em áreas próximas aos ossos do crânio ou quando existe dificuldade de obter um corte aceitável, a SVS é indicada. Sempre que possível, posicionar um VOI idêntico na região homóloga do hemisfério contralateral para comparação. Já na MVS, utilizá-la quando houver lesão indefinida, múltipla ou heterogênea (ÖZ et al., 2014).

## 6.8 Diferentes tempos de eco utilizados na MRS

O fenômeno de eco foi descrito por Erwin Louis Hahn no ano de 1950, onde relata que se excitarmos os prótons com um pulso de radiofrequência inicial de  $90^\circ$  e após um determinado espaço de tempo ( $t$ ), lançarmos um segundo pulso de  $180^\circ$ , notaremos que além do surgimento de sinal na bobina após o primeiro pulso, também haverá o surgimento de um segundo sinal. Logo, é chamado tempo de eco (TE) o intervalo de tempo entre a aplicação do pulso inicial de radiofrequência de  $90^\circ$  e o pico do eco (MAZZOLA, 2009).

Tanto a MRS por single voxel ou multi-voxel podem ser obtidas utilizando diferentes tempos de eco (TE), que resultam em espectros distintos. O TE curto corresponde a 20 a 40 ms. Este possui RSR (relação sinal ruído) maior e menor perda de sinal, devido a ponderação de T2 e T1. Portanto, geram um espectro com mais picos de metabólitos, como glutamina-glutamato e o mioinositol, que não podem ser detectados em TE com valores mais altos (BERTHOLDO; WATCHARAKORN; CASTILLO, 2017).

Espectros com TEs longos (entre 135 e 288 ms) tem pior RSR, porém possuem pico espectrais mais simples por conta da supressão de alguns sinais. Em TE na faixa de 135 a 144 ms, o pico de lactato é invertido abaixo de linha de base, o que é considerado de muita importância, pois permite melhor visualização deste pico, já que este se sobrepõe com o pico de lipídios (BERTHOLDO; WATCHARAKORN; CASTILLO, 2017).

## 7. METABOLITOS CEREBRAIS RELACIONADOS COM A ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A espectroscopia por RM permite a detecção de vários metabólitos, e compreender seus papéis biológicos é de extrema importância para fornecer uma visão fisiopatológica para diagnóstico e monitoramento de diversos tipos de patologias. O conhecimento sobre níveis de concentrações dos neurometabólitos adquiridos nos tecidos durante o envelhecimento natural é pré-requisito para identificação e análise das alterações metabólicas cerebrais causadas por processos neurodegenerativos. Os metabólitos detectáveis e utilizados em estudos clínicos são: N-acetilaspártato (NAA), colina (Cho), creatina e fosfocreatina (tCr), glutamato (Glu) e glutamina (Gln), mio-inositol (mI) (PEREIRA, 2021).

### 7.1 Composto N-acetilaspártato

A identificação inicial do N-acetilaspártato como um metabólito foi feita no ano de 1956, a partir da análise de cérebro de gatos. Este é formado pelos componentes N-acetilaspártato (NAA) e pelo N-acetilaspártilglutamato (NAAG). Sua dispersão química à espectroscopia é de 2,02 e 2,6 ppm (PIMENTEL, 2015).

Os níveis de NAA diminuem com a idade lentamente, na taxa de 0,5 a 3% a cada 10 anos. É sintetizada a partir da acetilcoenzima-A e aspártato pela N-acetiltransferase-8 (NAT8L), estando localizada na mitocôndria e citoplasma dos neurônios (corpo celular, dendritos e axônios), logo, é considerado como um marcador de integridade neuronal e o mais abundante na espectroscopia por RM no cérebro humano saudável. Não participa de nenhuma via metabólica dessas células, e o NAAG é restrito às vias glutamatérgicas. A degradação do composto N-acetilaspártato é feita pelas células da glia (PIMENTEL, 2015).

A ausência ou diminuição da concentração de NAA pode ser caracterizado por perda ou degradação neuronal, cabíveis em condições como lesões neoplásicas, tumores, em isquemia cerebral, doenças degenerativas, como a esclerose múltipla, neuroinfecções, traumatismo craniano e SIDA (PEREIRA, 2021).

É mais presente na substância branca do que na cinza, sendo mais abundante nas regiões posterior e inferior do cérebro, sobretudo no cerebelo (PEREIRA, 2021).

## 7.2 Colina

A colina (Cho) não é sintetizada pelas células do sistema nervoso, logo, sua captação é feita dos líquidos extracelulares, principalmente por difusão de colina através da barreira hemato-encefálica. Existem dois sistemas de transporte ativo de colina no sistema nervoso, um de alta afinidade presente nas terminações nervosas colinérgicas e um de baixa afinidade difusamente distribuído pelos neurônios. A colina é fundamental para o desenvolvimento cerebral normal e da memória (PIMENTEL, 2015).

Concentra-se principalmente na substância branca, sendo um marcador de renovação da membrana celular (síntese e degradação de fosfolipídios), refletindo a proliferação celular. Em lesões tumorais cerebrais, os níveis de Cho são correlacionados com o grau de malignidade refletindo celularidade. É considerada inespecífica, pois seu aumento pode ser observado também em no infarto (de gliose ou dano isquêmico à mielina) ou inflamação (proliferação glial) (PEREIRA, 2021). O pico espectral da colina corresponde aos níveis totais de colina livre, acetilcolina, glicerofosforilcolina e a fosfocolina, exibindo dispersão à espectroscopia de 3,2 ppm (PIMENTEL, 2015).

## 7.3 Creatina

A creatina é oriunda da dieta (principalmente da ingestão de carne) e da síntese endógena, pelos neurônios e células da glia. Sua concentração varia de acordo com a região do encéfalo, porém é conhecido que a substância cinzenta apresenta maiores níveis deste metabólito do que na branca. A espectroscopia deste metabólito espelha o sinal de creatina e da fosfocreatina, tendo dispersão à espectroscopia de 3,03 e 3,09 ppm (PIMENTEL, 2015).

