



Universidade Atlântica
Escola Superior de Saúde Atlântica
Licenciatura em Radiologia



Cálculo do Coeficiente de Difusão Aparente (ADC), em Neoplasias Gástricas

- Projecto Final de Licenciatura -

Elaborado por: Mariana Pires Duarte Fernandes N° 200791544
Liliana Filipa Ribeiro Almeida N° 200791656

Orientadores: Doutora Sandra Tecelão
Mestre Jorge Moura
Mestre Júlio Lopes

Orientadores externos: Dr. Rui Mateus Marques
Mestre Joana Fialho

Análise estatística: Doutora Isabel Tomás Oliveira

Barcarena, Julho de 2011

Universidade Atlântica
Escola Superior de Saúde Atlântica
Licenciatura em Radiologia

Cálculo do Coeficiente de Difusão Aparente (ADC), em Neoplasias Gástricas

- Projecto Final de Licenciatura -

Elaborado por: Mariana Pires Duarte Fernandes N° 200791544
Liliana Filipa Ribeiro Almeida N° 200791656

Orientadores: Doutora Sandra Tecelão
Mestre Jorge Moura
Mestre Júlio Lopes

Orientadores externos: Dr. Rui Mateus Marques
Mestre Joana Fialho

Análise estatística: Doutora Isabel Tomás Oliveira

Barcarena, Julho de 2011

Os autores são os únicos responsáveis pelas ideias expressas neste documento

Agradecimentos

Após vários meses de trabalho, gostaríamos de agradecer a todos aqueles que de forma directa e indirecta contribuíram para sucesso deste trabalho.

Em especial, queremos agradecer à Doutora Sandra Tecelão pela orientação, disponibilidade e dedicação demonstrada ao longo da realização deste trabalho.

Ao Dr. Rui Mateus Marques por toda a disponibilidade e colaboração, pois sem ele não seria possível a realização deste trabalho.

À Mestre Joana Fialho também pelo seu empenho e dedicação na colaboração com o Dr. Rui Mateus Marques.

À Doutora Isabel Tomás Oliveira pela sua colaboração e ajuda na análise estatística deste estudo.

Agradecemos ainda, aos nossos pais, que sempre estiveram presentes nos momentos mais difíceis e a quem agradecemos tudo o que somos hoje.

Aos nossos amigos, pela ajuda e apoio prestado ao longo destes quatro anos.

Resumo

Com o desenvolvimento da Ressonância Magnética ao nível dos estudos funcionais surge, a Ressonância Magnética Ponderada por Difusão (DWI), uma técnica não invasiva, que é capaz de avaliar a estrutura dos tecidos biológicos. Esta baseia-se na medição da difusão das moléculas de água, que nos tecidos biológicos, corresponde ao movimento destas moléculas nos espaços intracelular, extracelular e nos espaços intravasculares. A análise das Imagens Ponderadas por Difusão pode fornecer informações qualitativas e /ou quantitativas que podem ser úteis, principalmente, na avaliação de tumores.

Com este estudo pretende-se avaliar a importância da Imagem de Ressonância Magnética Ponderada por Difusão, na análise de Neoplasias Gástricas.

Neste estudo foi utilizada uma amostra composta por 18 doentes, 14 do sexo masculino e 4 do sexo feminino, como idades compreendidas entre os 43 e 83 anos (68 ± 11 anos). Os doentes foram seleccionados com base em dois critérios: confirmação do diagnóstico de neoplasia gástrica e lesões passíveis de serem medidas com uma ROI mínima de 15 pixéis. A confirmação histopatológica foi obtida com base na ressecção cirúrgica dos doentes. O ADC foi calculado utilizando três valores de b ($b = 50, 400$ e $800 \text{ mm}^2/\text{s}$).

Na amostra referida anteriormente, foram analisados, 23 gânglios, 3 lesões tumorais e 3 lesões hepáticas. Relativamente às lesões analisadas, os gânglios apresentaram uma média de ADC médio de $(1,46 \pm 0,45) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Após a análise geral dos gânglios, estes foram agrupados por estadios, de acordo com o resultado histopatológico, nos quais foram obtidas as seguintes médias: no estadio N0 – $(1,43 \pm 0,36) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; no estadio N1- $(1,27 \pm 0,30) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; no estadio N2 – $(1,69 \pm 0,70) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e no estadio N3A – $(1,54 \pm 0,47) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($p = 0,614$). Quanto às lesões tumorais analisadas, estas apresentam um valor de ADC médio de $(1,29 \pm 0,79) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, e as lesões hepáticas um valor de ADC médio de $(1,68 \pm 0,41) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Com base nos resultados obtidos podemos concluir que a Imagem de Ressonância Magnética Ponderada por Difusão é uma técnica promissora na análise das Neoplasias Gástricas, nomeadamente na detecção de gânglios invadidos.

Palavras-chave: Neoplasia Gástrica; Ressonância Magnética; Imagem ponderada por Difusão; Coeficiente de Difusão Aparente

Abstract

With the development of MRI, appears the Diffusion-weighted MRI (DWI), a noninvasive technique that is able to evaluate the structure of biological tissues. This technique is based on the measurement of water molecules diffusion, which in biological tissues, corresponds to the movement of these molecules in intracellular, extracellular and intravascular spaces. Analysis of Diffusion-weighted images can provide qualitative and/or quantitative information that may be useful for tumors evaluation.

The aim of this study was to evaluate the importance of DW MRI in the analysis of Gastric neoplasms.

In this study 18 patients, 14 males and 4 females, age range 43 and 83 years (68 ± 11 years). Patients were selected based on two criteria: confirmation of the diagnosis of gastric cancer and lesions that can be measured with a ROI of at least 15 pixels. Histopathologic confirmation was obtained based on surgical resection of patients. The ADC was calculated using three different values of b ($b = 50, 400$ and $800 \text{ mm}^2/\text{s}$).

With the sample referred above it were analyzed, 23 nodes, 3 tumors and 3 liver lesions. The nodes have an average ADC of $(1.46 \pm 0.45) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. After the general analysis of the lymph nodes, these were grouped in stages, according to their histopathology: in N0 stage – $(1.43 \pm 0.36) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in stage N1- $(1, 27 \pm 0.30) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in stage N2 – $(1.69 \pm 0.70) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and in stage N3A – $(1.54 \pm 0.47) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($p = 0.614$). As for the tumors analyzed, they presented an average ADC of $(1.29 \pm 0.79) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Regarding liver lesions, the average ADC was $(1.68 \pm 0.41) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Based on the obtained results we can conclude that magnetic resonance imaging Diffusion-Weighted is a promising technique for Gastric neoplasms analysis, particularly in the detection of lymph nodes invaded.

Keywords: Gastric Neoplasm; Magnetic Resonance; Diffusion-weighted image; Apparent Diffusion Coefficient

Índice

Agradecimentos	V
Resumo	VI
Abstract.....	VIII
Índice	IX
Índice de Figuras	XI
Índice de Tabelas	XII
Gráficos	XIII
Lista de abreviaturas e siglas	XIV
Introdução.....	16
Capítulo I – Enquadramento Teórico	22
1.1 Breve História da Ressonância Magnética	23
1.2 Princípios Físicos da Ressonância Magnética	26
1.2.1 Estrutura atômica e Núcleo de Hidrogénio	26
1.2.2 Spin e o momento magnético	27
1.2.3 Movimento de precessão e Equação de Larmor.....	29
1.2.4 Coordenadas no espaço (x, y e z): eixo longitudinal e plano transversal.....	30
1.2.5 Aplicação de um campo de radiofrequência: Noção de ressonância	31
1.2.6 Processos de relaxação: longitudinal e transversal	33
1.2.6.1 Tempo de relaxação longitudinal – T1	34
1.2.6.2 Tempo de relaxação transversal - T2.....	35
1.2.6.3 Constante de tempo T2 versus T2*	36
1.2.7 Parâmetros da escala temporal dos pulsos	37
1.3 Ponderação e Contraste na Imagem.....	37
1.3.1 Contraste da Imagem.....	37
1.3.1.1 Recuperação T1	38
1.3.1.2 Relaxamento T2.....	39
1.3.1.3 Contraste em T1	40
1.3.1.4 Ponderação em T1	41
1.3.1.5 Contraste em T2.....	42
1.3.1.6 Ponderação em T2	42
1.3.1.7 Contraste na densidade protónica	43
1.3.1.8 Ponderação em Densidade Protónica	43

1.4 Formação da Imagem.....	44
1.4.1 Codificação do sinal	44
1.4.2 Gradientes de Campo Magnético	44
1.4.3 Selecção de corte, codificação de fase e codificação de frequência	46
1.5 Espaço K	48
1.5.1 Características do Espaço K.....	49
1.6 Sequências de impulso.....	50
1.6.1 Spin-Echo	50
1.6.2 Gradiente-Echo.....	51
1.7 Ressonância Magnética ponderada por Difusão	52
1.7.1 Formação de Imagens ponderadas por Difusão	53
1.7.2 Como interpretar a DWI.....	55
1.7.2.1 Análise Quantitativa	56
1.7.3 Aplicações Clínicas da DWI	58
1.8 Neoplasias Gástricas	58
1.8.1 Epidemiologia	58
1.8.2 Patologia.....	59
1.8.3 Etiologia e Factores Predisponentes.....	61
1.8.5 Estadiamento e Prognóstico	63
1.8.6 Tratamento	64
1.8.7 Disseminação Tumoral.....	67
Capítulo II – Metodologia	68
2.1 População e amostra	69
2.2 Aquisição, protocolo e parâmetros	69
2.3 Cálculo do ADC.....	74
2.4 Análise estatística	74
Capítulo III – Resultados	76
3.1 Caracterização da amostra	77
3.2 ADC das Lesões analisadas	77
3.3 Comparação dos valores de ADC com os resultados histopatológicos dos gânglios	79
Discussão e Conclusão	81
Bibliografia.....	86
Anexos	90

Índice de Figuras

Figura 1 Incidência da Neoplasia Gástrica em ambos os sexos na Europa em 2008....	18
Figura 2 Felix Bloch e Edward M. Purcell.....	23
Figura 3 Raymond Damadian.....	25
Figura 4 Explicação do momento angular - O próton de hidrogénio pode ser visto como uma pequena esfera (1), que possui um movimento de giratório, ou spin, em torno do seu próprio eixo (2); por ser uma partícula carregada positivamente (3), irá gerar um campo magnético próprio ao seu redor (4), comportando-se como um pequeno dipolo magnético (4) ou como um ímã (5), com um momento magnético (μ) associado.	27
Figura 5 Alinhamento dos prótons em relação ao campo magnético externo aplicado	28
Figura 6 Precessão.....	29
Figura 7 Eixos de coordenadas usados em IRM e o vector momento magnético (m) associado ao próton de hidrogénio.....	30
Figura 8 A: spins alinhados paralelamente e anti-paralelamente ao campo magnético externo aplicado (eixo z), realizando movimento de precessão. B: Vector magnetização resultante (M_0) de um elemento de volume do tecido	30
Figura 9 Pulsos de RF e sua nomenclatura. O pulso de 90° é chamado de pulso de excitação, o de 180° de pulso de inversão e o pulso α pode assumir qualquer valor.....	32
Figura 10 Sinal de Indução Livre (SIL) gerado pelo retorno da magnetização para o alinhamento após a aplicação de um pulso de RF de 90°	32
Figura 11 Retorno do vector magnetização ao equilíbrio	33
Figura 12 Recuperação T1 no tecido adiposo	38
Figura 13 Recuperação T1 na água	39
Figura 14 Relaxamento T2 no tecido adiposo.....	39
Figura 15 Relaxamento T2 na água.....	40
Figura 16 Contraste T1	41
Figura 17 Diferenças de T1 entre o tecido adiposo e a água.....	41
Figura 18 Contraste T2.....	42
Figura 19 Diferenças de T2 entre o tecido adiposo e a água.....	43
Figura 20 Efeito de aplicação de um gradiente de campo magnético na direcção do eixo z com amplitude de 45 mT/m. As alterações na frequência de precessão dentro do volume modificam-se de acordo com a posição ao longo do eixo z.....	46

Figura 21 Diagrama simplificado da sequência de pulso spin eco demonstrando o accionamento dos gradientes de selecção de corte (GSC), codificação de fase (GCF) e codificação de frequência ou de leitura (GL). Sempre que um pulso de RF é transmitido (RF) ocorre o accionamento de um gradiente de selecção de corte	48
Figura 22 Espaço K e a imagem de RM correspondente após a aplicação da transformada de Fourier bidimensional.....	49
Figura 23 Sequência de pulso spin eco. Pulso de 90° e aplicação no tempo (TE/2) do pulso de RF de 180°.....	51
Figura 24 Difusão livre e restrita da água	53
Figura 25 Sequência Stejskal-Tanner.....	54
Figura 26 Mudança de sinal durante a aplicação dos gradientes.....	55
Figura 27 Anatomia do Estômago.....	60
Figura 28 Nódulos linfáticos regionais do estômago	67
Figura 29 Mapa ADC em doente do sexo masculino, 62 anos com diagnóstico de neoplasia gástrica, obtidas com diferentes valores de b (b=50, 400 e 800 s/mm ²)	71
Figura 30 <i>Software</i> utilizado na análise das imagens - <i>Syngo FastView</i> , da Siemens ..	72
Figura 31 Doente do sexo feminino, 66 anos, com diagnóstico de neoplasia gástrica – marcação da ROI, no mapa ADC (B) em gânglio, com base na imagem ponderada em T2 Fat-Sat (A).....	73
Figura 32 Doente com sexo masculino, 73 anos de idade, com neoplasia da próstata – a) imagem ponderada em T2 demonstrando nódulos linfáticos bilaterais; b) imagem de difusão demonstrando os dois nódulos linfáticos com hipersinal (b = 800 s/mm ²)	84

Índice de Tabelas

Tabela 1 Taxa de sobrevivência da neoplasia gástrica de acordo com o sistema de estadiamento TNM – Tumor, Nódulo e Metástases	18
Tabela 2 Tempos de relaxação T1 e T2 aproximados para diversos tecidos do corpo humano a 1,5T	36
Tabela 3 Eixos de gradiente em planos ortogonais	46
Tabela 4 Ponderação das imagens na sequência SE.....	51
Tabela 5 Parâmetros usados nas imagens de sequência GE.....	51
Tabela 6 Factores de Risco do Tumor Gástrico.....	61

Tabela 7 Sintomas na altura do Diagnóstico Inicial em doente com Neoplasia gástrica.	62
Tabela 8 Critérios TNM para estadiamento da Neoplasia Gástrica	63
Tabela 9 Opções de Tratamento de acordo o estágio da Neoplasia Gástrica	64
Tabela 10 Grupos Ganglionares	66
Tabela 11 Parâmetros da Sequência de Difusão utilizados na avaliação de Neoplasias Gástricas	70
Tabela 12 Caracterização da amostra	77
Tabela 13 Coeficientes de Difusão Aparente dos Gânglios	77
Tabela 14 Coeficientes de Difusão Aparente de Lesões Tumorais	78
Tabela 15 Coeficientes de Difusão Aparente de Lesões Hepáticas	78
Tabela 16 Médias do valor de ADC das diversas lesões analisadas (média \pm desvio padrão)	79
Tabela 17 Comparação dos valores de ADC com os resultados histopatológicos dos gânglios	80
Tabela 18 Teste de Normalidade de <i>Kolmogorov-Smirnov</i>	80
Tabela 19 Análise de variância (ANOVA)	80

Gráficos

Gráfico 1 Mortalidade por neoplasia gástrica, no sexo masculino	17
Gráfico 2 Mortalidade por neoplasia gástrica, no sexo feminino	17
Gráfico 3 Recuperação da magnetização longitudinal	34
Gráfico 4 Relaxação da magnetização transversal	35

Lista de abreviaturas e siglas

ADC – Coeficiente de Difusão Aparente

B₀ – Campo Magnético Externo

BH – Breath-hold

DWI – Diffusion Wheighted Image

GG – Gânglio

GG-Pc – Gânglio pâncreas

GG- RP – Gânglio retroperitoneal

HASTE – Half Fourier Acquired Single-Shot Turbo Spin Echo

Hz – Hertz

IARC – Internacional Agency of Research on Cancer

LCR – Liquido cefaloraquidiano

mm – milímetros

ms – milissegundos

NEX – Número de excitações

NSA – Number of Signal Averages

RF – Radiofrequência

RM – Ressonância Magnética

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

s - segundos

SIL – Sinal de Indução Livre

SPAIR - spectral selection attenuated inversion recovery

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

TC – Tomografia Computorizada

TE – Tempo de eco

TNM- Tumor, Nódulo e Metástases

TR – Tempo de repetição

VIBE – Volumetric Interpolated Breath-hold Examination

VME – Vector de Magnetização Efectiva

WHO – World Health Organization

Introdução

A incidência do cancro, uma das mais temidas doenças crónicas, tem vindo a aumentar ao longo dos tempos, sendo actualmente a segunda causa de morte no mundo industrializado e também, em Portugal (Figueiredo, 2007).

A neoplasia gástrica é um dos tumores mais comuns do trato gastrointestinal. Segundo a *World Health Organization* (WHO), surgem anualmente 870.000 novos casos em todo o mundo. (WHO, 2003) Na Europa, e segundo a *Internacional Agency of Research on Cancer* (IARC), a neoplasia gástrica é a quinta causa de morte no sexo masculino e a sexta causa de morte no sexo feminino (IARC, 2008).