Esses metabólitos são reservatórios de fosfato de alta energia para geração de adenosina trifosfato (ATP), portanto, marcador do metabolismo energético cerebral. Nos tumores do cérebro, o sinal de Cr é ligeiramente variável, que muda com o tipo e grau de tumor. Na espectroscopia por ressonância magnética característico das neoplasias cerebrais é um alto nível de Cho, redução de NAA e

pequenas alterações de Cr. Porém, gliose pode causar um aumento pouco expressivo de Cr, por conta da elevação da densidade de células gliais (OLIMPIO, 2019).

#### 7.4 Glutamato-glutamina (Glx)

A glutamina (Glu) e o glutamato (Gln) são neurotransmissores excitatórios do sistema nervoso, sendo difusamente distribuídos. Neste grupo também se apresenta o ácido gama-aminobutírico (GABA) que faz parte do sistema gabaérgico, envolvido em processos fisiológicos importantes, como o sono, dor, controle motor e ansiedade (PEREIRA, 2021).

Estudos apontam elevações no pico da Glu em pessoas portadoras de esclerose múltipla, em elevações no pico da Gln casos de encefalopatia hepática e na síndrome de Reye, enquanto a avaliação do GABA vem sendo utilizado para avaliar o efeito de drogas (por exemplo, os anticonvulsivantes) sobre o sistema nervoso central. O pico Glx está atribuído ao espectro em 2,05ppm (glutamato-glutamina) e 2,50 ppm (GABA) (PIMENTEL, 2015).

#### 7.5 Mio-inositol

O mio-inositol (ml) é gerado por nova síntese a partir de glicose pelas células da glia. Este compõe as biomembranas, atuam como segundo mensageiro intracelular e tem função de osmólito orgânico, mantendo o volume celular. Possui dispersão à espectroscopia de 3.56 ppm. Altas concentrações de ml aparecem em proliferação de células gliais ou com aumento do tamanho das mesmas, como ocorre na inflamação. Os níveis de ml são elevados na gliose, astrocitose e na doença de Alzheimer (PEREIRA, 2021).

#### 7.6 Lactato

O pico de lactato (Lac) é pouco visualizado no cérebro normal, porém é possível visualizar um pequeno pico em alguns estados fisiológicos, como em recém-nascidos durante as primeiras horas de vida. Como o lactato é um produto da glicólise anaeróbia, sua concentração aumenta sob metabolismo anaeróbico, por exemplo na



hipóxia cerebral, isquemia, convulsões e distúrbios metabólicos (principalmente os mitocondriais). Seu pico se projeta acima da linha de base na aquisição TE curto/longo e inverte abaixo da linha de base em TE de 135-144ms. Aumento deste pico pode sinalizar acúmulo de macrófagos (inflamação aguda, por exemplo). Esse metabólito também se acumula nos tecidos com pouca difusão, como cistos, hidrocefalia de pressão normal e tumores císticos (BERTHOLDO; WATCHARAKORN; CASTILLO, 2017).

## 7.7 Lipídios

Os lipídios (Lip) compõem as membranas celulares, que não são visualizadas com TE longo pelo seu curto tempo de relaxamento. Existem dois picos de lipídios: prótons de metileno e prótons de metil (com dispersão à espectroscopia a 1.3 ppm e 0.9 ppm respectivamente). Estes picos estão ausentes no cérebro normal, porém a presença de lipídios pode revelar contaminação do voxel a partir de tecidos adiposos adjacentes (por exemplo, gordura no tecido subcutâneo, couro cabeludo e espaço diplóico). Em situações patológicas, como em metástases ou em tumores malignos primários, o pico de lipídios pode ser visto, pois há ruptura da membrana celular ou necrose do tecido (OLIMPIO, 2019).

## 7.8 Alanina

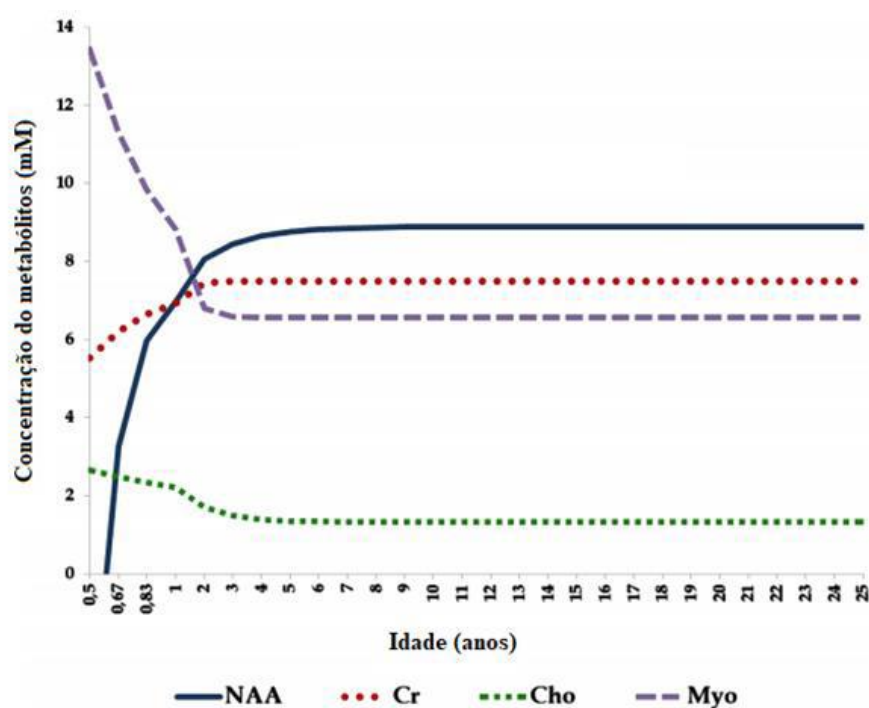
A alanina (Ala) é um aminoácido atribuído ao espectro em 1.48 ppm, seu pico está localizado acima da linha de base nos espectros obtidos com TE curto e inverte abaixo da linha de base na aquisição usando TE de 135-144 ms, o pico deste metabólito pode ser ofuscado pelo lactato. O aumento da concentração de alanina poderá aparecer em defeitos no metabolismo oxidativo. Em tumores, o nível elevado de Ala é específico para meningiomas (OLIMPIO, 2019).

## 7.9 Mudanças nos níveis de concentração dos metabólitos associados à idade

Existem vários estudos clínicos comprovando que os níveis de concentrações dos metabólitos cerebrais tendem a alterar ao longo dos anos em

indivíduos saudáveis. Durante os 2 a 3 primeiros anos de vida, ocorrem variações principalmente devido ao processo de mielinização. O nível de mio-inositol em recém-nascidos é alto, mas tendem a estabilizar entre 4 e 6 meses de vida, enquanto isso os níveis de NAA e Cho são baixos, mas aumentam nos 2 primeiros anos de vida (PEREIRA, 2021).

**Figura 9 – Mudança nas concentrações de NAA, Cr, Cho e ml que ocorrem em indivíduos saudáveis nos primeiros dias de vida até a fase adulta**



Fonte: Pereira, 2021

## **8. LESÕES NEOPLÁSICAS E ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

### **8.1 Neoplasias**

Neoplasia é literalmente designada como “novo crescimento”. Entende-se que células neoplásicas foram transformadas por conta de alguma mutação em seu DNA, sendo induzida pela exposição a agentes mutagênicos ou de ocorrência espontânea como parte de envelhecimento. Esta condição faz com que essas células escapem das influências reguladoras que controlam o crescimento celular normal e continuem a se replicar. As neoplasias desfrutam também de certo grau de autonomia e tendem a aumentar seu tamanho independentemente de seu ambiente local. Porém, em todas as situações, dependem do hospedeiro para sua nutrição e suprimento sanguíneo (KUMAR, 2018).

As neoplasias do SNC (sistema nervoso central) podem ser primárias ou secundárias (metastáticas). As neoplasias primárias podem ser intraparenquimatosas (intra-axiais), quando originadas no parênquima cerebral ou cerebelar, na medula espinhal e no tronco encefálico, ou extraparenquimatosas (extra-axiais), quando surgem nas meninges ou tecidos adjacentes. As lesões neoplásicas metastáticas tem sido cada vez mais frequentes por causa da maior sobrevivência dos pacientes com neoplasia submetidos a tratamentos mais eficazes (KUMAR, 2018).

#### **8.1.1 Características epidemiológicas**

Apesar de serem pouco frequentes, os tumores de SNC possuem alta morbidade e são responsáveis por mortalidade considerável dentre as neoplasias. Podem ocorrer em todos os sítios do encéfalo e em qualquer faixa etária, inclusive em adolescentes, jovens adultos e até mesmo em crianças. A grande maioria ocorre em adultos, e sua incidência aumenta progressivamente após 45 a 50 anos, até atingir o pico na sétima década de vida. Em geral, o sexo masculino é o mais acometido em quase todos os tipos de tumores do SNC, excetuando-se os meningiomas, schwannomas intracranianos e linfomas tipo MALT na dura-máter (MEDRADO, 2014).

Aproximadamente de 6% a 10% de todas as neoplasias que ocorrem no sistema nervoso central (SNC) se manifestam em crianças, o que resulta em uma alta morbidade e mortalidade, frequentemente levando a sequelas permanentes após o tratamento. Conforme relatório de 2017 do Instituto Nacional de Câncer (INCA), as neoplasias do SNC são as mais comuns entre os tumores sólidos na população infantil. Quando se incluem também as neoplasias hematopoéticas, os tumores do SNC são superados apenas pelas leucemias, que representam 33% das neoplasias pediátricas. Portanto, os tumores cerebrais são a segunda forma mais comum de câncer nesse grupo etário, com uma taxa de incidência anual de dois casos a cada 100.000 indivíduos e com o pico de ocorrência ocorrendo entre os 1 e 4 anos de idade (MEDRADO, 2014).

### 8.1.2 Principais manifestações clínicas

A sintomatologia clínica pode variar devido a alguns fatores, como a velocidade de crescimento e de progressão tumoral, presença de edema ao redor da lesão e/ou disseminação liquórica. Em geral, podem ocasionar déficits neurológicos focais, como paralisia de nervos cranianos, déficits motores e sensitivos, ataxia cerebelar, alterações pupilares, possibilidade de perda de visão se houver o acometimento do nervo óptico e/ou das vias ópticas, perda auditiva sensorial, *tinnitus*, e mais raramente vertigem quando o nervo vestibulo-coclear for acometido. Crises convulsivas inéditas, pelo acometimento do córtex cerebral e/ou do hipocampo. Sinais inespecíficos, como cefalia, náuseas e vômitos podem acontecer (FILHO, 2021).

### 8.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico das neoplasias do SNC baseia-se na análise as manifestações clínicas, achados em metodologias de neuroimagem, análise histopatológica e avaliação molecular. Em resumo, o diagnóstico necessita da correlação dos aspectos morfológicos e moleculares e cruzar com os dados clínicos e de neuroimagem (FILHO, 2021).

As avaliações por neuroimagem (principalmente pela ressonância magnética) possibilitam conhecer o volume e dimensão da lesão tumoral, avaliar o

padrão de crescimento (circunscrito ou infiltrante). Estimar a sua vascularização, como a abertura da barreira hematoencefálica pela captação de contraste e perfusão, além da presença e magnitude do edema peritumoral. E na espectroscopia por RM, que possibilita análise in vivo de metabólitos do tecido neoplásico, onde é capaz inferir o grau de celularidade tumoral, destruição axonal e neuronal, hipóxia e necrose tecidual e entre outras alterações (FILHO, 2021).