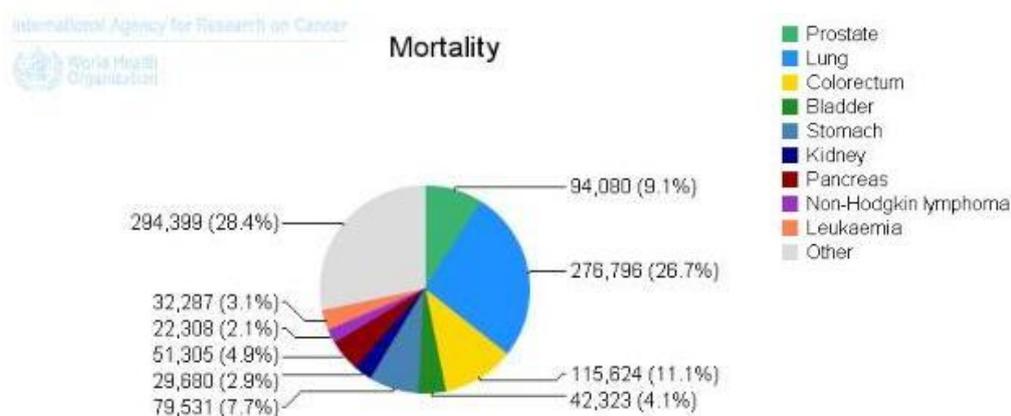


Gráfico 1 Mortalidade por neoplasia gástrica, no sexo masculino (IARC, 2008)

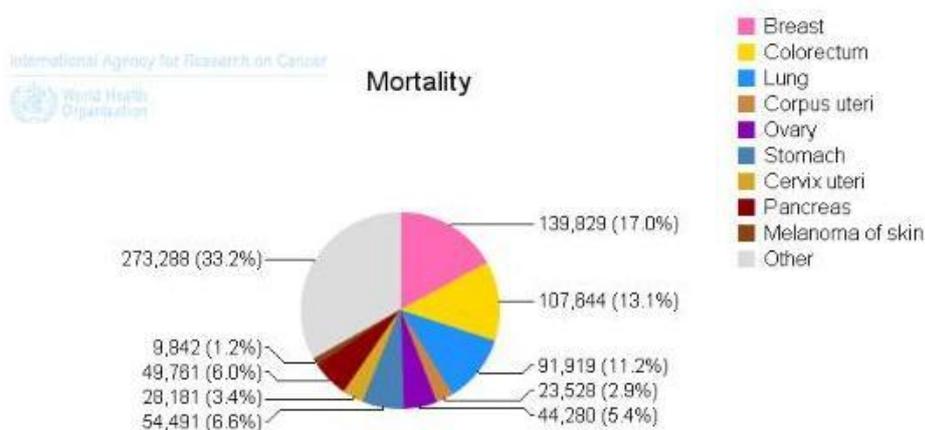


Gráfico 2 Mortalidade por neoplasia gástrica, no sexo feminino (IARC, 2008)

Segundo dados de 2008, Portugal é um dos países da Europa com maior incidência de neoplasia gástrica em ambos os sexos (IARC, 2008).

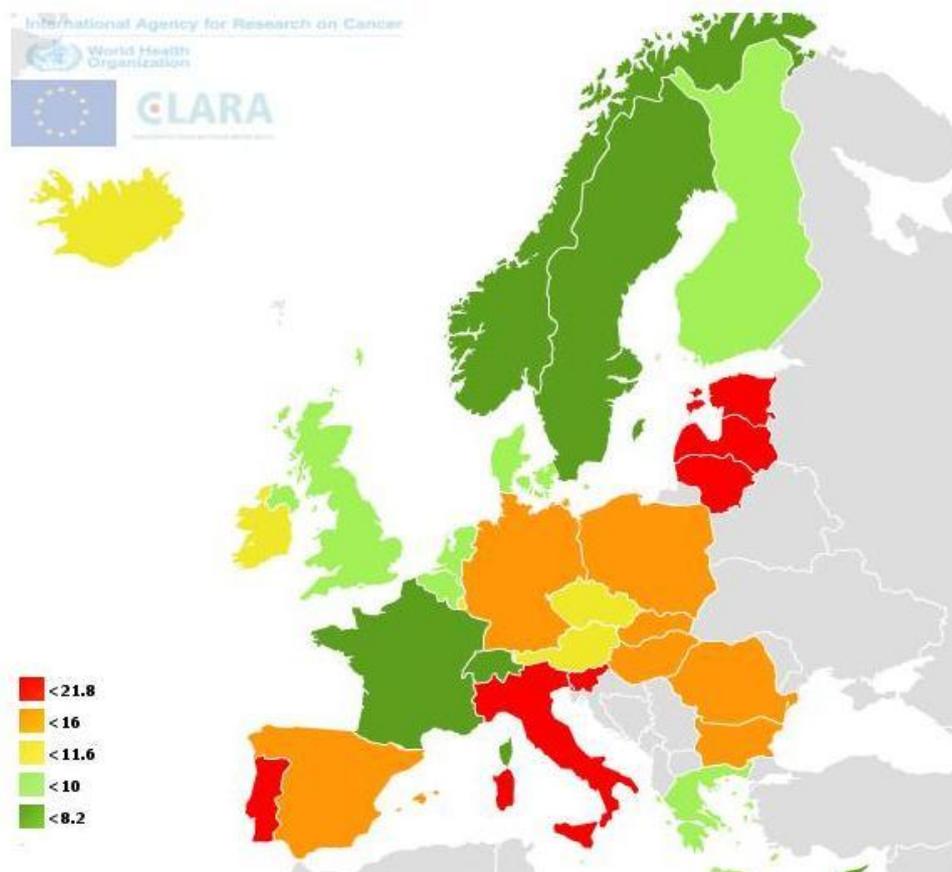


Figura 1 Incidência da Neoplasia Gástrica em ambos os sexos na Europa em 2008 (IARC, 2008)

A taxa de sobrevivência desta patologia é menor quando detectada em estádios avançados (Arocena *et al*, 2006) como podemos observar na Tabela I:

Tabela 1 Taxa de sobrevivência da neoplasia gástrica de acordo com o sistema de estadiamento TNM – Tumor, Nódulo e Metástases (Arocena *et al*, 2006)

TNM stage	% survival
I	78%
II	34%
III	20%
IV	7%

O sistema TNM destina-se à classificação de tumores malignos, descrevendo a extensão anatómica da doença e tem por base a avaliação de três componentes:

T - a extensão do tumor primário;

N - a ausência ou presença e a extensão de metástases em linfonodos regionais;

M - a ausência ou presença de metástases à distância (União Internacional Contra o Cancro, 2002).

A cirurgia é o único método de tratamento, no entanto, poucos são os pacientes operados no momento do diagnóstico. Uma vez que, a cirurgia do cancro gástrico tem uma elevada taxa de morbilidade, o correcto estadiamento do tumor antes da cirurgia é extremamente importante (Arocena *et al*, 2006).

Inicialmente, o método de imagem utilizado para o estadiamento pré-operatório do cancro gástrico era a Tomografia Computadorizada (TC). No entanto, a precisão desta técnica em demonstrar a invasão das diversas camadas da parede gástrica variava entre 25% e 66% e na identificação de metástases variava entre 65% e 72%. Estas elevadas variabilidades nas precisões, tornou necessário recorrer-se a outras técnicas de diagnóstico por imagem como por exemplo, a Ressonância Magnética (Arocena *et al*, 2006).

A Ressonância Magnética (RM), tem evoluído, nos últimos anos, como uma importante ferramenta de diagnóstico na avaliação de neoplasias (Herneth, Guccione, & Bednarski, 2003). A rápida aceitação desta técnica de imagem na prática clínica, deve-se ao facto desta não utilizar radiação ionizante, ter uma elevada capacidade para diferenciar tecidos, e de ter a capacidade de explorar não só aspectos anatómicos mas também aspectos funcionais (Mazzola, 2009).

No entanto, a RM convencional apresenta algumas limitações no fornecimento de informações clinicamente satisfatórias sobre a caracterização da lesão e da presença e extensão de tecido tumoral viável e / ou necrose do mesmo. Para se obterem estes elementos fundamentais para o diagnóstico e estadiamento do tumor, bem como, para determinar o seu prognóstico, são necessárias técnicas invasivas, como a biópsia cirúrgica. Estes métodos invasivos têm associados um potencial risco de infecção e / ou hemorragia e, além disso, estão sujeitos a erros inerentes à amostra.

No seguimento do grande desenvolvimento da Ressonância Magnética ao nível dos estudos funcionais surge, a Ressonância Magnética Ponderada por Difusão (DWI), uma técnica não invasiva, que é capaz de avaliar a estrutura dos tecidos biológicos.

(Herneth, Guccione, & Bednarski, 2003) Esta baseia-se na medição da difusão das moléculas de água, que nos tecidos biológicos, corresponde ao movimento destas moléculas nos espaços intracelular, extracelular e nos espaços intravasculares (Kele & Jagt, 2010).

Inicialmente, a DWI era utilizada para avaliar doenças do sistema nervoso central, nomeadamente, na detecção de isquémia cerebral resultante de Acidentes Vasculares Cerebrais. (Sujita *et al*, 2010) Esta técnica possui numerosas vantagens e estudos recentes, demonstraram a sua utilidade quando aplicada no estudo de outras regiões anatómicas (Sujita *et al*, 2010), como por exemplo em patologias hepáticas (Kele & Jagt, 2010). A análise das Imagens Ponderadas por Difusão pode fornecer informações qualitativas e quantitativas que podem ser úteis, principalmente, para a avaliação de tumores.

Este facto, despertou-nos interesse e como tal achámos pertinente elaborar um estudo na área da DWI, designadamente, na sua aplicação em Neoplasias Gástricas, por ser uma das principais causas de morte em Portugal e no mundo. Assim, as perguntas às qual nos propomos responder com este trabalho de investigação são:

“Qual a importância da Imagem de Ressonância Magnética Ponderada por Difusão, na análise de Neoplasias Gástricas?”, “Será que a técnica DWI consegue distinguir Neoplasias Malignas de Benignas?” e “Será que o valor do ADC dado pelo equipamento de RM é viável?”

O presente estudo tem por objectivo geral, aplicar a técnica DWI no estudo das Neoplasias Gástricas, em doentes com diagnóstico desta patologia e acompanhados no Serviço de Imagiologia do Hospital de São José - Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE, pelo Doutor Mateus Marques.

Os objectivos específicos deste trabalho são:

- Calcular o Coeficiente de Difusão Aparente (ADC), dos diferentes doentes com neoplasias gástricas.
- Diferenciar lesões malignas de benignas, de acordo com os valores de ADC obtidos.

- Validação da classificação dos tumores através da comparação com os estudos histopatológicos do tecido.

- Verificar se o valor do cálculo de ADC de forma manual corresponde ao valor de ADC dado pelo equipamento de RM.

Quanto às hipóteses do nosso trabalho são:

- A imagem da Técnica de Ressonância Magnética Ponderada por Difusão, não tem valor de diagnóstico na análise de Neoplasias Gástricas;

- A técnica DWI não consegue distinguir Neoplasias Malignas de Benignas;

- O valor do ADC dado pelo equipamento de RM não é viável.

O presente trabalho está organizado da seguinte forma:

No Capítulo I – Enquadramento Teórico, será apresentada uma breve revisão da literatura sobre a História da RM, os seus Princípios Físicos, com especial enfoque na técnica de DWI e suas aplicações clínicas. Adicionalmente, iremos falar sobre as Neoplasias Gástricas.

No Capítulo II – Metodologia, serão apresentados os métodos adoptados no estudo, a definição da população e amostra e descrição das etapas realizadas neste estudo.

No Capítulo III – Resultados, onde serão apresentados os resultados obtidos neste estudo.

Por último, é apresentada a discussão dos resultados e uma reflexão fundamentada das principais conclusões.

Capítulo I – Enquadramento Teórico

1.1 Breve História da Ressonância Magnética

Desde os princípios dos tempos, que a Humanidade ponderou e especulou sobre a estrutura básica da matéria de modo a perceber a dinâmica de agregados moleculares (Ferreira, 1998).

O povo da antiga Grécia vivia a tentar descobrir o porquê de alguns objectos poderem ser atraídos ou repelidos por forças invisíveis. Foi um filósofo da antiga Grécia, Demócrito, que no ano 400 a.C. formulou pela primeira vez a Teoria Atómica (Ferreira, 1998).

Em 1819, Hans Christian Oersted descobriu acidentalmente que a electricidade produzia magnetismo, e doze anos mais tarde Michael Faraday questionou-se e provou que se a electricidade podia produzir magnetismo porque é que o magnetismo não poderia produzir electricidade? Este fisico inglês ficou então conhecido como o “ Pai da Electricidade” sendo uma das suas contribuições para a Física, as leis de indução magnética de Faraday que estão na base da detecção de sinal em RM (Ferreira, 1998).

A chegada do século XX rapidamente transformou-se em sinónimo de uma era atómica pois muitos físicos e cientistas iriam debruçar-se sobre a RM. (Ferreira, 1998) As primeiras publicações no que diz respeito aos princípios da Ressonância Magnética surgem no ano de 1946, realizadas por dois cientistas americanos Felix Bloch, em Stanford e Edward M. Purcell, em Harvard que exploraram o átomo (Agostinho et al).

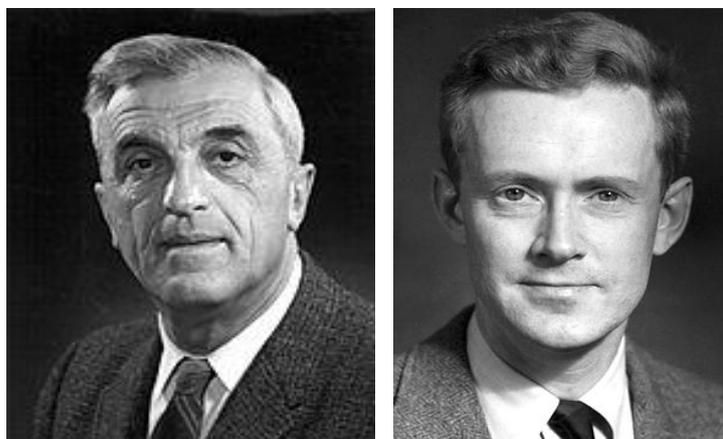


Figura 2 Felix Bloch e Edward M. Purcell (Wikipédia, 2011)

Estes dois cientistas descreveram simultaneamente e independentemente o fenómeno físico-químico, que se baseava no facto de que certos núcleos, quando submetidos a um campo magnético absorviam energia na gama das radiofrequências (RF), tornando-a a emití-la após o regresso ao seu estado original. O fenómeno foi denominado por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), (Agostinho *et al*) e permitiu a estes dois cientistas ganharem o prémio Nobel de Física em 1952 (Pisco & de Sousa, 1998).

No início dos anos 70, Raymond Damadian obteve dois tipos diferentes de sinal numa experiência em que ratos foram submetidos a um campo magnético e a pulsos de RF. O sinal da imagem obtida alterava-se conforme este provinha de tecido normal ou patológico (Agostinho *et al*).

Entretanto, em 1973 Paul C. Lauterbur vem modificar os espectrómetros de modo a fornecer sinais codificados no espaço através da variação linear do campo magnético e, assim, obteve as primeiras imagens de um objecto, não homogéneo, introduzindo a técnica de reconstrução projectiva designada por *zeumatografia* (Pisco & de Sousa, 1998).

Em 1975 é desenvolvido o primeiro protótipo de um magneto com fins comerciais e a partir daí, a evolução da RMN aplicada à medicina foi rápida. (Pisco & de Sousa, 1998) A primeira imagem foi adquirida no plano axial, a 3 de Julho de 1977, com ponderação em densidade protónica e demorou cerca de 4 horas e 45 minutos a ser adquirida. Nesta aquisição foi utilizado um “scanner”, construído por Raymond Damadian e a sua equipa ao longo de 7 anos, que designou por *Indomitable* (Ferreira, 1998).



Figura 3 Raymond Damadian (Wikipédia, 2011)

No período entre 1980 e 1983 começaram a surgir os primeiros estudos clínicos na literatura (Pisco & de Sousa, 1998) e em 1984 foi aprovada a utilização da RMN para aplicação clínica, como método de diagnóstico. Após esta aprovação o termo nuclear foi eliminado pelos radiologistas (Agostinho *et al*).

Paralelamente aos acontecimentos históricos descritos anteriormente, rasgaram-se novas fronteiras nos estudos funcionais, como é o caso das técnicas Difusão e Perfusão (Pisco, 2009). Relativamente à DWI, esta foi descrita, teoricamente, por Carr e Purcell em 1954. As suas ideias basearam-se num artigo escrito por Hahn *et al*, no qual estava descrita a influência da difusão nos tecidos na quantificação do sinal da imagem (Thoeny & Keyzer, 2007).

Com a introdução da sequência spin-eco, que se caracteriza pela aplicação de um pulso inicial de RF de 90°, seguido de um pulso de RF de 180°, aplicado por Stejskal e Tanner, no final dos anos 60, a aplicabilidade DWI foi largamente ampliada (Thoeny & Keyzer, 2007).

Em 1990, Moseley *et al*. descobriu que a aplicação da técnica de difusão no cérebro de um gato, permitia a detecção de isquémia em algumas áreas do cérebro, nos primeiros 30 minutos após o seu início. Na mesma época, Le Bihan *et al*. sugeriu que a perfusão cerebral poderia ser vista como um processo de pseudo-difusão e podia ser aproximada usando a técnica de movimento incoerente intrevoxel. Posteriormente, ficou

demonstrado que o movimento incoerente não era apenas causado por uma combinação de moléculas de água intra e extracelular e perfusão sanguínea, mas também tinha contribuições de fluxo tubular e obstáculos à mobilidade de prótons intercelulares, como o caso da fibrose (Thoeny & Keyzer, 2007).

Clinicamente, a DWI é agora um método estabelecido, utilizado rotineiramente em muitas instituições para o diagnóstico de AVC. Ao longo dos últimos anos, a DWI tornou-se cada vez mais utilizada em órgãos extracranianos (Thoeny & Keyzer, 2007).

Muller et al. relatou pela primeira vez, em 1994, a DWI em tecidos hepáticos, esplênicos e musculares normais, assim como em lesões hepáticas focais e difusas, obtendo resultados significativos. Nos anos que se seguiram, vários estudos sobre o fígado, rins e outros órgãos abdominais foram publicados. Nestes estudos, foi demonstrado que os valores do ADC dos tecidos normais e lesões podem ser medidos utilizando imagens ponderadas em difusão, e que as diferenças nos valores de ADC podem ser usados no diagnóstico diferencial (Demir *et al*, 2007).

1.2 Princípios Físicos da Ressonância Magnética

1.2.1 Estrutura atômica e Núcleo de Hidrogénio

O átomo consiste num núcleo central e electrões que orbitam em torno deste. No interior do átomo estão presentes três tipos de movimentos, que são: o electrão a girar sobre o seu próprio eixo, os electrões em órbita em torno do núcleo e o próprio núcleo a girar em torno do seu eixo. (Westbrook & Kaut, 2000)

O princípio da RM tem por base o movimento giratório de núcleos específicos presentes nos tecidos biológicos. Estes caracterizam-se por alinharem-se com o eixo de rotação do campo magnético aplicado. Segundo as leis da indução electromagnética, núcleos que têm carga efectiva e estão em rotação adquirem um momento magnético e são capazes de alinharem-se a um campo magnético externo. Isto acontece quando o número de massa é ímpar, isto é, quando há um número par de neutrões e um número ímpar de prótons ou vice-versa. O processo desta interacção designa-se por momento angular ou rotação (spin). (Westbrook & Kaut, 2000)

Os principais átomos que compõem o tecido humano são: hidrogénio, oxigénio, carbono, fósforo, cálcio, flúor, sódio, potássio e nitrogénio. (Mazzola, 2009) Estes tem o momento angular diferente de zero mas nem todos são adequados para produzir imagens por RM. Para além do momento magnético diferente de zero estes têm de possuir uma abundância natural e biológica elevada. Assim, o hidrogénio é o escolhido por possuir estas características e como tal é o elemento mais indicado para a obtenção da imagem por Ressonância Magnética. (Westbrook & Kaut, 2000)

1.2.2 Spin e o momento magnético

O átomo de hidrogénio é o mais simples da tabela periódica e possui no núcleo apenas um protão. Os protões são partículas carregadas positivamente, que possuem uma propriedade chamada spin ou momento angular (Mazzola, 2009).

Admitindo que o spin representa o movimento giratório do protão em torno do seu próprio eixo, este pode ser $+1/2$ ou $-1/2$. Concomitantemente com o spin, o protão de hidrogénio possui outra propriedade chamada de momento magnético, que faz com que o mesmo se comporte como um pequeno íman. Como para todas as partículas carregadas em movimento acelerado surge um campo magnético associado, o protão de hidrogénio comporta-se como um pequeno magneto (dipolo magnético) (Mazzola, 2009).

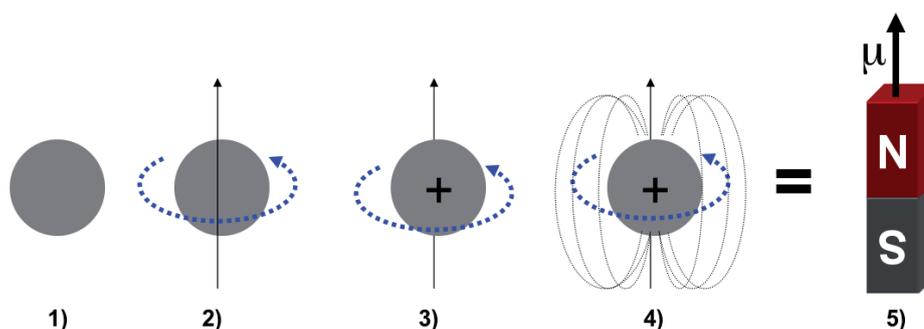


Figura 4 Explicação do momento angular - O protão de hidrogénio pode ser visto como uma pequena esfera (1), que possui um movimento de giratório, ou spin, em torno do seu próprio eixo (2); por ser uma partícula carregada positivamente (3), irá gerar um campo magnético próprio ao seu redor (4), comportando-se como um pequeno dipolo magnético (4) ou como um ímã (5), com um momento magnético (μ) associado. (Mazzola, 2009)

Assim, quando um campo magnético externo (B_0) é aplicado, os spins passam a girar em torno do eixo do campo de forma paralela ou anti-paralelamente (Westbrook & Kaut, 2000).

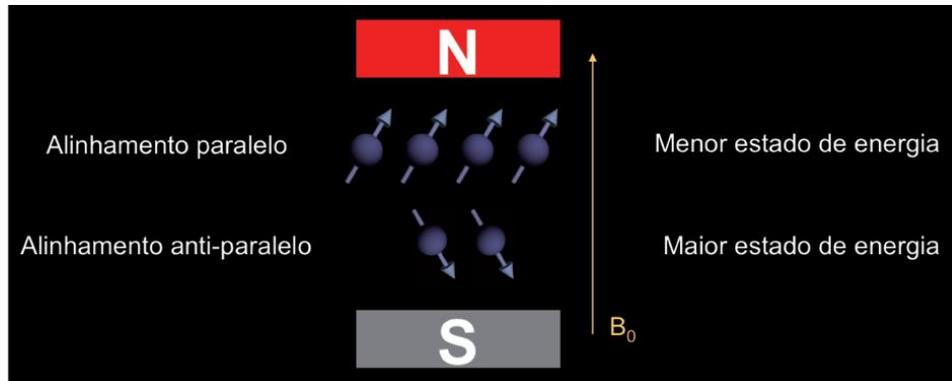


Figura 5 Alinhamento dos prótons em relação ao campo magnético externo aplicado (Mazzola, 2009)

Os núcleos de baixa energia, alinham o seu momento magnético paralelamente ao campo magnético externo e são denominados de *spin up*. Os núcleos de energia mais alta, alinham o seu momento magnético na direcção anti-paralela e são denominados de *spin down* (Westbrook & Kaut, 2000).

A diferença de população (N_{up}/N_{down}), entre os dois estados energéticos é dada pela distribuição de Boltzmann:

$$\frac{N_P}{N_{AP}} = e^{-E/kT}$$

Em que:

N_P : Número de spins alinhados paralelamente;

N_{AP} : Número de spins alinhados anti-paralelamente;

k : Constante de Boltzmann ($k=1,3805 \times 10^{-23}$ joules/kelvin);

T : Temperatura absoluta, em graus kelvin. (Mazzola, 2009)

1.2.3 Movimento de precessão e Equação de Larmor

Cada núcleo de hidrogénio constitui o vector de magnetização efectiva (VME) que gira sobre o seu eixo. A influência de B_0 produz uma rotação adicional do vector magnetização efectiva em torno do campo magnético externo. Esta rotação secundária designa-se por precessão e faz com que os momentos magnéticos descrevam uma trajectória circular em torno de B_0 .

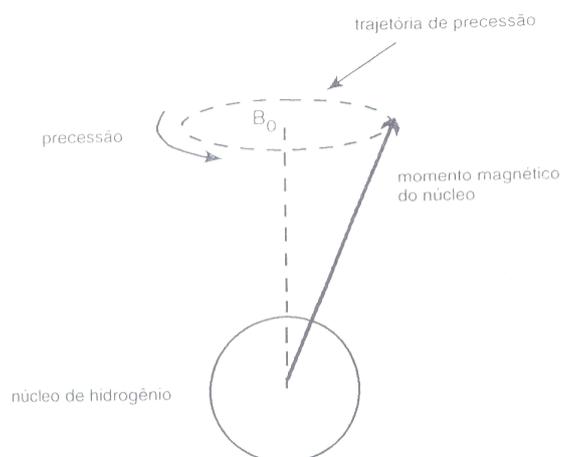


Figura 6 Precessão (Westbrook & Kaut, 2000)

Sob acção de um campo magnético externo, os prótons de hidrogénio irão precessar a uma frequência angular ω determinada pela equação de Larmor:

$$\omega = \gamma B_0$$

Onde:

γ : É a razão giromagnética. Expressa a relação entre o momento angular e o momento magnético de cada núcleo activo em RM. A razão giromagnética do Hidrogénio é de 42,58 MHz/T.

B_0 : Valor do campo magnético externo aplicado (Mazzola, 2009).

A frequência de precessão é denominada de frequência de Larmor, por ser determinada pela equação de Larmor. Como a razão giromagnética é uma constante de proporcionalidade, B_0 é proporcional à frequência de Larmor, logo a frequência de Larmor aumenta quando B_0 aumenta (Westbrook & Kaut, 2000).

1.2.4 Coordenadas no espaço (x, y e z): eixo longitudinal e plano transversal

Como podemos observar na figura 7, esta mostra-nos os eixos de coordenadas (x, y e z) e o vector que representa o momento magnético de um protão de hidrogénio a realizar o movimento de precessão em torno do eixo z. Este, também designado por plano longitudinal, representa a direcção de aplicação do campo magnético principal. O plano xy é denominado de plano transversal. Utilizando o mesmo sistema de coordenadas, podemos imaginar um elemento de volume de tecido (voxel) contendo spins, como mostra a figura 8. Os spins irão alinhar-se paralelamente e anti-paralelamente resultando uma componente de magnetização M_0 que irá surgir alinhada ao eixo longitudinal (Mazzola, 2009).

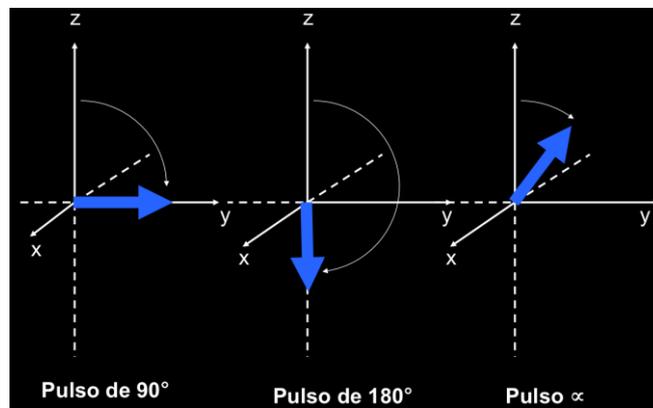


Figura 7 Eixos de coordenadas usados em IRM e o vector momento magnético (m) associado ao protão de hidrogénio (Mazzola, 2009)

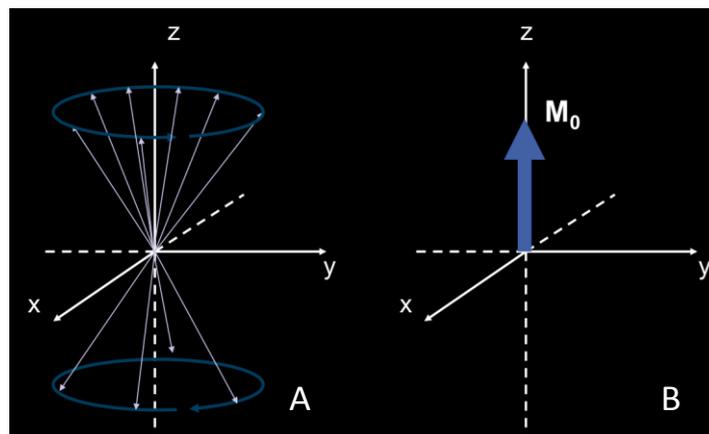


Figura 8 A: spins alinhados paralelamente e anti-paralelamente ao campo magnético externo aplicado (eixo z), realizando movimento de precessão. B: Vector magnetização resultante (M_0) de um elemento de volume do tecido (Mazzola, 2009)

Apesar de todos os momentos magnéticos individuais precessarem em torno de B_0 a uma frequência angular igual a ω , não existe coerência de fase entre eles e, portanto, não existirá componente de magnetização no plano transversal (Mazzola, 2009).

1.2.5 Aplicação de um campo de radiofrequência: Noção de ressonância

A ressonância é um fenómeno que surge quando um objecto é exposto a uma perturbação oscilatória com uma frequência próxima da sua frequência natural de oscilação. Um núcleo que é exposto a uma perturbação externa com oscilação idêntica à sua frequência natural ganha energia da força externa, e entra em ressonância, se a energia aplicada for exactamente igual à sua frequência de precessão. Este fenómeno não ocorre, se a frequência aplicada for diferente da frequência de Larmor. Para que o hidrogénio entre em ressonância é necessário aplicar-se um pulso de RF, exactamente igual à frequência de Larmor do vector magnetização efectiva. Designamos então de excitação ao facto de se aplicar um pulso de RF. Esta absorção de energia causa um aumento no número da população de núcleos de hidrogénio em rotação negativa, pois alguns dos núcleos em rotação positiva ganham energia pela ressonância e tornam-se núcleos de alta energia. A diferença de energia entre as duas populações corresponde à energia necessária para produzir ressonância por excitação. Ao aumentar a potência do campo, a diferença de energia entre as duas populações também aumenta, logo é necessária mais energia, ou seja, frequências mais altas para produzir ressonância (Westbrook & Kaut, 2000).

O efeito no vector magnetização (vector M_0) é o de afastá-lo, por um dado ângulo de desvio (α), do alinhamento com B_0 . Um dos pulsos de RF mais utilizados é o que irá resultar no ângulo de desvio de 90° , transferindo assim todo o vector M para o plano transversal. Pulsos de 180° também são utilizados e são chamados de pulsos de inversão, como podemos visualizar na figura 9.

A emissão deste pulso de RF é normalmente feita pela chamada bobina de corpo, e a detecção do sinal é feita por uma bobina local. Em resumo, a aplicação do pulso de RF causa dois efeitos:

- Transfere energia para o vector magnetização, desviando-o do alinhamento, ou colocando-o no plano transversal, quando for de 90° ;

- Faz com que os núcleos precessem, simultaneamente (Mazzola, 2009);

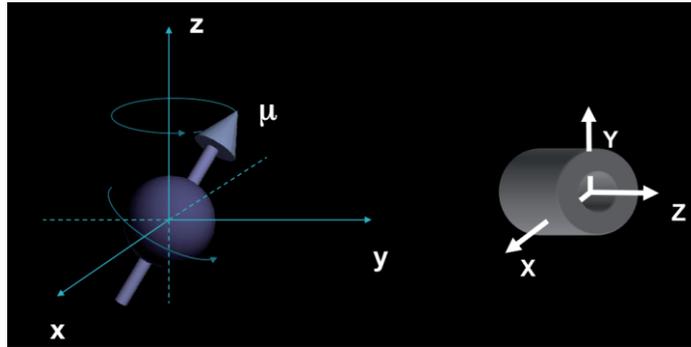


Figura 9 Pulsos de RF e sua nomenclatura. O pulso de 90° é chamado de pulso de excitação, o de 180° de pulso de inversão e o pulso a pode assumir qualquer valor (Mazzola, 2009)

Quando aplicamos um pulso de RF de 90° , a magnetização é transferida para o plano transversal e passa a induzir uma tensão eléctrica na bobina de frequência ω (sinal de RM). Após a supressão do pulso de RF, o sinal decai gradualmente como resultado do processo de relaxação ou de retorno do vector magnetização para o equilíbrio, ou seja, para o alinhamento com B_0 (Mazzola, 2009).

Como consequência o grau de magnetização no plano longitudinal aumenta gradualmente, o qual designamos de recuperação. E de modo simultâneo, mas porém independente o grau de magnetização no plano transversal diminui gradualmente, o que denominamos de declínio. O formato do sinal induzido (ou sinal de indução livre, SIL) é o de uma onda, como podemos observar na figura 10 (Westbrook & Kaut, 2000).

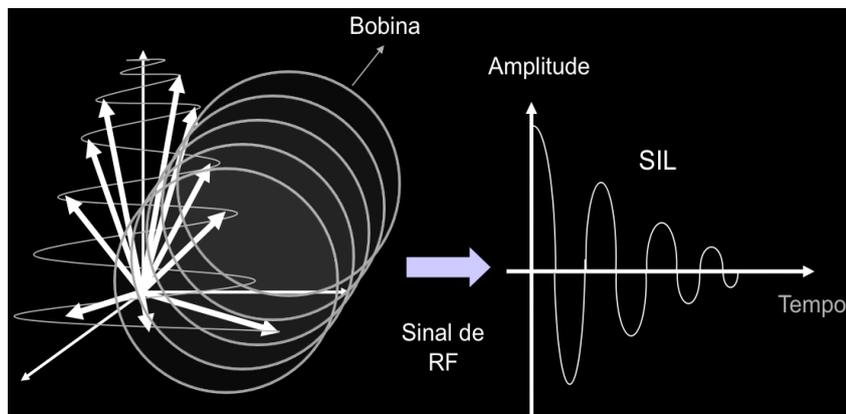


Figura 10 Sinal de Indução Livre (SIL) gerado pelo retorno da magnetização para o alinhamento após a aplicação de um pulso de RF de 90° (Mazzola, 2009)

1.2.6 Processos de relaxação: longitudinal e transversal

A relaxação dos spins que gera o SIL é causada pelas trocas de energia entre spins e entre spins e sua vizinhança (rede). Estas interações são chamadas de relaxação spin-spin e spin-rede e juntas fazem com que o vector M_0 retorne ao seu estado de equilíbrio, ou seja, paralelo a B_0 (Mazzola, 2009).

Os parâmetros que descrevem a relaxação dos spins são: T1, T2 e T2*. A constante T1 designa o tempo de relaxação longitudinal, e está relacionada com o tempo que os spins demoram a realinharem-se com o eixo de B_0 , e é influenciada pela interacção dos spins com a rede. Já o constante T2 designa o tempo de relaxação transversal, e está relacionada com o tempo que o vector de magnetização demora a perder a sua componente transversal, e é influenciada pela interacção spin-spin (dipolo-dipolo) (Mazzola, 2009).

Na figura 11 podemos observar o regresso do vector magnetização ao equilíbrio após a aplicação de um pulso de RF de 90° . É possível observar que estes vão saindo de fase e com isso ocorre uma redução rápida na componente de magnetização ainda presente no plano transversal (Mazzola, 2009).

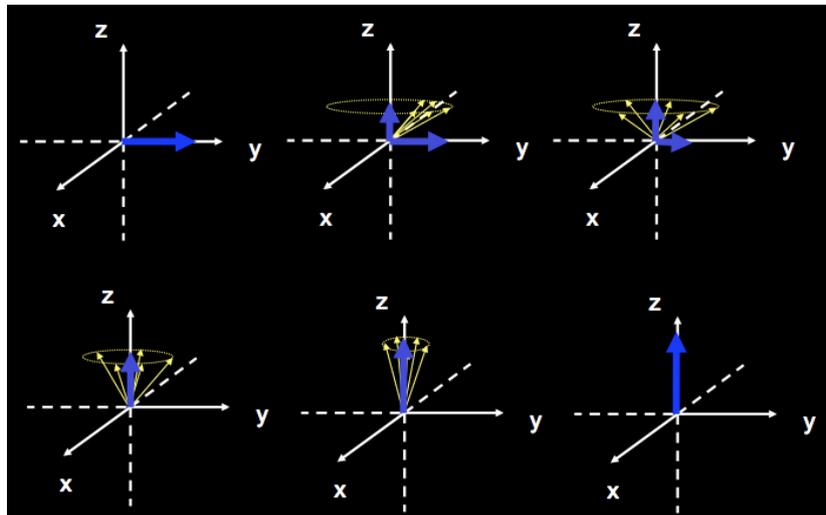


Figura 11 Retorno do vector magnetização ao equilíbrio (Mazzola, 2009)

1.2.6.1 Tempo de relaxação longitudinal – T1

T1 está relacionado com o tempo que os spins demoram a dar a sua energia em excesso ao ambiente que os rodeia. A energia libertada faz com que os núcleos recuperem a sua magnetização no plano longitudinal. A razão da recuperação é um processo exponencial, com tempo de recuperação constante. Este é o tempo necessário para recuperar 63% da magnetização longitudinal (Westbrook & Kaut, 2000).