## 8.2 Meningiomas

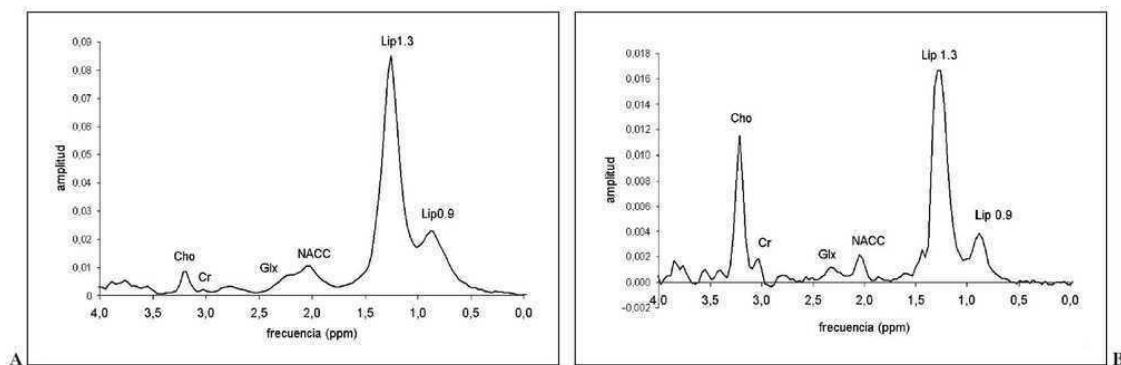
Morfológicamente, os meningiomas geralmente se manifestam como massas com uma ampla base de fixação na dura-máter. Essas lesões fibrosas tendem a ser mais firmes em sua consistência, enquanto a presença de calcificações e ossificações pode dar uma textura semelhante à areia ao serem cortadas. Áreas com coloração amarelada e consistência semigelatinosa indicam, respectivamente, lipidização e acúmulo de mucina. Metaplasias condróides, sendo localizadas e raras, não são visíveis a olho nu na macroscopia (OLIVEIRA, 2011).

Os meningiomas podem ser categorizados em diferentes subtipos, incluindo o meningotelial (sincicial), o transicional e o fibroblástico. Além disso, existem variantes, como o meningioma microcístico, secretor, psamomatoso, linfoplasmocítico, metaplásico, cordóide e papilar. Em alguns casos, um único tumor pode apresentar vários desses padrões, mas é classificado de acordo com o subtipo predominante. Às vezes, o termo "angiomatoso" é utilizado, mas é importante distingui-lo do termo "angioblástico," que muitas vezes é usado para descrever o hemangiopericitoma meníngeo em muitas situações (OLIVEIRA, 2011).

Uma vez que os meningiomas se originam fora do parênquima neural, teoricamente não deveriam conter N-Acetil-aspartato (NAA). No entanto, na prática clínica, é comum observar um sinal de ressonância em torno de 2,02 ppm, que teoricamente deveria corresponder ao NAA. Para explicar isso, várias hipóteses têm sido apresentadas. Inicialmente, atribuiu-se a esse sinal a contaminação por tecido não meningiomatoso, devido a um posicionamento inadequado ou à má delimitação do voxel. No entanto, essa explicação não se aplica a muitos casos. Atualmente, esse sinal é atribuído a outros compostos que não são o NAA, mas sim aos NACC (N-acetilados). Nos meningiomas, há um aumento significativo do sinal da colina. Além

disso, observa-se uma redução acentuada do sinal da creatina, o que foi confirmado por estudos *in vitro*. O lactato e a alanina podem também estar elevados em alguns meningiomas, embora, até o momento, não haja uma explicação clara para esse fenômeno (MAJÓS, 2005).

**Figura 10 – Espectro de meningioma em TE curto (A) e TE longo (B). Destaca-se a presença acentuada do pico de alanina (1,45 ppm)**



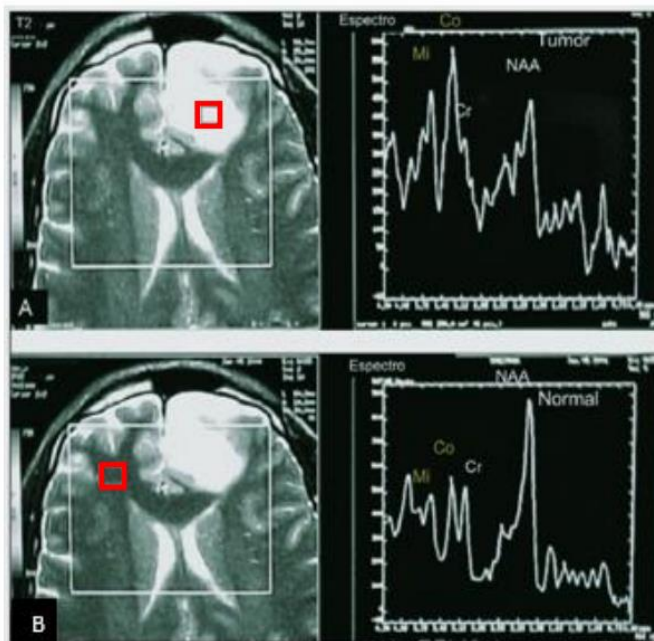
Fonte: MAJÓS, 2005

### 8.3 Astrocitomas

Os astrocitomas compõem aproximadamente 80% dos gliomas em adultos e são mais comuns nas faixas etárias entre a quarta e a sexta década de vida. Esses tumores costumam ser encontrados nos hemisférios cerebrais. Com base em suas características histológicas, os astrocitomas são classificados em três grupos distintos: astrocitoma difuso (grau II), astrocitoma anaplásico (grau III) e glioblastoma (grau IV). Conforme o grau aumenta, o prognóstico se torna mais grave (BENAGE et al., 2016).

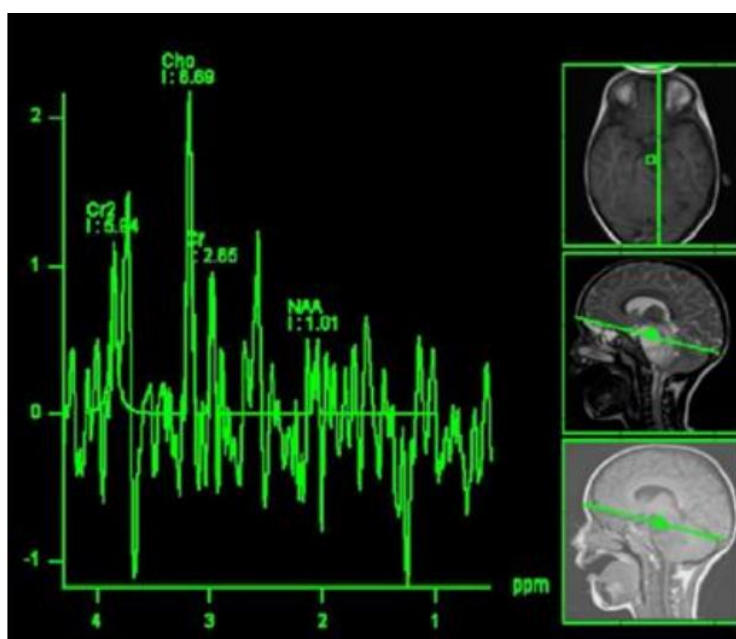
No astrocitoma cerebral de grau II, é possível visualizar alteração nos picos dos metabólitos na área tumoral, onde são detectados elevação nos picos de Cr, Co, NAA e ml (BENAGE et al., 2016).