A recuperação da componente longitudinal do vector magnetização em função do tempo é dada pela equação:

$$M_Z(t) = M_L = M_0 (1 - e^{-t/T1})$$

Onde:

M_Z : Magnetização no eixo z;

M_L : Magnetização longitudinal;

M_0 : Magnetização inicial;

t: Tempo;

T1: Tempo de relaxação longitudinal (Mazzola, 2009)

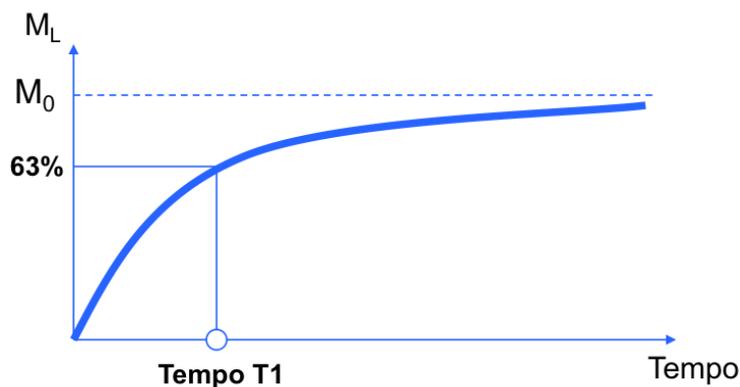


Gráfico 3 Recuperação da magnetização longitudinal (Mazzola, 2009)

1.2.6.2 Tempo de relaxação transversal - T2

T2 está relacionado com a troca de energia entre núcleos vizinhos. A razão de declínio também é um processo exponencial, de modo que o tempo de relaxamento T2 de um tecido é a sua constante temporal de declínio. Este é o tempo necessário para a perda de 63% da magnetização transversa, após a aplicação de um pulso de RF de 90° (Westbrook & Kaut, 2000).

A relaxação transversal do vector magnetização em função do tempo é dada pela equação:

$$M_{xy}(t) = M_T = M_0 e^{-t/T_2}$$

Onde:

M_{xy} : Magnetização no plano xy;

M_T : Magnetização transversal;

M_0 : Magnetização inicial;

t: Tempo;

T2: Tempo de relaxação transversal. (Mazzola, 2009)

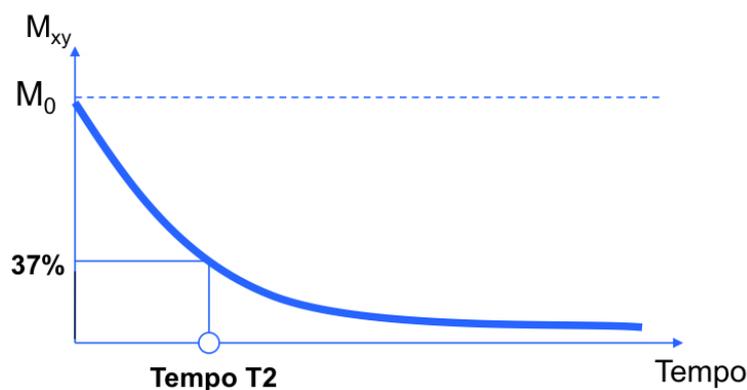


Gráfico 4 Relaxação da magnetização transversal (Mazzola, 2009)

1.2.6.3 Constante de tempo T2 versus T2*

Variações locais do B_0 causam desfasamento dos momentos magnéticos, aumentando ainda mais a relaxação no plano transversal e acelerando o decaimento do sinal de indução livre. É conveniente definir outra constante de tempo, designada de T2*:

$$1/T2^* = 1/T2 + 1/T2_{inhomogeneidade}$$

Onde $T2_{inhomogeneidade}$: descreve o decaimento adicional do sinal devido à inhomogeneidades do campo.

Estas inhomogeneidades podem ter origem nas próprias diferenças de composição dos tecidos do corpo, bem como em imperfeições na fabricação e ajustes do magneto. A ressonância magnética funcional irá explorar as alterações no tempo T2* (Mazzola, 2009).

Tabela 2 Tempos de relaxação T1 e T2 aproximados para diversos tecidos do corpo humano a 1,5T (adaptado de Mazzola, 2009)

Tecido	T1 (ms)	T2 (ms)
Substancia branca	790	90
Substancia cinzenta	920	100
Líquido céfalo-raquidiano (líquor)	4000	2000
Sangue (arterial)	1200	50
Parênquima hepático	490	40
Miocárdio	870	60
Músculo	879	50
Lipídios (gordura)	260	80

A Tabela 2 apresenta tempos de relaxação T1 e T2 para diversos tecidos a 1,5 T. Os valores devem servir apenas como referência, pois uma medida quantitativa dos tempos de relaxação pode resultar em valores bastante diferentes. É possível perceber que estas diferenças nos tempos de relaxação poderão ser usadas para gerar contraste entre os tecidos nas imagens, sendo esta uma vantagem da RM sobre outros métodos de diagnóstico (Mazzola, 2009).

1.2.7 Parâmetros da escala temporal dos pulsos

Uma sequência de pulsos muito simplificada é uma combinação de pulsos de RF, sinais e períodos de recuperação intervenientes. Esta mostra-nos os diversos parâmetros de escala temporal usados em sequências mais complicadas, isto é TR e TE (Westbrook & Kaut, 2000).

A forma como os pulsos de RF são aplicados é caracterizada por dois parâmetros:

Tempo de repetição (TR): é o intervalo de tempo que vai desde aplicação de um pulso de RF à aplicação do pulso de RF seguinte sendo este medido em milissegundos (ms). O TR determina o grau de relaxamento que pode ocorrer entre o fim de um pulso de RF e a aplicação do pulso seguinte, ou seja o TR determina o grau de relaxamento T1 (Westbrook & Kaut, 2000).

O tempo de eco (TE): é o intervalo de tempo que vai desde a aplicação do pulso de RF ao pico máximo do sinal induzido, sendo também medido em milissegundos (ms). O TE determina o grau de declínio da magnetização transversa que pode ocorrer antes de se ler o sinal, ou seja o TE controla o grau de relaxamento T2 (Westbrook & Kaut, 2000).

1.3 Ponderação e Contraste na Imagem

1.3.1 Contraste da Imagem

Uma imagem tem contraste quando tem tantas áreas de sinal intenso (branco na imagem), como áreas de sinal fraco (escuro na imagem). Algumas áreas têm ainda um sinal intermédio (tons de cinzento). O vector magnetização pode ser separado dos vectores individuais dos tecidos presentes no corpo humano, como o tecido adiposo, matéria branca, matéria cinzenta, LCR e músculo. Normalmente, os dois extremos de contraste numa imagem de RM são o tecido adiposo e a água (Westbrook & Kaut, 2000).

O tecido adiposo é composto por hidrogénio ligado ao carbono, formando grandes moléculas denominadas de lipídios. A água é composta por hidrogénio ligada ao

oxigénio, que tende a roubar os electrões que ficam em torno do núcleo de hidrogénio. Isto torna-o mais acessível aos efeitos do campo magnético principal. No tecido adiposo, o carbono não retira os electrões que estão há volta do núcleo de hidrogénio, eles permanecem numa nuvem de electrões, protegendo o núcleo dos efeitos do campo principal. Por esta razão, a frequência de Larmor do hidrogénio na água é maior do que a do hidrogénio no tecido adiposo. Como tal, o tecido adiposo e a água têm contrastes diferentes na imagem (Westbrook & Kaut, 2000).

As imagens obtêm contraste principalmente a partir dos mecanismos de recuperação T1, relaxação T2, e densidade protónica (Westbrook & Kaut, 2000).

1.3.1.1 Recuperação T1

A recuperação T1 no tecido adiposo ocorre devido há libertação de energia dos núcleos à vizinhança. O movimento lento das moléculas no tecido adiposo permite que o processo de recuperação seja rápido, isto significa que o momento magnético dos lípidos é capaz de relaxar e recuperar rapidamente a componente de magnetização longitudinal. O vector magnetização do tecido adiposo realinha-se rapidamente a B_0 e o tempo de T1 do tecido adiposo é curto (Westbrook & Kaut, 2000).

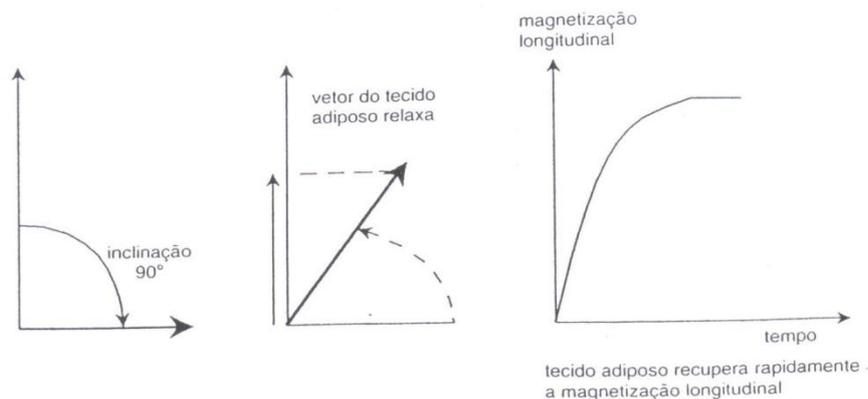


Figura 12 Recuperação T1 no tecido adiposo (Westbrook & Kaut, 2000)

Na água a mobilidade molecular é elevada, dando origem a uma recuperação de T1 menos eficaz, ou seja, o momento magnético da água demora mais tempo a relaxar e a recuperar a componente de magnetização transversal. O vector magnetização da água demora muito tempo a realinhar-se com B_0 , logo o tempo de T1 da água é longo (Westbrook & Kaut, 2000).

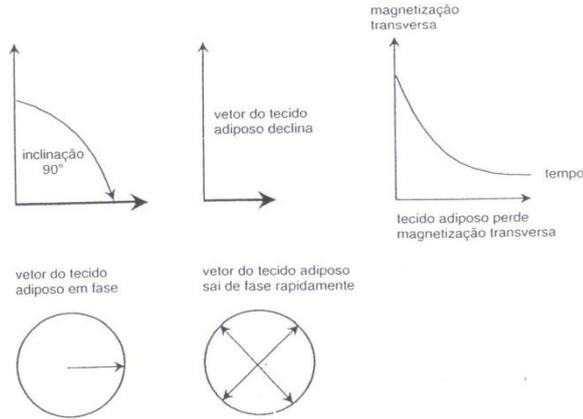


Figura 13 Recuperação T1 na água (Westbrook & Kaut, 2000)

1.3.1.2 Relaxamento T2

O relaxamento de T2 no tecido adiposo ocorre devido à interacção dos campos magnéticos dos núcleos entre si, possibilitando a troca de energia com a vizinhança. Essa troca de energia é mais eficaz no hidrogénio do tecido adiposo, logo o tempo de T2 é curto (Westbrook & Kaut, 2000).

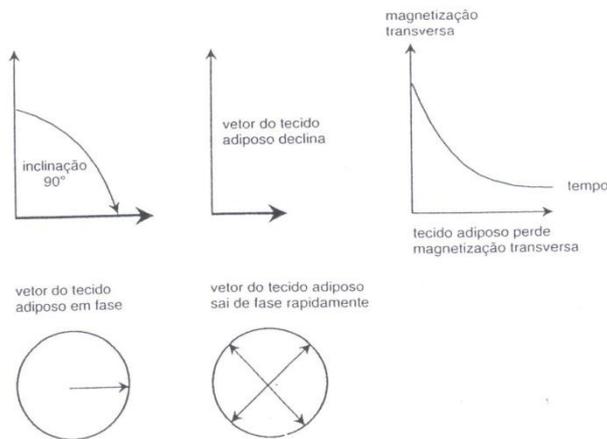


Figura 14 Relaxamento T2 no tecido adiposo (Westbrook & Kaut, 2000)

No relaxamento de T2 na água, como a troca de energia desta é menos eficaz que no tecido adiposo, o tempo de T2 do hidrogénio na água é longo (Westbrook & Kaut, 2000).

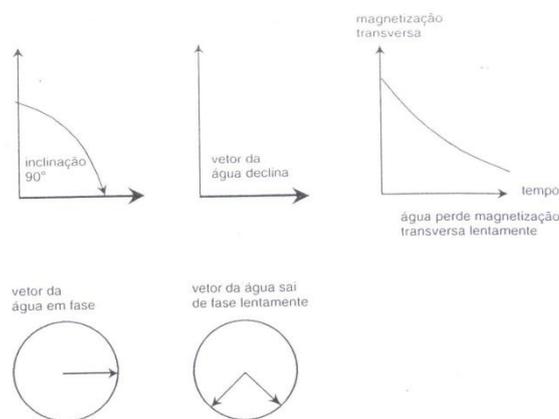


Figura 15 Relaxamento T2 na água (Westbrook & Kaut, 2000)

1.3.1.3 Contraste em T1

Como o T1 do tecido adiposo é mais curto que o da água, este realinha-se mais rapidamente a B_0 do que a água, ou seja a componente de magnetização longitudinal do tecido adiposo é maior que o da água. Após um dado TR, aplica-se um pulso de RF, que faz com que as componentes de magnetização longitudinal tanto do tecido adiposo como da água passem para o plano transversal (Westbrook & Kaut, 2000).

A magnetização longitudinal do tecido adiposo é maior antes do pulso de RF, e a magnetização transversal após o pulso também é maior, o tecido adiposo tem então um sinal intenso e brilha nas imagens com contraste em T1. Como a magnetização longitudinal da água antes do pulso de RF é menor, a magnetização transversal após o pulso também vai ser menor, logo a água tem um sinal pouco intenso e aparece a escuro nas imagens com contraste em T1. Designamos a estas imagens, como imagens ponderadas em T1 (Westbrook & Kaut, 2000).

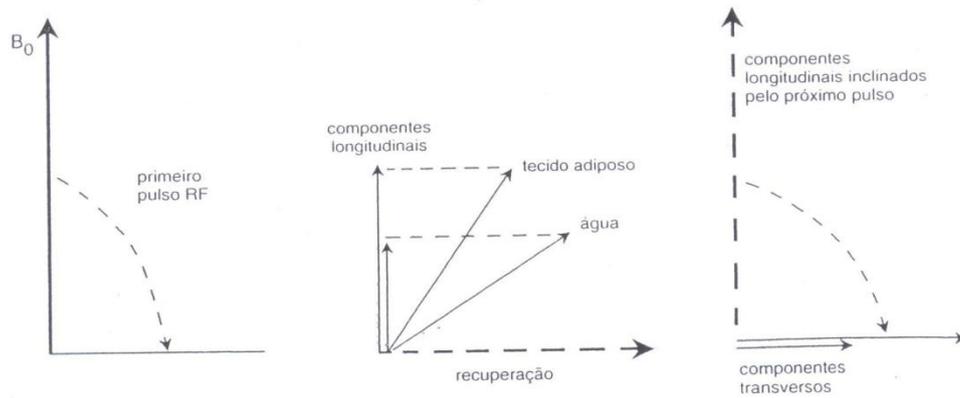


Figura 16 Contraste T1 (Westbrook & Kaut, 2000)

1.3.1.4 Ponderação em T1

Uma imagem ponderada em T1 é aquela em que o contraste depende das diferenças entre os tempos T1 do tecido adiposo e da água. Para se obter uma imagem ponderada em T1 o TR tem de ser curto, para que nem o tecido adiposo nem a água tenham tempo de recuperar toda a componente longitudinal. Quando isto ocorre, o relaxamento em T1 é completo em ambos os tecidos e não vemos diferenças nas imagens. Ou seja, o TR controla o grau de ponderação em T1, e para obtermos esta ponderação o TR tem de ser curto. Quanto ao TE este também tem de ser curto (Westbrook & Kaut, 2000).

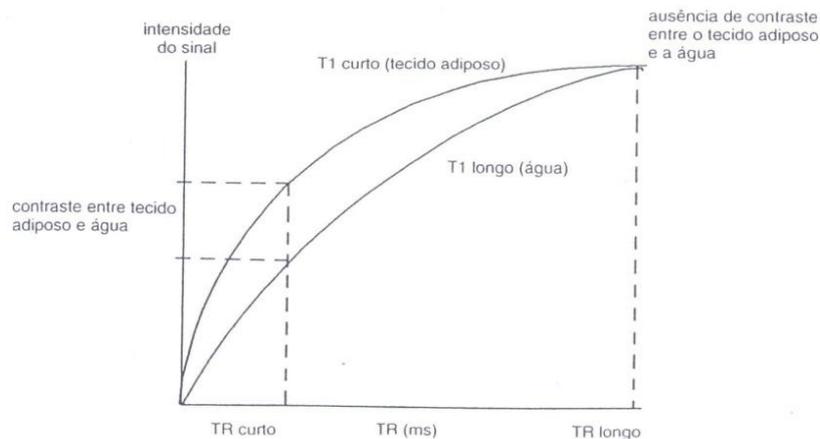


Figura 17 Diferenças de T1 entre o tecido adiposo e a água (Westbrook & Kaut, 2000)

1.3.1.5 Contraste em T2

O tempo de T2 do tecido adiposo é mais curto que o da água e a componente de magnetização transversal deste tem portanto uma recuperação mais rápida. A magnetização transversal da água é grande, assim esta tem um sinal intenso em T2 e brilha nas imagens com contraste em T2. A magnetização transversal do tecido adiposo é porém pequena, logo o tecido adiposo tem um sinal pouco intenso e aparece a escuro nas imagens com contraste em T2. Designamos estas imagens, como imagens ponderadas em T2 (Westbrook & Kaut, 2000).

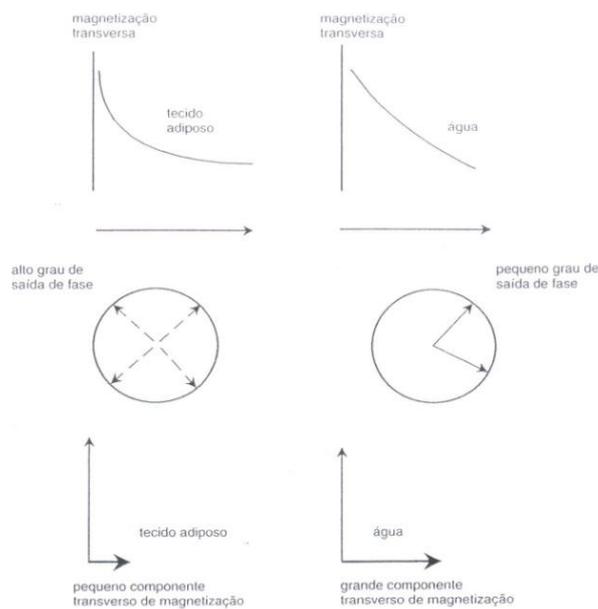


Figura 18 Contraste T2 (Westbrook & Kaut, 2000)

1.3.1.6 Ponderação em T2

Uma imagem ponderada em T2 é aquela em que o contraste depende das diferenças entre os tempos T2 do tecido adiposo e da água. O TE controla o grau de declínio de T2 que pode ocorrer antes de ser recebido o sinal. Para se obter uma ponderação em T2, o TE tem de ser longo para dar tempo para o tecido adiposo e a água recuperarem. Se o TE for curto nem o tecido adiposo nem a água têm tempo para recuperar, logo não víamos diferenças na imagem. Ou seja, o TE controla a ponderação T2, e para obtermos esta ponderação o TE tem de ser longo e o TR também (Westbrook & Kaut, 2000).

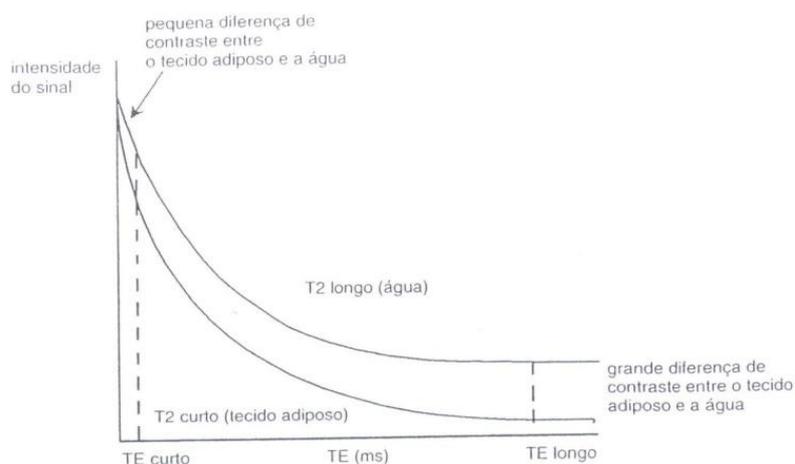


Figura 19 Diferenças de T2 entre o tecido adiposo e a água (Westbrook & Kaut, 2000)

1.3.1.7 Contraste na densidade protónica

O contraste por densidade protónica obtém-se pelas diferenças de intensidade de sinal entre tecidos com diferente número de prótons, por unidade de volume. Os tecidos com elevada densidade protónica (tecido cerebral), têm uma grande componente de magnetização transversal, e portanto o sinal intenso, logo brilham nas imagens por densidade protónica. No caso dos tecidos com baixa densidade protónica (osso cortical), estes têm uma pequena componente de magnetização transversal, e portanto o sinal é pouco intenso, logo aparecem a escuro nas imagens por densidade protónica (Westbrook & Kaut, 2000).

1.3.1.8 Ponderação em Densidade Protónica

Uma imagem por densidade protónica é aquela em que a diferença no número de prótons por unidade de volume no paciente é o principal factor na formação do contraste da imagem. Para se obter uma ponderação por DP temos de diminuir os efeitos do contraste T1 e T2, para que esta possa dominar. Um TR longo possibilita a recuperação da magnetização longitudinal por parte dos dois tecidos, diminuindo a ponderação T1. Um TE curto não dá ao tecido adiposo nem à água tempo para relaxarem, diminuindo assim a ponderação em T2. Ou seja, para se obter uma imagem ponderada em densidade protónica temos de ter um TR longo e o TE curto (Westbrook & Kaut, 2000).

1.4 Formação da Imagem

1.4.1 Codificação do sinal

A RM só se torna útil, como método de obtenção de imagens do corpo humano, com o desenvolvimento da codificação espacial do sinal. Em 1973, Paul Lauterbur mostrou que, adicionando gradientes lineares de campo magnético e adquirindo uma série de projecções da distribuição de sinal, seria possível reconstruir uma imagem através da mesma retro projecção filtrada (Mazzola, 2009).

1.4.2 Gradientes de Campo Magnético

Os gradientes são alterações do campo magnético principal e são gerados por bobines localizadas no corpo do magneto, através das quais passa corrente. A passagem de corrente por uma bobine de gradiente induz um campo (magnético) de gradiente em torno desta, que é subtraído ou adicionado à intensidade do campo magnético principal. A magnitude de B_0 é alterada de forma linear pelas bobines de gradiente. Os núcleos sentem um campo magnético de maior intensidade devido ao gradiente, começam a precessar a uma frequência maior, enquanto que os núcleos que sentem um campo magnético de menor intensidade devido ao gradiente, começam a precessar a uma frequência menor. Em consequência disso, a posição de um núcleo ao longo de um gradiente pode ser identificada de acordo com a sua frequência de precessão (Westbrook & Kaut, 2000).

Desta forma, se todo o volume de tecido, como por exemplo o cérebro, for posicionado no campo B_0 , e se um impulso de RF for emitido com valor de frequência exactamente igual à frequência de precessão dos núcleos de hidrogénio, todo o tecido será excitado. Todos os núcleos de hidrogénio do volume vão receber energia do pulso de RF e emitir sinal para a bobine. Este sinal contém informação de todo o tecido cerebral, não possibilitando a distinção de diferentes partes do cérebro (Mazzola, 2009).

Como o objectivo é adquirir uma imagem bidimensional (2D), é preciso estabelecer um método que possibilite a selecção de um corte do corpo para que, dentro deste corte, possa haver uma matriz de pontos organizada em linhas e colunas. Para

cada elemento desta matriz (pixel) deve ser obtido o valor de intensidade de sinal, para que através de uma escala de tons de cinzento ou cores possamos visualizar a imagem final (Westbrook & Kaut, 2000).

Com a introdução dos gradientes de campo magnético, poderemos variar linearmente em uma dada direcção a intensidade do campo magnético, como mostra a equação:

$$B_z (Z) = B_0 + Z.G_z$$

Onde:

G_z: intensidade do gradiente aplicado na direcção z;

B_z(z): novo valor de campo magnético numa dada posição z (Mazzola, 2009).

Há três bobines de gradiente situadas no corpo do magneto, sendo elas designadas de acordo com o eixo segundo o qual agem quando são ligadas.

- O gradiente Z altera a intensidade do campo magnético ao longo do eixo dos Z's do magneto;
- O gradiente Y altera a intensidade do campo magnético ao longo do eixo dos Y's do magneto;
- O gradiente X altera a intensidade do campo magnético ao longo do eixo dos X's do magneto;
- O isocentro magnético é o ponto central do eixo de todos os gradientes e do corpo do magneto, o que significa que a intensidade do campo magnético permanece inalterada neste ponto (igual a B₀), mesmo quando se aplicam gradientes (Westbrook & Kaut, 2000).

A inclinação do campo magnético resultante é dada pela amplitude do gradiente e determina a razão da alteração da sua intensidade ao longo do eixo do gradiente. Gradientes com grandes inclinações alteram mais a intensidade do campo magnético

entre dois pontos do que gradientes com menores inclinações (Westbrook & Kaut, 2000).

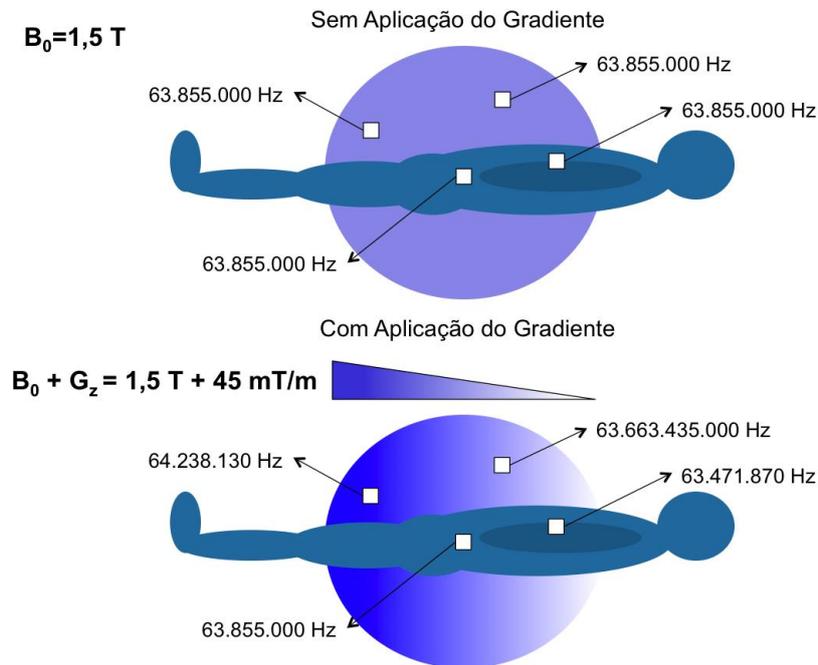


Figura 20 Efeito de aplicação de um gradiente de campo magnético na direcção do eixo z com amplitude de 45 mT/m. As alterações na frequência de precessão dentro do volume modificam-se de acordo com a posição ao longo do eixo z (Mazzola, 2009)

1.4.3 Selecção de corte, codificação de fase e codificação de frequência

São necessárias três etapas para a codificação do sinal de forma a obter uma imagem de RM: selecção de corte, codificação de fase e codificação de frequência. Cada etapa representa o accionamento de gradientes numa dada direcção (Mazzola, 2009).

Tabela 3 Eixos de gradiente em planos ortogonais (Westbrook & Kaut, 2000)

	Seleccção de cortes	Codificação de Fase	Codificação de Frequência
Sagitais	X	Y	Z
Axiais (corpo)	Z	Y	X

Axiais (cabeça)	Z	X	Y
Coronais	Y	X	Z

Se o gradiente de selecção de corte for accionado na direcção z, cada posição ao longo do eixo da mesa irá precisar com um valor diferente de frequência. Se este gradiente permanecer ligado, podemos enviar um impulso de RF com frequência central de precessão igual à da região que queremos excitar. Assim, dividimos o paciente em cortes axiais. Os outros dois gradientes (codificação de fase e frequência) serão accionados nos restantes eixos (x e y ou y e x) (Mazzola, 2009).

Quando o gradiente de codificação de fase é accionado, alteramos a fase dos spins de forma proporcional à sua localização. Assim, um dos eixos do corte fica mapeado em fase. É necessário accionar este gradiente tantas vezes quantas as linhas do espaço K e cada vez que é accionado, altera-se a sua amplitude (Mazzola, 2009).

No momento da leitura do sinal, o gradiente de codificação de frequência é accionado na direcção restante. Desta forma, o segundo eixo do corte ficará mapeado em frequência. Este também é designado de gradiente de leitura (Mazzola, 2009).

A figura 21 representa um esquema da sequência com as diferentes etapas de codificação do sinal.

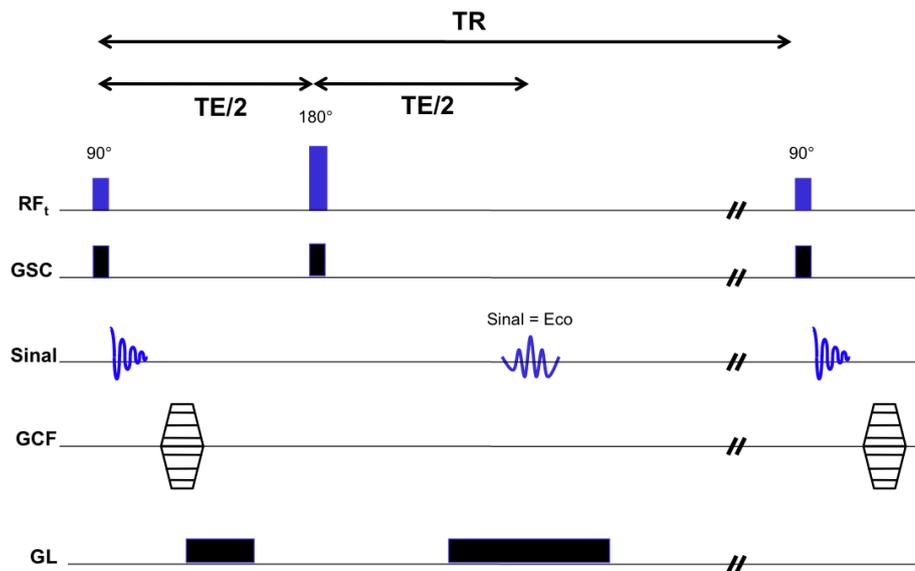


Figura 21 Diagrama simplificado da sequência de pulso spin eco demonstrando o accionamento dos gradientes de selecção de corte (GSC), codificação de fase (GCF) e codificação de frequência ou de leitura (GL). Sempre que um pulso de RF é transmitido (RF) ocorre o accionamento de um gradiente de selecção de corte (Mazzola, 2009)

1.5 Espaço K

O espaço K não é um local físico no equipamento de RM, mas um conceito abstracto que auxilia o entendimento das sequências modernas e metodologias de aquisição (Mazzola, 2009). Este é o domínio da frequência espacial, isto é, onde estão armazenadas as informações sobre a frequência de um sinal e de onde ele provém no paciente. O espaço K tem uma forma rectangular e dois eixos perpendiculares um ao outro. O eixo de fase do espaço K é vertical e centrado no meio de diversas linhas horizontais. O eixo de frequência do espaço K é horizontal e centrado no meio do espaço K, perpendicularmente ao eixo de fase (Westbrook & Kaut, 2000).

É útil visualizarmos o espaço K como uma matriz. Cada linha desta matriz será preenchida com um eco. Podemos visualizar o espaço K na forma de uma matriz em tons de cinza. Cada ponto nesta matriz corresponde a uma intensidade de sinal (tom de cinza) e a uma posição no tempo, e representa a amplitude do sinal recebido pela bobine naquele dado instante. Os eixos de coordenadas (x e y ou k_y e k_x) deste espaço são,

respectivamente, o gradiente de codificação de fase e o gradiente de codificação de frequência (Mazzola, 2009).

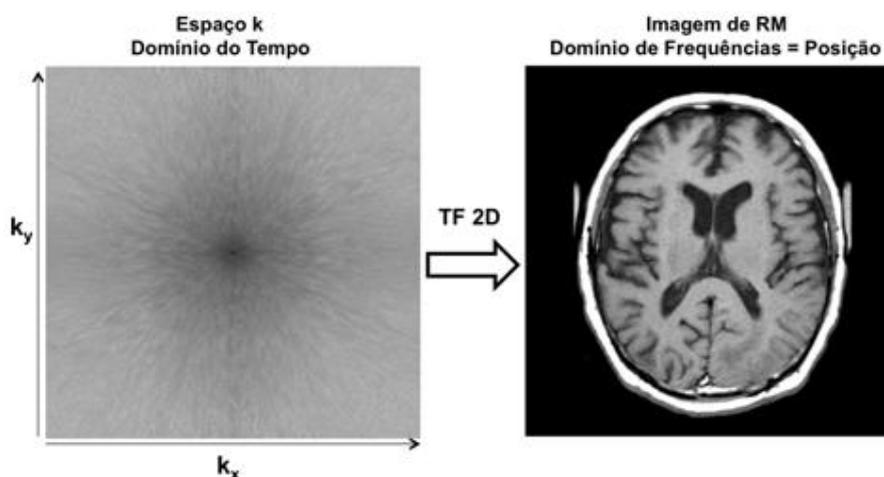


Figura 22 Espaço K e a imagem de RM correspondente após a aplicação da transformada de Fourier bidimensional (Mazzola, 2009)

O preenchimento linha a linha do espaço K irá ocorrer à medida que o gradiente de codificação de fase varia a sua amplitude. O número de codificações de fase pode, por exemplo, ser de 256, o que resulta no accionamento de 256 amplitudes diferentes para o gradiente de codificação de fase. Cada linha do espaço K será preenchida com um eco que foi codificado por uma amplitude diferente do gradiente de fase. Uma característica importante do preenchimento do espaço K, é que os extremos do espaço K serão preenchidos com sinal de baixa amplitude, pois o próprio accionamento do gradiente causa perda de fase e redução do sinal. Já as linhas centrais do espaço K vão conter o sinal de maior amplitude, o que na imagem de RM resultará em contraste (preto e branco) (Mazzola, 2009).

1.5.1 Características do Espaço K

Algumas características do espaço K são importantes para entendermos melhor a imagem resultante:

- Não existe correspondência entre um ponto do espaço K e um ponto da imagem de RM. Em cada ponto do espaço K existe informação de todo o corte. Se, por exemplo, um pequeno artefacto de entrada na sala de exames ocorrer num dado

instante durante a sequência de pulso, a presença deste artefacto bem localizado no tempo poderá gerar um artefacto que se propagará para toda a imagem;

- Quanto maior o número de linhas do espaço K, maior é a quantidade de sinal adquirido, porém maior é o tempo de aquisição total. Se numa sequência spin eco, cada linha do espaço K for preenchida a cada tempo de repetição (TR), o tempo total para adquirir uma ou mais imagens será directamente proporcional ao número de linhas do espaço K;
- As linhas centrais do espaço K estão directamente relacionadas com o contraste da imagem e a periferia está directamente relacionada com a resolução espacial;
- Uma imagem pode ser formada por mais do que um espaço K. A escolha do número de espaços K que serão utilizados para formar uma imagem é um parâmetro controlado pelo técnico e costuma ser denominado de número de aquisições ou número de excitações (NEX). Passar de um para dois espaços K faz com que o tempo total de aquisição dobre, com o benefício de melhorar em cerca de 40% a relação sinal-ruído da imagem final (Mazzola, 2009).

1.6 Sequências de impulso

Uma das grandes vantagens da RM é a ampla gama de contraste de imagem, bem como a sua resolução temporal e espacial, que dependem da sequência utilizada. Hoje em dia existem duas grandes famílias de sequência de pulso usadas para adquirir imagens de RM: a Spin - Echo (SE) e a Gradiente – Echo (GE) (Mazzola, 2009).

1.6.1 Spin-Echo

A sequência SE caracteriza-se pela aplicação de um impulso inicial de RF de 90° seguido de um impulso de RF de 180° para obter-se um eco. Se for aplicado apenas um eco, pode obter-se uma imagem ponderada em T1 usando um TE e um TR curto. No caso de ponderações em T2, e densidade protónica é possível obter estas duas ponderações no mesmo intervalo TR aplicando-se para tal dois impulsos de RF de restituição de fase. O primeiro eco tem um TE curto e um TR longo para obter-se

ponderação por densidade protónica e o segundo tem um TE e um TR longos para se obter uma ponderação em T2 (Westbrook & Kaut, 2000).