Figura 11 – Análise espectroscópica de astrocitoma grau II (difuso) na área tumoral (A) e área normal (B). É possível observar alteração nos picos de ml, Co, Cr e NAA.



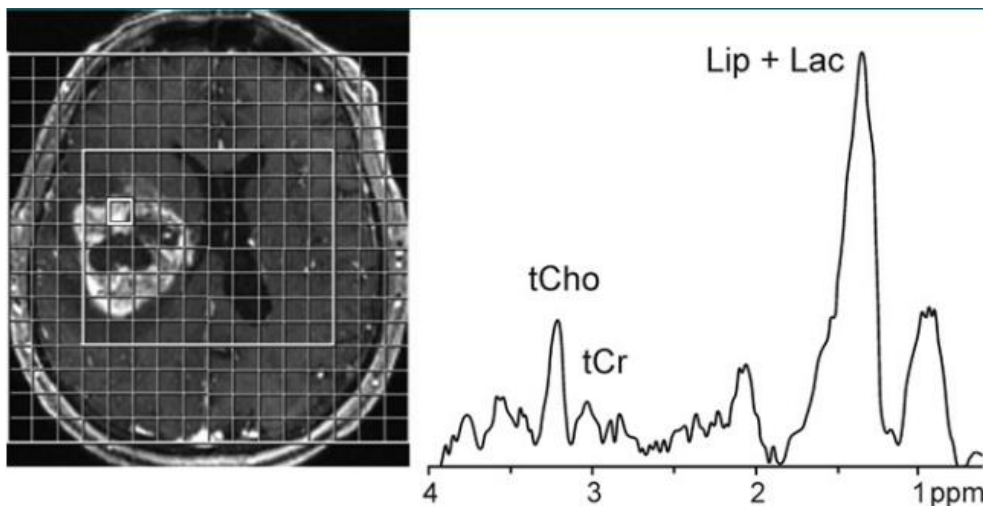
Fonte: Aragão, 2007

Figura 12 – Análise espectroscópica de astrocitoma de grau III (anaplásico). Nota-se picos de Co e NAA alterados em um paciente com tumor localizado na protuberância anular.



Fonte: Ferreira, 2012

**Figura 13 – Análise espectroscópica de astrocitoma grau IV (glioblastoma). Percebe-se razão Co/Cr elevado, bem como níveis elevados de lipídios e lactato e NAA baixo.**



Fonte: Öz et al, 2014

O aumento da relação Cho (colina)/Cr (creatina) em gliomas de alto grau, em comparação com gliomas de baixo grau, está fortemente associado à celularidade. Além disso, em grande parte dos gliomas, os estudos demonstram uma razão Cho/Cr maior que 2,0, enquanto no tecido cerebral normal essa razão é menor que 1,3. É importante observar que os valores da relação Cho/Cr muitas vezes se sobrepõem, especialmente nos graus II e III, bem como entre os graus III e IV. Devido a essa sobreposição, os gliomas de baixo grau (graus I e II) e os de alto grau (graus III e IV) são frequentemente agrupados, devido à limitação na diferenciação (FACHINETTI, 2020).

Por outro lado, observa-se uma relação inversa entre o grau do tumor e os níveis de N-acetil aspartato (NAA). De forma geral, os gliomas de baixo grau apresentam uma redução moderada nos níveis de NAA, resultando em uma diminuição da relação NAA/Cr. Este estudo identificou uma relação NAA/Cr mais baixa nos tumores de alto grau. Em outros estudos, observou-se que taxas mais baixas de mioinositol (mi)/Cr estão associadas a astrocitomas de alto grau, enquanto os astrocitomas de baixo grau exibem taxas mais elevadas de mi/Cr. Esse achado se revela útil para a identificação de astrocitomas de baixo grau nos quais a relação Cho/Cr não sofreu alterações. Além disso, observou-se uma incidência mais elevada de lactato e lipídeos nos tumores de alto grau em comparação com os tumores de baixo grau em diversos estudos (FACHINETTI, 2020).

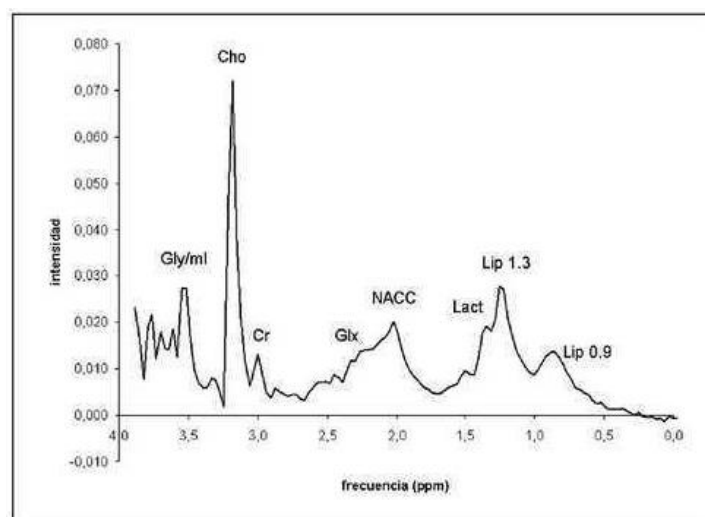


## 8.4 Metástases

As lesões metastáticas, principalmente os carcinomas, representam quase uma metade dos tumores intracranianos. Os principais locais primários, que juntam mais de 80% dos casos são: pulmão, mama, pele (melanoma), rim e trato gastrointestinal. Essas lesões formam massas bem demarcadas, muitas vezes na junção das substâncias cinzenta e branca, provocando edema local. O limite entre o tumor e o parênquima cerebral também é nítido ao nível microscópico, com gliose reativa circundante (KUMAR, 2018).

Na presença de lesão única, é clinicamente importante definir se é um tumor primário ou secundário. A maioria das metástases apresenta valores na NACC moderados a acentuadamente reduzidos, creatina reduzida e colina elevada, achados que são idênticos aos de alguns astrocitomas. Frequentemente, as metástases podem conter lipídios e lactato, como acontece em tumores gliais de alto grau, associado a presença de áreas de necrose intratumoral (MAJÓS, 2005).

**Figura 14 – Análise espectroscopia de um tumor metastático. Destaca-se o grande aumento do pico de lipídios (0,9 a 1,3 ppm)**

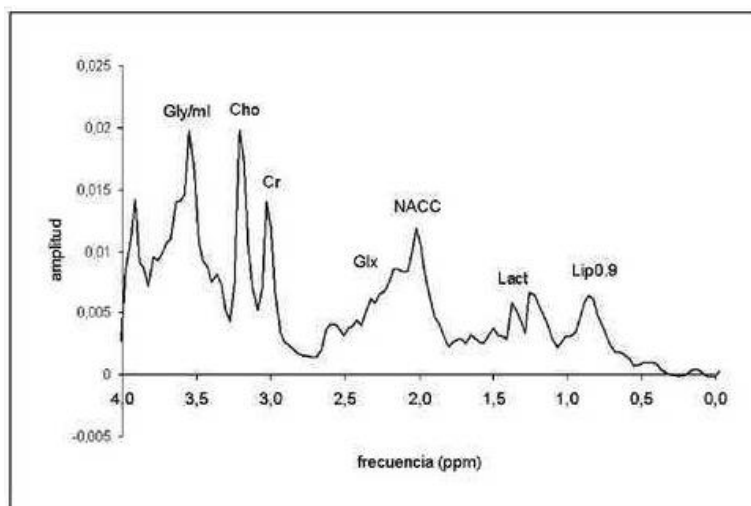


Fonte: MAJÓS, 2005.

## 8.5 Hemangiopericitomas

Hemangiopericitomas são tumores raros, originados da proliferação de pericitos, ou seja, células que envolvem os capilares. São encontrados em ossos, pulmões, crânio, partes moles profundas ou membros inferiores, sobretudo na coxa. É um tumor com potencial de malignidade incerto e quando afeta a região orbitária, pode apresentar comportamento agressivo, com grandes chances de recidiva (ZANASI, 2012).

**Figura 15 – Análise espectroscópica de um hemangiopericitoma: a presença do mioinositol é marcante neste tipo de tumor, diferenciando do meningioma, onde esse metabólito é escasso.**



Fonte: MAJÓS, 2005.

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o presente trabalho, pode-se afirmar que a utilização da espectroscopia por ressonância magnética é de extrema importância para a classificação de neoplasias cranianas, pois com ela é possível identificar as concentrações de metabólitos, podendo sugerir o tipo histopatológico da lesão, até mesmo diferenciar o grau de determinados tumores, como no caso dos astrocitomas. Sabe-se que o pico de alguns metabólitos está diretamente ligado com a progressão do tumor e seu comportamento, podendo inferir o prognóstico para o paciente. Pode ser utilizada também como exame de acompanhamento, que, logo após a confirmação do tipo de neoplasia pela biópsia (histopatologia), serve de monitoramento, mostrando ao profissional médico como a lesão se comporta frente a estratégia de tratamento escolhida e se há ou não necessidade de mudar a conduta terapêutica, visando regressão da sintomatologia e minimizar sequelas. Deve-se ressaltar também, que a espectroscopia não se limita apenas para lesões tumorais, sendo aplicável também para doenças neurodegenerativas, Alzheimer, acidente vascular encefálico, transtornos psicológicos, como depressão e esquizofrenia. Não se restringindo também ao sistema nervoso central, já que existem estudos onde é aplicado esta metodologia para estudar transtornos em próstata e mamas. Além disso, trata-se de uma metodologia não invasiva, indolor e eficaz para qualquer faixa etária, trazendo maior comodidade para o paciente.

## REFERENCIAS BIBILOGRAFICAS

ARAGÃO, Maria de Fátima Vasco et al. Espectroscopia multivoxel com tempo de eco curto: a razão colina/N-acetil-aspartato e a graduação dos astrocitomas cerebrais. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2007, v. 65, n. 2A , pp. 286-294. Epub 05 Maio 2010. ISSN 1678-4227. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000200019>>. Acesso em: 23 out. 2023

BARRETO, F. R.; OTADUY, M. C. G.; SALMON, C. E. G.. Evaluation of nuclear magnetic resonance spectroscopy variability. *Revista Brasileira de Engenharia Biomédica*, v. 30, n. 3, p. 242–247, set. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbeb/a/Q9VjFhSK6P8pT7DVZZht7Nr/?lang=en#>. Acesso em: 25 jul. 2023.

BENAGE, SUELLEN JACINTO *et al.* A ESPECTROSCOPIA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NO DIAGNÓSTICO DE TUMORES ENCEFÁLICOS PEDIÁTRICOS. *Espectroscopia*, Botucatu, SP, v. 7, p. 100-113, 1 dez. 2016. Disponível em: <http://revista.fatecbt.edu.br/index.php/tl/article/view/407>. Acesso em: 9 out. 2023.

BERTHOLDO, D.; WATCHARAKORN, A.; CASTILLO, M. Brain Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Neuroimaging Clinics*, v. 23, n. 3, p. 359–380, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23928194/>. Acesso em: 25 jul. 2023  
 BUXTON, Richard B. *Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging*. 2. ed. San Diego: [s. n.], 2010. 457 p. ISBN 9780511605505. DOI 10.1017/CBO9780511605505. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/books/introduction-to-functional-magnetic-resonance-imaging/9DF3CB81CC6FFDCC281B0F0A60015BD8>. Acesso em: 7 maio 2023.