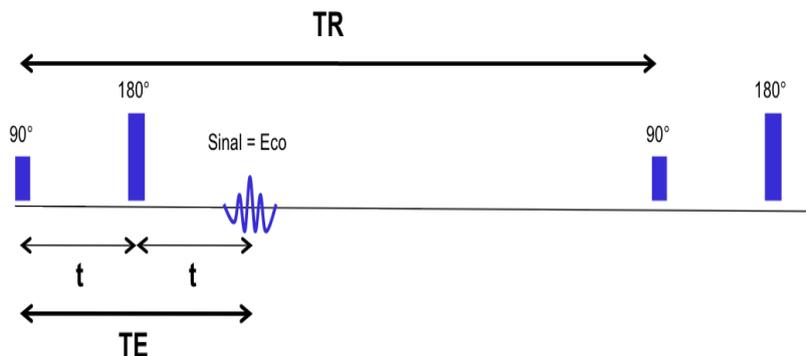


Figura 23 Sequência de pulso spin eco. Pulso de 90° e aplicação no tempo (TE/2) do pulso de RF de 180° (Mazzola, 2009)

Tabela 4 Ponderação das imagens na sequência SE (adaptado de Mazzola, 2009)

Tempo de repetição (TR)	Tempo de eco (TE)	Ponderação
TR Curto (< 500 ms)	TE Curto (5 a 25 ms)	T1
TR Longo (> 1500 ms)	TE Longo (> 90 ms)	T2
TR Longo (> 1500 ms)	TE Curto (5 a 25 ms)	DP

1.6.2 Gradiente-Echo

As sequências de impulso GE utilizam ângulos de inclinação variáveis, de modo a que o TR e portanto o tempo de exame, possam ser reduzidos sem produzir saturação. Usa-se um gradiente e não um impulso de RF de 180° para restituir o SIL. O gradiente de codificação de frequência é usado para esta finalidade porque é mais rápido aplicá-lo do que um impulso de 180°. Logo o TE pode ser reduzido. O gradiente codificador de frequência é inicialmente aplicado, negativamente, para acelerar a saída de fase do SIL, sendo depois a sua polaridade revertida, produzindo a restituição de fase do gradiente eco (Westbrook & Kaut, 2000).

Tabela 5 Parâmetros usados nas imagens de sequência GE (Westbrook & Kaut, 2000)

TR	TE	Ângulo de inclinação (<i>flip angle</i>)
----	----	--------------------------------------------

Ponderação T1	Curto	Curto	Grande
Ponderação T2*	Bastante longo	Longo	Pequeno
Densidade protónica	Bastante lonho	Curto	Pequeno

1.7 Ressonância Magnética ponderada por Difusão

A DWI é uma técnica não-invasiva que representa um grande avanço na evolução de sequências capazes de estudar a estrutura de tecidos biológicos e tornar óbvias anomalias subtis. Além disso, fornece uma caracterização nova ou diferente dos processos patológicos e tecidos. Além de ser uma técnica totalmente não-invasiva, como já foi referido anteriormente, a DWI não requer exposição à radiação ionizante nem injeção de contraste, não causa desconforto ao doente e não requer técnicos especializados, nem outro tipo de equipamentos (Sujita *et al*, 2010).

A DWI foi inicialmente descrita em 1985, por Carr e Purcell e nos últimos anos rapidamente desenvolveram-se aplicações clínicas. Hoje, clinicamente, a DWI é uma sequência protocolada e utilizada rotineiramente em muitas instituições para o diagnóstico de AVC (Thoeny & Keyzer, 2007).

Ao longo dos últimos anos, e devido a uma série de avanços tecnológicos na década de 90, (Koh & Collins, 2007) a DWI tornou-se cada vez mais utilizada em órgãos extracranianos, nomeadamente em órgãos abdominais. No entanto, era uma sequência difícil de executar devido a artefactos provocados pelos movimentos fisiológicos, como os movimentos peristálticos, cardíacos e respiratórios, e ainda devido à composição heterogénea dos órgãos. Mas graças às técnicas de imagem cada vez mais rápidas, a DWI tem sido cada vez mais aplicada para a avaliação funcional de vários órgãos, para caracterizar lesões, para monitorar diferentes opções de tratamento e para prever o resultado da terapia (Thoeny & Keyzer, 2007).

Esta técnica baseia-se na difusão que é uma propriedade física, que descreve o movimento aleatório das moléculas de água resultante da sua energia térmica interna. Este movimento é conhecido como movimento *Browniano*. Nos tecidos biológicos, a difusão da água é o movimento das moléculas de água, que pode ser classificado como

intra e extracelular e ainda intravascular. No entanto, a difusão, não é completamente aleatória, (Qayyum, 2009) uma vez que esta é afectada pelas propriedades biofísicas dos tecidos tais como, a organização celular (membranas celulares, fibras e macromoléculas), densidade, microestrutura e microcirculação (Kele & Jagt, 2010).

Nos processos patológicos como, por exemplo, tumores, abscessos, fibrose ou edema citotóxico, devido ao aumento da divisão celular e a grande taxa de absorção de água do meio extracelular, a difusão das moléculas de água é alterada. Neste caso, passamos a ter um movimento restrito (Kele & Jagt, 2010).

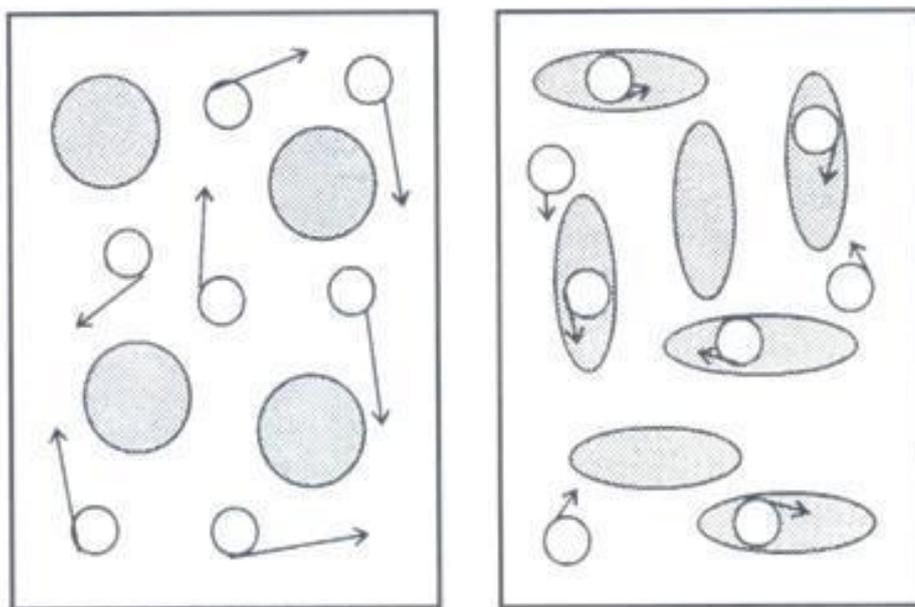


Figura 24 Difusão livre e restrita da água (Westbrook & Kaut, 2000)

1.7.1 Formação de Imagens ponderadas por Difusão

A aquisição de imagens na sequência SE é até certo ponto estruturada de modo a investigar os padrões de difusão nos tecidos. Esta é obtida através da aplicação de um pulso de 90° seguido de um pulso de 180°. Neste caso os spins de frequências diferentes são refocalizados (supondo-se que eles permaneçam no mesmo lugar durante a excitação e a refocalização). Se os spins moverem-se, porém, a refocalização não é completa e se o movimento for ao acaso os sinais cancelam-se mutuamente. Se o movimento variar rapidamente, há atenuação da difusão e a perda do sinal nesta área (Westbrook & Kaut, 2000).

Relativamente à formação de imagens ponderadas por difusão, estas adquirem-se então combinando uma sequência SE ponderada em T2, com dois gradientes de difusão (*diffusion sensitizing gradient*), isto é, aplica-se um impulso RF de 90°, seguido de um outro de 180° mais a aplicação de dois gradientes de difusão (muito longos e muito fortes), antes e após o impulso de RF de 180°. Esta é uma sequência conhecida como a sequência Stejskal-Tanner. A força da ponderação da difusão depende da magnitude (g) e da duração (δ) dos gradientes de difusão aplicados, bem como do tempo de difusão (Δ) (Taouli, 2001).

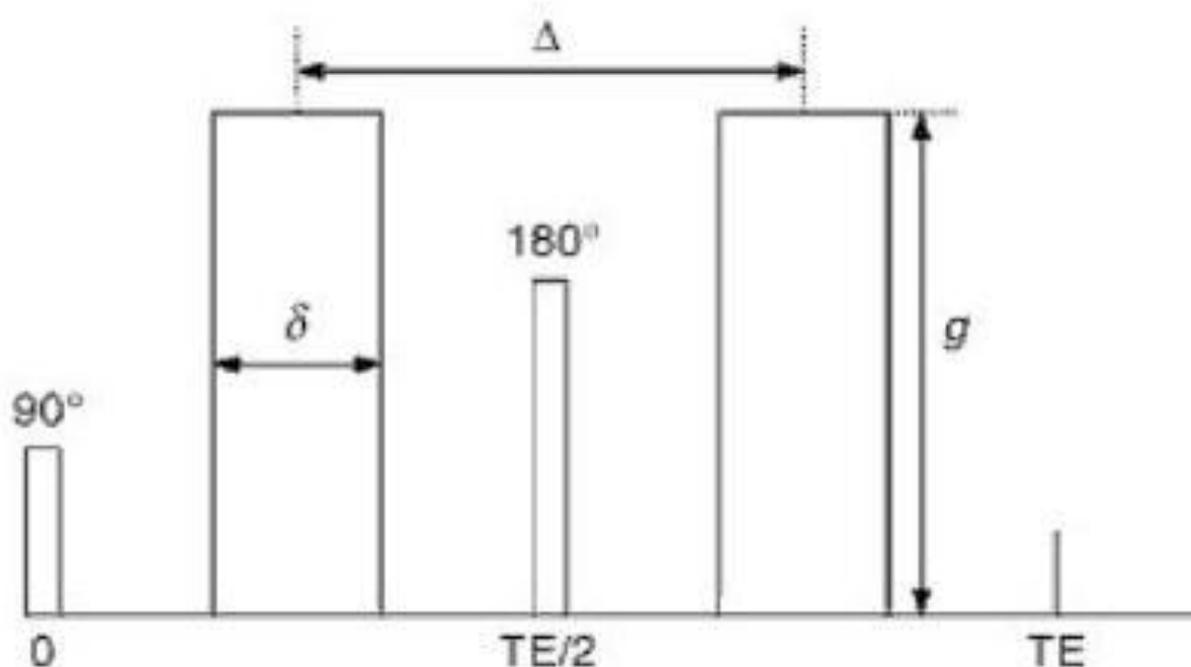


Figura 25 Sequência Stejskal-Tanner (Taouli, 2001)

O primeiro gradiente de difusão altera a mudança de fase de cada próton, cujo valor depende da localização espacial da molécula de água em relação ao gradiente. O segundo gradiente de difusão vai inverter esta mudança de fase (*rephasing*), caso a molécula de água não se mova entre a aplicação do primeiro e segundo gradientes. Se houver movimento da molécula de água entre a aplicação do primeiro e segundo gradientes, então o refasamento não ocorre, causando perda de sinal nesta localização espacial (Charles *et al*, 2006).

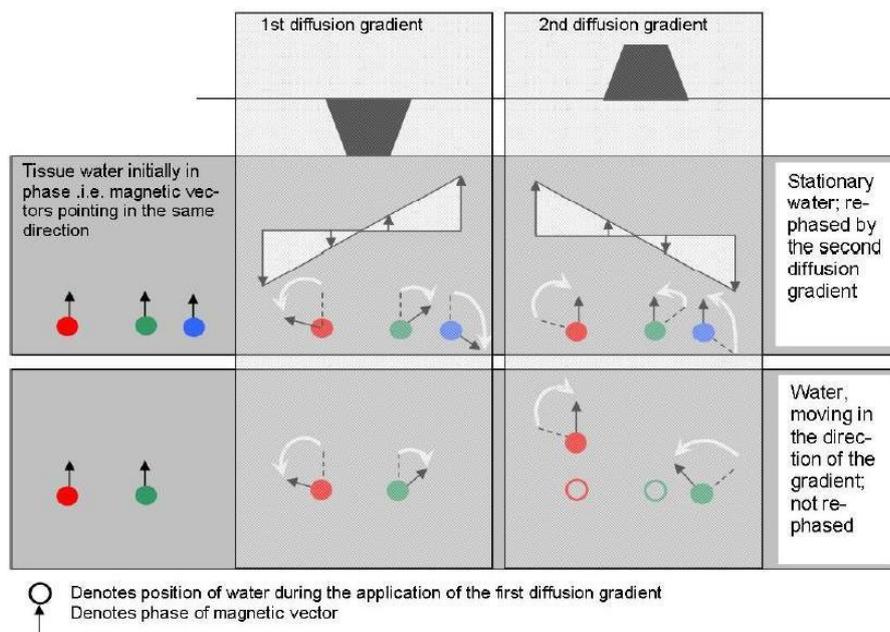


Figura 26 Mudança de sinal durante a aplicação dos gradientes (Charles *et al*, 2006)

Portanto, nas imagens de difusão ocorre atenuação do sinal nos tecidos normais em que o movimento das moléculas de água é aleatório. O grau de atenuação depende da amplitude e da direcção dos gradientes de difusão aplicados pois estes podem ser aplicados ao longo das direcções X, Y e Z e as direcções de difusão nos eixos X, Y e Z são combinadas para produzir uma imagem ponderada por difusão.

Os tecidos com movimento restrito das moléculas de água aparecem com sinal intenso, uma vez que neste caso o efeito do primeiro gradiente é cancelado pelo segundo gradiente (Westbrook & Kaut, 2000).

1.7.2 Como interpretar a DWI

As imagens ponderadas em difusão podem fornecer informação qualitativa e/ou quantitativa que podem ser úteis, principalmente, na avaliação de tumores.

A avaliação qualitativa consiste na avaliação das diferenças visuais da intensidade do sinal entre o tumor e o tecido normal circundante. Este tipo de avaliação é usada na detecção e caracterização de tumores. Os tumores em geral tendem a bloquear a difusão mais do que o tecido que lhe deu origem e a mostrar um sinal intenso

em DWI, porém, alguns órgãos normais, tais como o baço, glândula supra-renal e vesículas seminais, também mostram intensidade de sinal elevada em DWI (Sujita *et al*, 2010).

A intensidade do sinal em imagens ponderadas por difusão é dependente da difusão das moléculas de água e do tempo de relaxação T2. Assim, as lesões com alto teor de líquidos (como os quistos) têm um T2 longo o que significa que resultam numa alta intensidade de sinal, mesmo com valores de b elevados. (Qayyum, 2009) Como tal, é necessário ter extrema atenção a este tipo de artefacto, designado de *T2 Shinythrough*, que consiste no facto de que uma região que apresenta um sinal intenso em T2 e mantém esse sinal em difusão, pode ser confundida com uma região de difusão restrita (Sujita *et al*, 2010).

1.7.2.1 Análise Quantitativa

A DWI é o único método de imagem que pode avaliar o processo de difusão *in vivo*.

Para quantificar o movimento das moléculas de água é utilizada a análise quantitativa que é realizada com base no cálculo do Coeficiente de Difusão Aparente (ADC), representado através do logaritmo dos valores de intensidade de sinal, (Qayyum, 2009) após a realização da DWI com diferentes parâmetros, conhecidos como *b-values* e que posteriormente são demonstrados através de um mapa paramétrico – o mapa ADC (Koh & Collins, 2007).

O *b-value* é a força / intensidade do gradiente de difusão - *diffusion sensitizing gradient*. É proporcional à amplitude do gradiente, duração do gradiente, intervalo de tempo entre os gradientes e é expresso em s/mm^2 . Os *b-values* variam de tecido para tecido e quantos mais *b-values* forem utilizados mais fidedigno será o mapa ADC (Qayyum, 2009).

A DWI é executada com pelo menos dois *b-values*, (Kele & Jagt, 2010) como por exemplo, $b = 0 s/mm^2$ e o outro b com um valor compreendido entre 0 e $1000 s/mm^2$ (Koh & Collins, 2007).

Quanto aos mapas ADC, estes são expressões quantitativas das características de difusão dos tecidos de diferentes regiões anatómicas, e os seus valores estão relacionados com a proporção das componentes extracelular e intracelular. Vejamos um exemplo: em lesões malignas, em geral, os valores de ADC tendem a diminuir, provavelmente devido ao aumento da multiplicação celular do tecido ou devido ao aumento da densidade celular. Além das membranas celulares, o citoesqueleto intracelular, os organelos e macromoléculas solúveis contribuem também para a restrição da difusão nos tumores (Sujita *et al*, 2010).

Assim, os valores de ADC reflectem as características histopatológicas, podendo eventualmente distinguir lesões malignas de lesões benigna, em que as lesões malignas devem apresentar valores de ADC menores do que as lesões benignas (Sujita *et al*, 2010).

Para calcular o ADC utiliza-se a seguinte expressão:

$$\text{ADC} = [\ln (S_{\text{baixa}} / S_{\text{alta}})] / (b_{\text{alto}} - b_{\text{baixo}})$$

Onde:

S_{baixa} - baixa intensidade de sinal

S_{alta} - elevada intensidade de sinal

b_{alto} - elevado b-value

b_{baixo} - baixo b-value (Cui & Chen, 2010)

O ADC é calculado para cada pixel da imagem e é exibido como um mapa. (Sujita *et al*, 2010) O calculo do ADC é um processo automatizado que está disponível como uma aplicação na maioria dos *scanners* ou nas estações de trabalho, sendo este independente da intensidade do campo magnético (Qayyum, 2009).

Após a formação do mapa de ADC, os valores de ADC podem ser automaticamente medidos seleccionando as regiões de interesse (ROI) (Sujita *et al*, 2010).

1.7.3 Aplicações Clínicas da DWI

As aplicações clínicas das imagens ponderadas por difusão estiveram inicialmente voltadas apenas para o diagnóstico em Neurorradiologia. Hoje em dia, a DWI está a começar a ser aplicada a todo o corpo fornecendo informações qualitativas e/ou quantitativas, isto é, uma visão única sobre as características do tumor, e há evidências de que o seu uso na avaliação de pacientes com cancro poderá ser fulcral (Koh & Collins, 2007).

Estudos recentes demonstram a capacidade da DWI em detectar e caracterizar tumores, assim como, prever o resultado e monitorização da resposta do tumor à terapia (Sujita *et al*, 2010).

Futuramente, a DWI poderá ser útil no estadiamento de tumores através da análise de nódulos linfáticos e metástases à distância (neste caso será desejável imagens de corpo inteiro). No entanto, para tal será necessária uma standardização entre os fabricantes dos equipamentos de RM e investigadores, bem como uma padronização do protocolo de imagem utilizado (Sujita *et al*, 2010).