COVOLAN, Roberto et al . Ressonância magnética funcional: as funções do cérebro reveladas por spins nucleares. **Cienc. Cult.**, São Paulo , v. 56, n. 1, p. 40-42, Jan. 2004 . Available from <[http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0009-67252004000100027&lng=en&nrm=iso](http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252004000100027&lng=en&nrm=iso)>. access on 18 June 2023.

ENGELHARDT, E. et al.. Doença de Alzheimer e espectroscopia por ressonância magnética do hipocampo. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, v. 59, n. 4, p. 865–870, dez. 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/vt6ftxCdJB7GMqgFwFVPmV/k/?format=html&lang=pt#>. Acesso em: 18 jun. 2023.

FACHINETTI, NATALIA OLIVEIRA. A espectroscopia de prótons de H por Ressonância Magnética como ferramenta para o diagnóstico diferencial entre tumores cerebrais primários versus secundários. Faculdade de Ciências Médicas - Departamento de Radiologia, Campinas, p. 1-5, 1 jan. 2020. Disponível em: <https://www.prp.unicamp.br/inscricao-congresso/resumos/2020P16641A12041O2720.pdf>. Acesso em: 9 out. 2023.

FENELON, Sandro. Aspectos éticos-legais em Imagiologia. *Radiologia Brasileira*, p. 1-4, 2003, Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/d8BXPmM949WBpPfPSYWpMBP/?format=pdf&lang=pt>, Acesso em: 15. mar. 2023.

FERREIRA, A. P. M. Espectroscopia na caracterização de gliomas em pediatria. 2012. 79 f. – Trabalho de conclusão de curso (Licenciatura em Radiologia), Universidade Atlântica, Barcarena, 2012. Disponível em: . Acesso em: 11 out. 2023.

FILHO, Geraldo B. **Bogliolo - Patologia**. Guanabara Koogan Ltda: Grupo GEN, 2021. *E-book*. ISBN 9788527738378. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527738378/>. Acesso em: 08 out. 2023.

GOMES, Raíssa Cipriano; CARNEIRO, Cristiene Costa. RESSONÂNCIA MAGNÉTICA: PRINCÍPIOS BÁSICOS NA FORMAÇÃO DA IMAGEM COM ÊNFASE NA UTILIZAÇÃO DO CONTRASTE GADOLÍNIO. *Agente de contraste*, [S. l.], p. 164-179, 1 jan. 2019. Disponível em: <https://www.periodicos.univag.com.br>. Acesso em: 16 jul. 2023.

GONÇALVES , M.A; RAMALHO, C.T. Agentes de Contraste para Imagem por Ressonância Magnética: Uma Revisão. *Agente de contraste*, Lavras-MG, p. 1511-1524, 2017. DOI 10.21577/1984-6835.20170087. Disponível em: <https://s3.sa-east-1.amazonaws.com/static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v9n4a07.pdf>. Acesso em: 16 jul. 2023.

GUIMARAES, M. D. et al.. Functional magnetic resonance imaging in oncology: HAGE, M. C. F. N. S.; IWASAKI, M.. *Imagem por ressonância magnética: princípios básicos*. **Ciência Rural**, v. 39, n. 4, p. 1275–1283, jul. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/mmPL6rMp5vmPCRpmYH84Kbm#> Acesso: 10 abr. 2023.

HOCHHEGGER, Bruno. Ressonância magnética de corpo inteiro: uma técnica eficaz e pouco utilizada. *RMI*, [S. l.], p. 1-2, 10 maio 2017. Disponível em: [http://www.rb.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=2616&idioma=Portugues](http://www.rb.org.br/detalhe_artigo.asp?id=2616&idioma=Portugues). Acesso em: 16 jul. 2023.

KALISZEWSKI, A. C. .; SILVA, F. V. da .; SILVA, M. T. da .; LUZ, R. da S. .; SIRAQUI, E. Humanização e bem-estar do paciente no exame de ressonância magnética. *Revista Remecs - Revista Multidisciplinar de Estudos Científicos em Saúde*, [S. l.], p. 15, 2022. Disponível em: <https://www.revistaremeccs.com.br/index.php/remecs/article/view/966>. Acesso em: 19 mar. 2023.

KUMAR, Vinay. **Robbins Patologia Básica**. Guanabara Koogan Ltda. Grupo GEN, 2018. *E-book*. ISBN 9788595151895. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595151895/>. Acesso em: 08 out. 2023.

LEITE, C. DA C.. Espectroscopia de prótons por ressonância magnética. *Radiologia Brasileira*, v. 34, n. 1, p. V–VI, jan. 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/8pbzFjLmSTr7fbhbj4qdfpr/#ModalHowcite>. Acesso: 28 jul. 2023.

MAJÓS, Carlos. Espectroscopia por resonancia magnética de protón en el diagnóstico de tumores cerebrales. *Ressonância magnética*, [S. l.], v. 47, p. 1-12, 1 jan. 2005. DOI 10.1016/S0033-8338(05)72790-9. Disponível em: <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-espectroscopia-por-resonancia-magnetica-proton-13070954?newsletter=true>. Acesso em: 10 out. 2023.

MAZZOLA, Alessandro. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Revista Brasileira de Física Médica*, [S. l.], p. 1-13, 1 jan. 2009. Disponível em: [http://hpc.ct.utfpr.edu.br/~charlie/docs/PPGFCET/052\\_Ressonância.pdf](http://hpc.ct.utfpr.edu.br/~charlie/docs/PPGFCET/052_Ressonância.pdf). Acesso em: 18 jun. 2023.

MEDRADO, Leandro. **Carcinogênese - Desenvolvimento, Diagnóstico e Tratamento das Neoplasias**. Editora Saraiva, 2015. *E-book*. ISBN 9788536520827. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788536520827/>. Acesso em: 23 out. 2023.

MÖLLENHOFF, Klaus *et al.* Introduction to the Basics of Magnetic Resonance Imaging. *ResearchGate*, [S. l.], p. 1-25, 15 jan. 2012. DOI 10.1007/7657\_2012\_56. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/259922659\\_Introduction\\_to\\_the\\_Basics\\_of\\_Magnetic\\_Resonance\\_Imaging](https://www.researchgate.net/publication/259922659_Introduction_to_the_Basics_of_Magnetic_Resonance_Imaging). Acesso em: 4 jun. 2023.

NASCIMENTO, Claudia. **Ressonância magnética nuclear**. Editora Blucher, 2016. *E-book*. ISBN 9788521210191. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788521210191/>. Acesso em: 04 jun. 2023.

OLIMPIO, ALINE BREATRIZ. CONTROLE DE QUALIDADE EM ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA. 2019. 89 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2019. Disponível em: <http://repositorio.utfpr.edu.br:8080/jspui/handle/1/4219>. Acesso em: 25 jul. 2023.

OLIVEIRA, R. S. F. DE .; SALES FILHO, R.. Meningiomas múltiplos em um lactente: relato de caso e revisão da literatura. **Radiologia Brasileira**, v. 34, n. 4, p. 247–250, jul. 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/CkFY9HxMFqL4LWDrMFVtP6y/#>. Acesso em: 10 out. 2023.

ÖZ, Gülin *et al.* Clinical Proton MR Spectroscopy in Central Nervous System Disorders1. *MR Spectroscopy*, Minnesota, USA, v. 270, p. 658-679, 1 mar. 2014. Disponível em: [https://mriquestions.com/uploads/3/4/5/7/34572113/brain\\_mrs\\_review\\_radiology\\_2014radiol\\_2e13130531.pdf](https://mriquestions.com/uploads/3/4/5/7/34572113/brain_mrs_review_radiology_2014radiol_2e13130531.pdf). Acesso em: 11 set. 2023.

PAVIA, Donald L.; LAMPMAN, Gary M.; KRIZ, George S.; VYVYAN, James R. **Introdução à espectroscopia**. Cengage Learning Brasil, 2016. *E-book*. ISBN 9788522123391. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788522123391/>. Acesso em: 16 abr. 2023.

PEREIRA, DANILO RODRIGUES. TÉCNICAS PARA ANÁLISE DE DADOS DE ESPECTROSCOPIA MULTIVOXEL DE PRÓTONS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA: ESTUDO APLICADO EM ESPECTROS ADQUIRIDOS NA SUBSTÂNCIA BRANCA E NO HIPOCAMPO EM PACIENTES COM ESCLEROSE SISTÊMICA. Orientador: PROFA. DRA. SIMONE APPENZELLER. 2021. 114 p. Tese (Doutorado em Ciências) - UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS, Campinas, 2021. Disponível em: <http://repositorio.unicamp.br/Acervo/Detalle/1235788>. Acesso em: 11 set. 2023.

PIMENTAL, LUCIANA SANTOS. AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES CEREBRAIS NA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA: Um Estudo de Espectroscopia por Ressonância Nuclear Magnética Cerebral. 2015. 113 p. Dissertação (MESTRADO) - UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA, Salvador, 2015. Disponível em: [https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/18891/1/Dissertação\\_Med\\_%20Luciana%20Santos%20Pimentel.pdf](https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/18891/1/Dissertação_Med_%20Luciana%20Santos%20Pimentel.pdf). Acesso em: 11 set. 2023.

SCHULZ, G. J. et al.. Detecção da encefalopatia hepática subclínica por espectroscopia cerebral. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 20, n. 2, p. 81–86, abr. 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/tvgbGVqpNFym6LrTvmXWywH/?lang=pt#ModalHowcite>. Acesso em: 11 mar. 2023

SIEMENS HEALTHCARE. Syngo MR E11. [S. l.: s. n.], 2015. 156 p. Disponível em: <https://doclib.siemens-healthineers.com/rest/v1/view?document-id=303460>. Acesso em: 20 ago. 2023.

SILVA SANTOS, A. R. H. da .; SANT'ANA, D. S. .; SANTOS RODRIGUES, S. A. dos .; CAVALCANTE, I. S. .; SANTOS MAIA, L. F. dos . A IMPORTÂNCIA DA QUALIDADE DA IMAGEM PARA A PRECISÃO DO DIAGNÓSTICO MÉDICO. *Revista Remecs - Revista Multidisciplinar de Estudos Científicos em Saúde*, [S. l.], p. 71, 2019. DOI: 10.24281/rremecs.2019.05.27a31.11spccs2.71. Disponível em: <https://www.revistaremeccs.com.br/index.php/remecs/article/view/256>. Acesso em: 19 mar. 2023.

SILVERSTEIN, Robert M. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. Grupo GEN, 2019. *E-book*. ISBN 9788521636472. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788521636472/>. Acesso em: 16 abr. 2023.

WESTBROOK, Catherine. **Manual de Técnicas de Ressonância Magnética, 4ª edição**. Grupo GEN, 2016. *E-book*. ISBN 9788527730402. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527730402/>. Acesso em: 02 abr. 2023.

WILKINS, Lippincott Williams &. Magnetic resonance imaging of brain and spine. 4. ed. Philadelphia: Scott W. Atlas, MD, 2009. 1871 p. v. 2. Disponível em: [https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=MU7MmTXkPeAC&oi=fnd&pg=PA2&dq=Magnetic+resonance+imaging:+the+basics.+Lippincott+Williams+%26+Wilkins.&ots=r1PB1kaLpq&sig=xVHyLtKBtIF9CbYm9Yaiw4Hp2PY&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=MU7MmTXkPeAC&oi=fnd&pg=PA2&dq=Magnetic+resonance+imaging:+the+basics.+Lippincott+Williams+%26+Wilkins.&ots=r1PB1kaLpq&sig=xVHyLtKBtIF9CbYm9Yaiw4Hp2PY&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false). Acesso em: 7 mai. 2023.

ZANASI JUNIOR, S. et al.. Hemangiopericitoma de órbita. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 27, n. 3, p. 487–489, jul. 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcp/a/XCKgVhSMJk9ZTnrHzGDc7J/#>. Acesso: 15 out. 2023.