1.8 Neoplasias Gástricas

Nos últimos 30 anos, o tumor gástrico era a causa mais frequente de mortalidade por tumores em ambos os sexos. Actualmente, é a segunda causa mais comum de mortalidade por tumores a nível mundial, havendo, no entanto, variações geográficas na sua incidência, sendo esta mais alta no Japão, China, Chile, Irlanda e Portugal, que é o país da Europa com maior incidência de cancro gástrico (Luzes, 2000).

1.8.1 Epidemiologia

A incidência do cancro gástrico varia geograficamente conforme referido anteriormente. No Japão, este continua a ser o tumor mais frequente em ambos os sexos, sendo responsável por 20 a 30% da mortalidade por tumores (Luzes, 2000). Na maior parte dos países, houve uma diminuição na incidência geral e mortalidade devido ao

cancro gástrico (Kumar *et al*, 2008) com excepção da Polónia e Portugal (Elder, Zucca, & Cavalli, 1999). Ainda assim, ele permanece como causa principal de morte entre os tumores malignos, devido à sua baixa taxa de sobrevivência em 5 anos, que continua a ser de menos de 20% (Kumar *et al*, 2008).

Estudos epidemiológicos mostraram que o risco do tumor gástrico é mais frequente nas classes socioeconómicas mais desfavorecidas. Nesta mesma linha acredita-se que o declínio na incidência do tumor possa estar relacionado com alterações na dieta alimentar e melhor preservação dos alimentos, visto que muitos deles possuem substâncias carcinogénicas na sua constituição (Luzes, 2000).

Quanto à idade do aparecimento deste tipo de tumor, este ocorre raramente antes dos 40 anos e a maior incidência surge na sétima década de vida. É duas vezes mais comum nos homens do que na mulheres, e mais frequente na raça negra e hispânica do que nos caucasianos (Luzes, 2000).

A localização dos tumores também se tem alterado ao longo dos anos. Em 1930, era mais frequente no estômago distal (corpo e antro), sendo actualmente mais frequente a nível proximal e junção gastroesofágica. Aliás, a incidência do tumor do cárdia tem aumentado a um ritmo que excedeu todas as outras neoplasias, incluindo o melanoma e o tumor do pulmão (Luzes, 2000).

1.8.2 Patologia

Aproximadamente 85% dos tumores do estômago são adenocarcinomas, sendo os restantes 15% linfomas não-Hodgkin e leiomiomas. A diferenciação entre adenocarcinoma e o linfoma é fundamental, dado que o prognóstico e a terapêutica destes dois tumores diferem substancialmente (Luzes, 2000)

Os adenocarcinomas gástricos podem ser subdivididos em duas categorias: o tipo difuso, no qual a coesão celular está ausente e, como tal, os tumores infiltram a parede gástrica sem formarem massas individualizadas; o tipo intestinal, caracterizado pela presença de células neoplásicas coesas, formando uma estrutura tubular com organização em glândulas (Luzes, 2000).

Difuso

- Mais frequente em doentes jovens;
- Cresce em todo o estômago (incluindo cárdia);
- Leva a perda da distensibilidade da parede;
- Pior prognóstico.

Intestinal

- Maior nas áreas geográficas com alta prevalência do tumor gástrico;
- Frequentemente ulcerativo;
- Mais comum no antro e pequena curvatura.

Actualmente, a incidência dos tumores gástricos no estômago em função da sua localização é a seguinte: piloro e antro, 50 a 60%; cárdia, 25% e o restante ocorre no corpo e no fundo gástrico. A pequena curvatura está envolvida em aproximadamente 40% e a grande curvatura em 12% (Kumar *et al*, 2008).

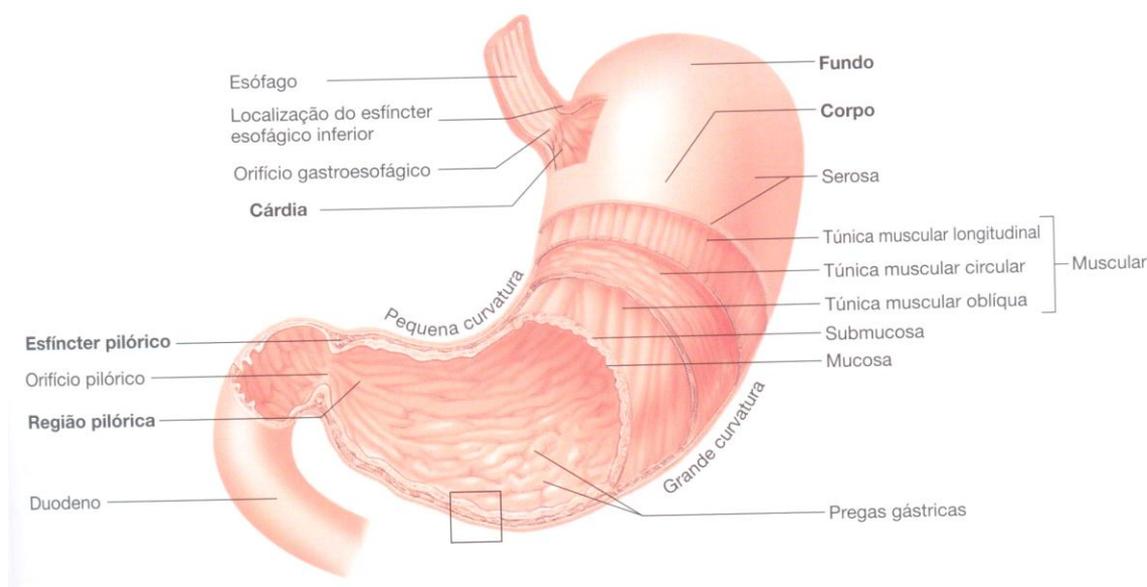


Figura 27 Anatomia do Estômago (Seeley, Stephens, & Tate, 2003)

1.8.3 Etiologia e Factores Predisponentes

Os dados obtidos nas autópsias e peças cirúrgicas sugerem que o tumor gástrico surge frequentemente na sequência de outras situações como se pode observar na Tabela 6.

Tabela 6 Factores de Risco do Tumor Gástrico (adaptado de Luzes, 2000)

Condições Predisponentes	Factores Genéticos e Ambientais
<ul style="list-style-type: none">• Gastrite atrófica crónica e metaplasia intestinal;• Anemia perniciosa;• Gastrectomia parcial por doença benigna;• Infecção por <i>Helicobacter pylori</i>;• D. Ménétrier;• Pólipos adenomatosos gástricos;• Esófago de Barret.	<ul style="list-style-type: none">• História familiar de carcinoma gástrico;• Grupo sanguíneo A;• Síndrome de carcinoma do cólon não polipoide hereditário;• <i>Status</i> socio-económico baixo;• Baixo consumo de vegetais e fruta;• Consumo de comida fumada, salgada ou mal conservada;• Tabaco.

1.8.4 Diagnóstico

Clinicamente os tumores gástricos, quando superficiais e cirurgicamente curáveis, não produzem geralmente sintomas. Quando a doença se apresenta esta é, geralmente, avançada ou até metastática. Com o crescimento do tumor, o doente refere um desconforto abdominal insidioso cuja intensidade varia desde a sensação de enfartamento pós-prandial à dor severa e contínua. Anorexia, acompanhada de náuseas é comum mas não é geralmente a queixa inicial (Mitchell *et al*, 2006).

A perda de peso, numa forma geral, também está presente na altura do diagnóstico, sendo as náuseas e vómitos particularmente proeminentes nos tumores do piloro. A disfagia, pode ser o principal sintoma nos tumores do cárdia (Luzes, 2000).

Não há sinais físicos na fase inicial da doença e o achado de uma massa abdominal palpável indica geralmente um crescimento tumoral de longa data, com extensão regional. Hematemeses e melenas são referidas em 20% dos doentes, apesar da hemorragia digestiva estar mais frequentemente associada ao leiomioma e leiomiossarcoma (Luzes, 2000).

Tabela 7 Sintomas na altura do Diagnóstico Inicial em doente com Neoplasia gástrica. (Luzes, 2000)

Sintomas	Frequência (%)
Perda de peso	61,6
Dor abdominal	51,6
Náusea	34,3
Anorexia	32,8
Disfagia	26,1
Melenas	20,2
Enfartamentos pós-prandial	17,5
Dor tipo ulcerosa	17,1
Edema dos membros inferiores	5,9

Relativamente aos exames complementares de diagnóstico, a endoscopia é o exame de primeira linha na avaliação da patologia gástrica. No entanto, para avaliar doentes com queixas epigástricas realizam-se exames de diagnóstico mais simples, como por exemplo, o trânsito esófago-gástrico-duodenal (Luzes, 2000).

Perante uma lesão suspeita no exame radiológico, deve realizar-se uma biópsia guiada por endoscopia para excluir presença de neoplasia, dado que é crucial identificar a lesão maligna antes da sua penetração aos tecidos adjacentes (Luzes, 2000).

A TC abdominal é importante para delinear a extensão do tumor primitivo, assim como a presença de metástases à distância ou ganglionares. A RM tal como a TC não tem interesse no diagnóstico primário da neoplasia gástrica sendo útil no estadiamento e nas situações em que a TC não é conclusiva ou quando existem contra-indicações ao uso de contraste iodado. A RM permite então identificar metástases,

sendo mais sensível que a TC na detecção de metástases hepáticas. Na localização do tumor, as novas sequências em RM permitem confirmar a invasão da camada serosa (Luzes, 2000).

1.8.5 Estadiamento e Prognóstico

O estadiamento patológico do tumor gástrico é o factor mais importante na determinação do seu prognóstico. O sistema mais usado para o estadiamento do tumor gástrico é o sistema TNM (Luzes, 2000).

Tabela 8 Critérios TNM para estadiamento da Neoplasia Gástrica (adaptado de Wittekind & Sobin, 2002)

Estadiamento	Critério
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Limitado á mucosa, não penetra na membrana basal
T1	Limitado a mucosa ou submucosa
T2	Até à serosa, não a atravessando
T3	Atravessa a serosa sem invasão dos tecidos adjacentes
T4a	Envolve estruturas imediatamente adjacentes (gordura perigástrica, grande e pequeno epíplon, cólon e baço) ou intraluminal no esófago e duodeno
T4b	Extensão directa ao fígado, pâncreas, parede duodenal, diafragma, supra-renais, rins, retro-peritoneu ou intestino delgado ou extensão extraluminal ao esófago ou duodeno
Nx	Gânglios regionais não podem ser avaliados
N0	Sem gânglios envolvidos
N1	Gânglios perigástricos na grande e pequena curvatura a 3cm do tumor
N2	Outros gânglios regionais ressecáveis
N3	Outros gânglios intra-abdominais
Mx	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0	Sem metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

Geralmente, a ressecção curativa é possível apenas na doença T1 e T2, N0 e M0. Qualquer estadio acima ou igual a T3 ou presença de metástases ganglionares, indicam um pior prognóstico. Também a localização do tumor pode predizer o seu prognóstico (Luzes, 2000).

1.8.6 Tratamento

O tratamento é determinado pela extensão da doença. Pode-se optar pela ressecção, com ou sem radioterapia adjuvante e quimioterapia, para doentes com doença ressecável ou simplesmente, pela terapêutica paliativa para doentes com neoplasias avançadas (Luzes, 2000).

O correcto estadiamento pré-operatório do tumor é fundamental para planear adequadamente os procedimentos terapêuticos e identificar doentes em que uma abordagem com intenção curativa não é possível (Sousa, Eickhoff, & Cunha, 2000).

Tabela 9 Opções de Tratamento de acordo o estágio da Neoplasia Gástrica (Layke & Lopez, 2004)

Estádio	Opções de Tratamento	Taxa de sobrevivência (%) aos 5 anos
0	- Gastrectomia com linfadenectomia;	90
I	- Gastrectomia subtotal distal (se a lesão não é no fundo gástrico ou na junção esofagogástrica) - Gastrectomia subtotal proximal ou gastrectomia total, ambos com esofagectomia distal (se a lesão envolve o cárdia) - Gastrectomia total (se o tumor envolve difusamente o estômago ou no corpo gástrico e se estende para dentro do cárdia ou do antro distal 6cm - Pós-operatório com radioterapia e quimioterapia concomitante em pacientes	58 a 78

	com nódulo positivo (T1 N1) e doença músculo-invasiva (N0 T2) - Antes da cirurgia realiza radioterapia e quimioterapia;	
II	- Gastrectomia subtotal distal (se a lesão não é no fundo gástrico ou na junção esofagogástrica) - Gastrectomia subtotal proximal ou gastrectomia total (se a lesão envolver o cádia) - Gastrectomia total (se o tumor envolver o estômago ou surgir difusamente no corpo gástrico e se estende 6 cm para dentro do cárdia) - Pós-operatório com radioterapia e quimioterapia - Antes da cirurgia realiza radioterapia e quimioterapia concomitante;	34
III	- Cirurgia radical. Ressecção curativa está confinada aos pacientes que no momento da intervenção cirúrgica não têm envolvimento extenso dos nódulos - Pós-operatório com radioterapia e quimioterapia - Antes da cirurgia realiza radioterapia e quimioterapia concomitante;	8 a 20
IV	- Os pacientes sem metástases (M0) realizam cirurgia radical seguida de quimiorradioterapia pós-operatória (antes da cirurgia realiza radioterapia e quimioterapia) - Pacientes com metástases à distância (M1) realizam quimioterapia paliativa para aliviar hemorragia, dor e obstrução.	7

A ressecção cirúrgica do tumor primitivo, bem como da sua drenagem linfática, visa, o controlo loco-regional da doença (Sousa, Eickhoff, & Cunha, 2000).

Em relação à neoplasia gástrica, estão definidos dezasseis grupos de gânglios linfáticos regionais que permitem classificar a ressecção como D1 – ressecção mais conservadora, ou D2 – linfadenectomia mais alargada (Sousa, Eickhoff, & Cunha, 2000).

Relativamente a D1, as neoplasias proximais exigem a remoção dos grupos 1 a 4, as distais a remoção dos grupos 3 a 6 e os tumores mais extensos a remoção dos grupos 1 a 6. No caso de D2, são removidos os grupos de 7 a 11 nos tumores proximais ou 1, 7,8,9,12 e 15 nos tumores distais. No entanto, há que salientar que a extensão da linfadenectomia ainda é um assunto controverso. Em carcinomas extensões do 1/3 médio o que envolvem todo o estômago, as linfadenectomias englobam, em regra, a remoção dos gânglios dos grupos 1 a 6 (D1) ou também 7 a 15 (D2) (Husband & Reznick, 2010 e Sousa, Eickhoff, & Cunha, 2000).

Tabela 10 Grupos Ganglionares (adaptado de Husband & Reznick, 2010 e Sousa, Eickhoff, & Cunha, 2000)

Grupo	Nome
1	Cardia – lado direito
2	Cárdia – lado esquerdo
3	Pequena curvatura
4	Grande curvatura
5	Suprapilórico
6	Subpilórico
7	Artéria gástrica esquerda
8	Artéria hepática comum
9	Tronco celíaco
10	Hilo esplénico
11	Artéria esplénica
12	Artéria hepática
13	Retro-pancreático
14	Raiz mesentérica
15	Artéria cólica
16	Para-aórtica

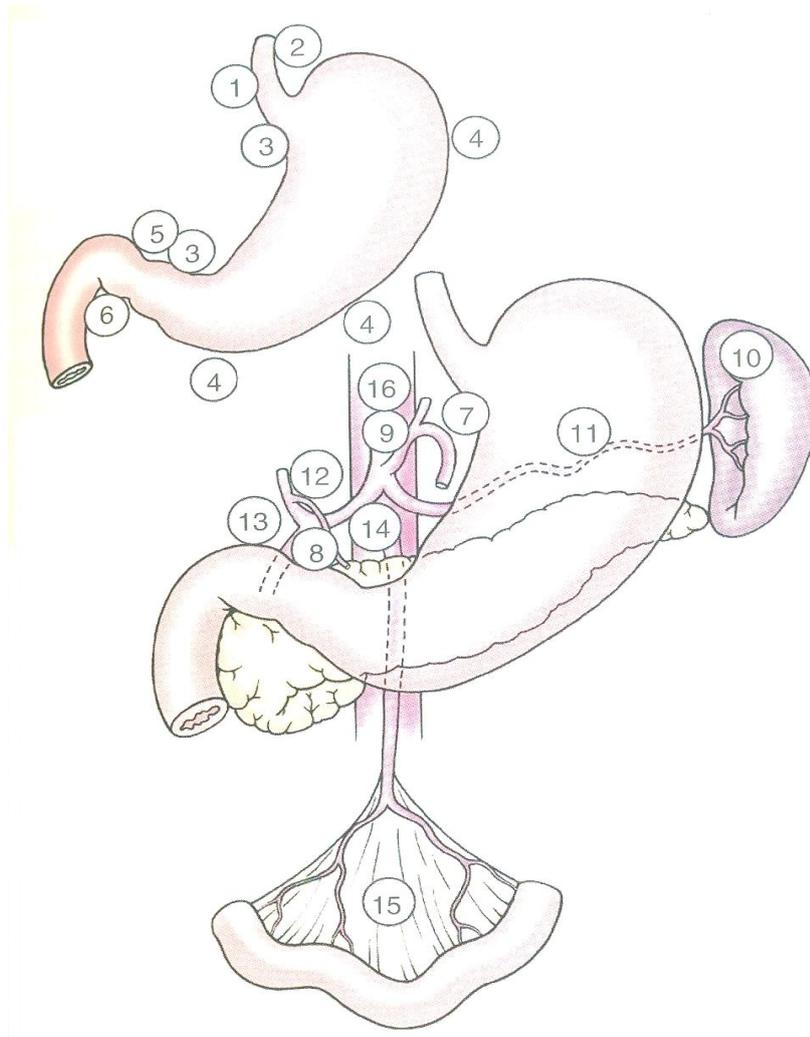


Figura 28 Nódulos linfáticos regionais do estômago (Husband & Reznek, 2010)

1.8.7 Disseminação Tumoral

A procura de metástases desempenha um papel preponderante no estadiamento e consequente tratamento do paciente com neoplasia gástrica, uma vez que a detecção precoce de lesões malignas locais é raro (Escuissato *et al*, 2002).

A disseminação por extensão directa através da parede gástrica para os órgãos adjacentes afecta principalmente o baço, o pâncreas, as vias biliares, o fígado e o cólon transversal. A disseminação para os gânglios linfáticos ocorre quando o tumor invade o sistema linfático da parede gástrica. Primeiramente atinge os gânglios regionais e, posteriormente, os gânglios situados à distância, como nas regiões supraclavicular (Virchow) e umbilical. Este fenómeno é observado em 36% dos carcinomas diferenciados e em 44% das neoplasias infiltrativas difusas (Escuissato *et al*, 2002).

Capítulo II – Metodologia

2.1 População e amostra

Este estudo incidiu sobre todos os doentes com diagnóstico de Neoplasia Gástrica cuja amostra representativa desta população foram 18 doentes (14 do sexo masculino e 4 do sexo feminino), acompanhados no Serviço de Imagiologia do Hospital de São José - Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE, pelo Doutor Rui Mateus Marques, com idades compreendidas entre 43 e 83 anos (idade média: 68 ± 11 anos), no qual foi aplicada a DWI.

Os doentes foram seleccionados com base em dois critérios: confirmação do diagnóstico de neoplasia gástrica e lesões passíveis de serem medidas com uma ROI mínima de 15 pixéis.

A confirmação histopatológica foi obtida com base na ressecção cirúrgica dos doentes.

2.2 Aquisição, protocolo e parâmetros

Este estudo foi realizado num equipamento de RM de 1,5 T - Siemens Magnetom Avanto - com uma bobine *body matrix* associada a uma bobine *spine matrix*.

Para realização de uma RM abdominal de qualidade os pacientes necessitaram de realizar uma preparação prévia, que consistia num jejum de seis horas e imediatamente antes de iniciar o exame os pacientes deviam beber três copos de água e um quarto copo com “sais de Eno” (por cada 5 g contêm: Bicarbonato de sódio 2,31 g; Ácido cítrico (anidro) 2,19 g; Carbonato de sódio 0,50g). Foi também administrado um fármaco anti-espasmódico (Buscopan) para diminuir os efeitos peristálticos do tubo digestivo e diminuir os artefactos de movimento.

O protocolo utilizado foi o de RM do Abdómen, que é composto pelas seguintes sequências: localizador efectuado nas três orientações: axial, sagital e coronal, (TR/TE, 1000/108 ms); axial T2 Fat-Sat (TR/TE, 2673/88 ms; FOV, 360 mm; slice thickness, 6 mm; FA, 140°); axial T1 em fase e fora de fase (TR/TE, 180/2,37 ms [em fase], 180/4,9 ms [fora de fase]; FOV, 410 mm; slice thickness, 6 mm; FA, 70°); coronal T2 HASTE (TR/TE, 3,96/1,98 ms; FOV, 480 mm; slice thickness, 5 mm; FA, 64°); Difusão (cujo os parâmetros se encontram na tabela 11); Axial VIBE com e sem injeccção de meio de

contraste (TR/TE, 4087 /4088 ms; FOV, 370 mm; slice thickness, 6 mm; FA, 140°). O meio de contraste utilizado é o Gadolínio (ácido gadotérico 0,5 mmol/mL) aos 15 s, 60 s e 180 s.

Salientar que a sequência HASTE (*Half Fourier Acquired Single-Shot Turbo Spin Echo*) caracteriza-se por uma sequência turbo SE ponderada em T2 devido ao facto de ter um longo *echo train*, isto é, todos os ecos são obtidos com um único TR. É uma sequência que permite a obtenção de imagem 2D em menos de 1s.

Quanto à sequência VIBE (*Volumetric Interpolated Breath-hold Examination*), esta caracteriza-se por uma sequência *3D Flash* com supressão de gordura, mais propriamente uma sequência gradiente eco ponderada em T1, que permite adquirir imagens dinâmicas e de alta resolução utilizando o *trigger* respiratório, tendo ainda a capacidade de diminuir os efeitos de volume parcial.

Tabela 11 Parâmetros da Sequência de Difusão utilizados na avaliação de Neoplasias Gástricas

Imagem Ponderada por Difusão no Abdómen	
Parâmetros	1,5T BH
Field of view, mm	380
Acquisition matrix	120x192
Acquisition pixel size	2,5x2.0x6,0
Section thickness/gap, mm	6,0x1,8
TR, ms	1900
TE, ms	82
Fat suppression type	SPAIR
EPI imaging factor	120
EPI readout bandwidth, Hz	1446
Water-fat shift, Pixel	0,1
Phase encoding type	Anteroposterior
Directions of DW gradient	Phase, frequency, and slice
Voxel	Isotropic
b values, s/mm ²	50/400/800
NSA	2

No. slices, mm	30
Gating type	<i>Trigger</i>
Coil	<i>Body matrix and spine matrix</i>
Acquisition time	$\pm 3,07$ Minutes (*)

SPAIR spectral selection attenuated inversion recovery

(*) Depende do *trigger* respiratório do doente

Como podemos constatar através da Tabela 11 foram utilizados três diferentes valores de b, ($b=50, 400$ e 800 s/mm²), para aquisição do Mapa ADC. Um exemplo desta aquisição é possível ser observada na figura seguinte.

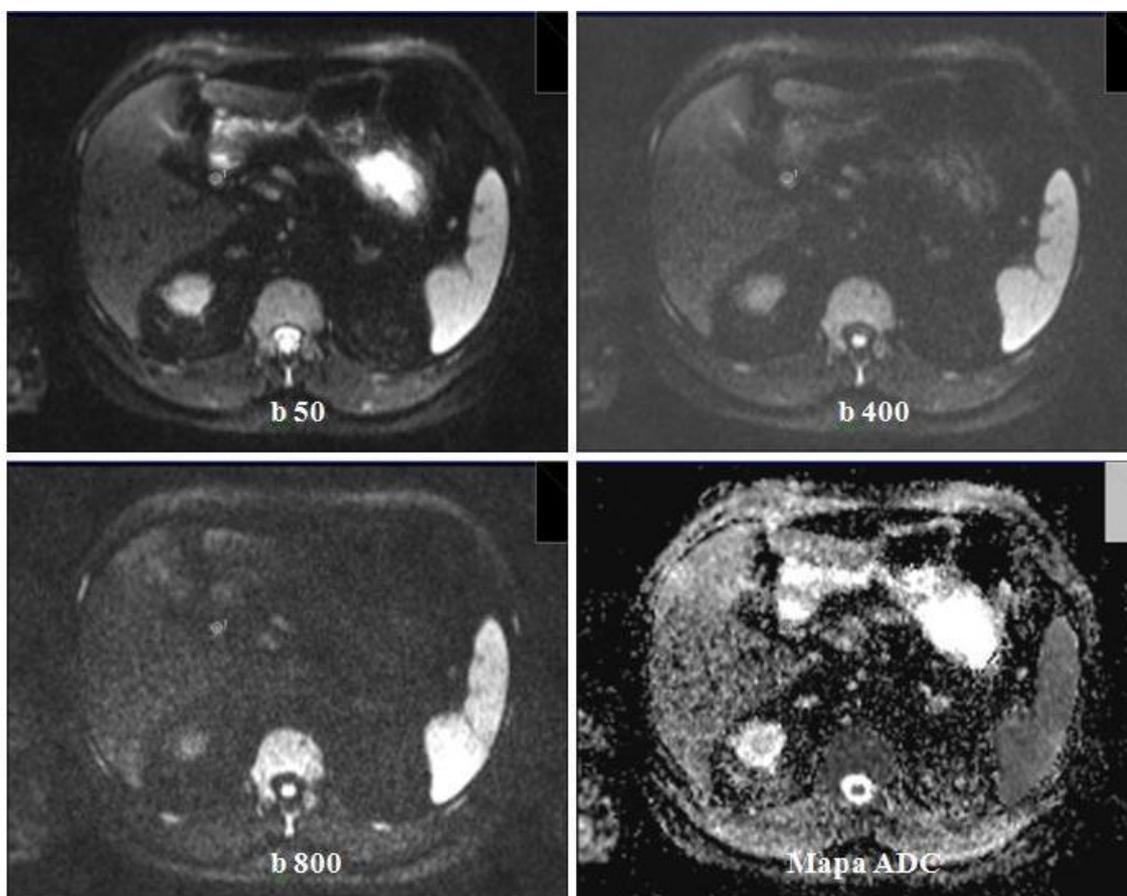


Figura 29 Mapa ADC em doente do sexo masculino, 62 anos com diagnóstico de neoplasia gástrica, obtidas com diferentes valores de b ($b=50, 400$ e 800 s/mm²)

Após o cálculo dos mapas ADC, os dados foram transferidos para uma *workstation* independente, usando o *software Syngo FastView*, Siemens AG Berlin und

München 2004-2006, como se pode observar na figura 30, no qual foram identificadas as lesões a estudar e definidas as ROI's manualmente, pelo médico Radiologista. Através do ADC de cada ROI gravada foi feita uma média e desvio padrão das medições do ADC para cada lesão a estudar - áreas tumorais, gânglios associados e lesões hepáticas concomitantes.

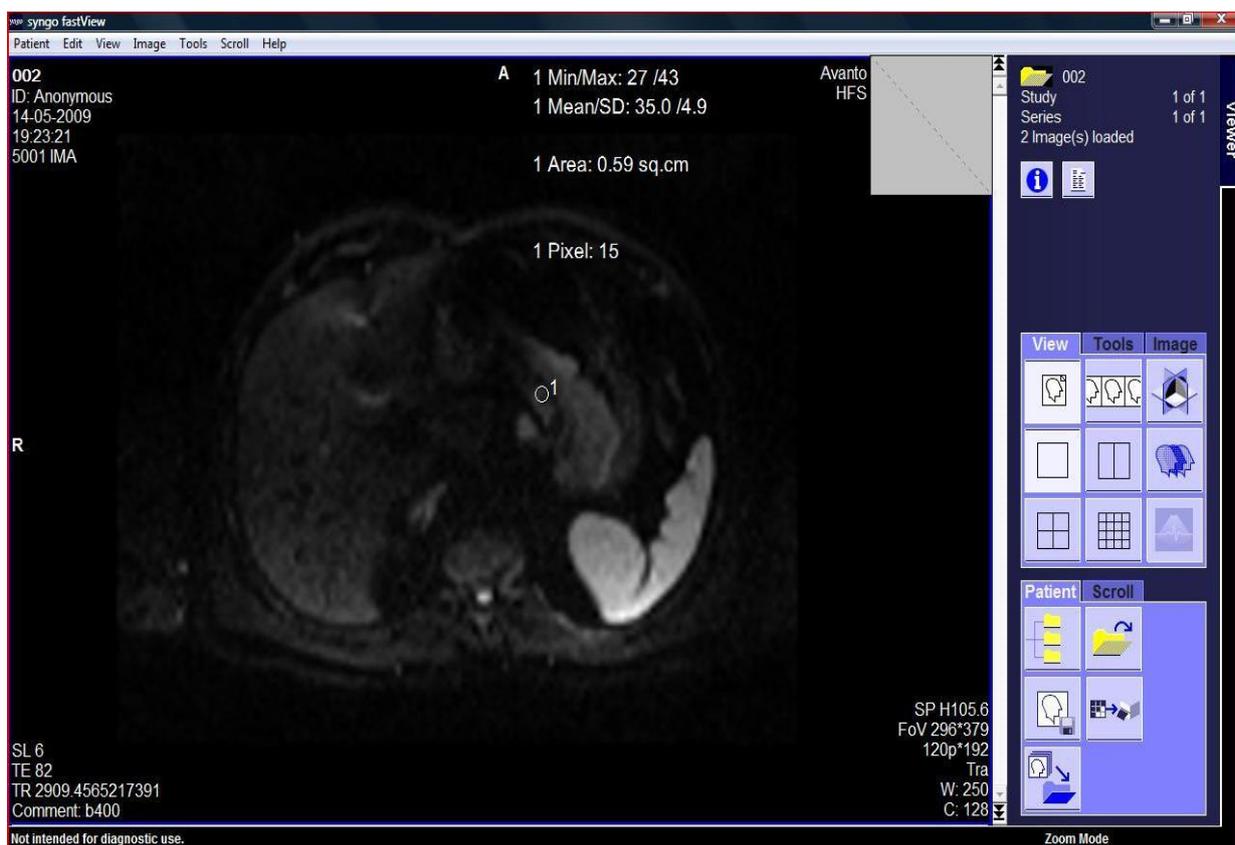


Figura 30 Software utilizado na análise das imagens - *Syngo FastView*, da Siemens

Para o cálculo do ADC foram então utilizadas ROI's circulares, com um número variável de pixéis, compreendidos entre 15 e 26 pixéis ($19,8 \pm 2,8$) e estas foram marcadas com base nas imagens ponderadas em T2 Fat-Sat, como se pode observar através da Figura 31.

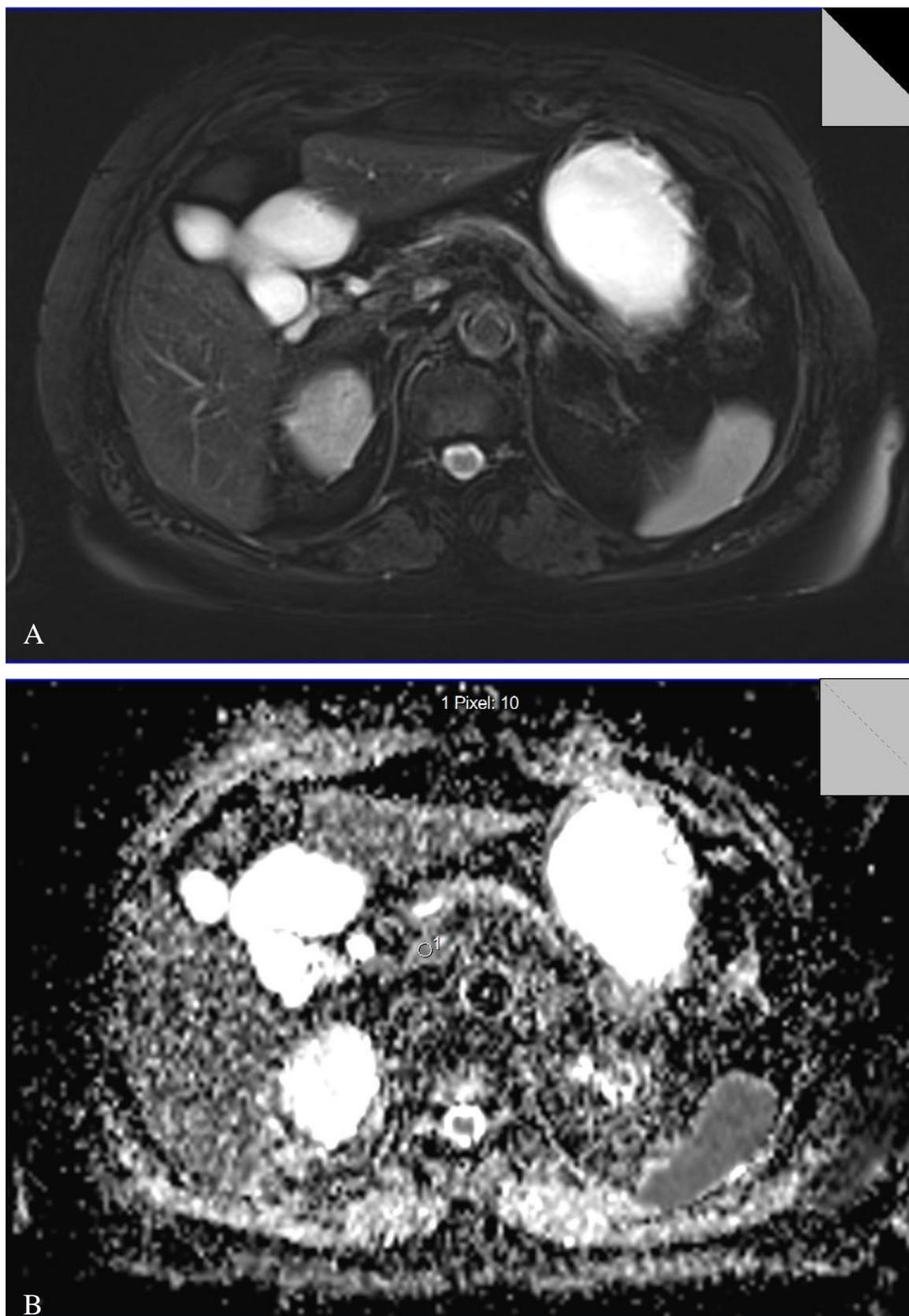


Figura 31 Doente do sexo feminino, 66 anos, com diagnóstico de neoplasia gástrica – marcação da ROI, no mapa ADC (B) em gânglio, com base na imagem ponderada em T2 Fat-Sat (A)

2.3 Cálculo do ADC

O ADC é calculado matematicamente através da seguinte função exponencial:

$$S_i = S_0 e^{-b \cdot \text{ADC}} \quad (1)$$

S_i: intensidade de sinal para um determinado valor de b (b_i);

S₀: a intensidade do sinal para b = 0 s/mm²;

e: constante matemática, base de logaritmo natural;

b: intensidade do gradiente de difusão (s/mm²);

ADC: coeficiente de difusão aparente (mm²/s).

Para determinar o valor de ADC através desta fórmula, é necessário transformar a fórmula exponencial (1), numa recta, aplicando para tal ln a ambos os lados da equação:

$$S_i = S_0 e^{-b \cdot \text{ADC}} \Leftrightarrow \ln S_i = \ln S_0 - b \times \text{ADC} \quad (2)$$

Comparando a fórmula (2) com a equação de uma recta (y = mx + b) conclui-se que:

$$y = \ln S_i;$$

$$x = b;$$

$$m = -\text{ADC};$$

$$b = \ln S_0.$$

2.4 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* Microsoft Office Excel versão 2007. Os valores de ADC dos casos analisados foram calculados de forma manual recorrendo aos gráficos de dispersão linear, também conhecidos por gráficos XY, e comparados com os valores de ADC obtidos de forma automática através da análise quantitativa das imagens. Os resultados foram apresentados recorrendo à média ± desvio padrão.

Recorrendo também a este *software*, foram obtidos as médias e os desvio padrão das ROI's e das Idades.

Para testar a normalidade das distribuições dos ADC, utilizou-se o Teste de *Kolmogorov-Smirnov*, não comprovando existirem evidências significativas que demonstrem a não normalidade dos dados. A hipótese nula, neste caso, não foi rejeitada devido ao valor de prova (*P*) ser superior a 0,05.

Para verificar se existem diferenças estatísticas significativas entre as médias dos ADC para diferentes estadios dos gânglios, recorreu-se à análise da variância (ANOVA) a um factor. A utilização desta análise estatística, paramétrica, pressupõe que as variáveis em estudo (ADC) seguem uma distribuição normal (ou pelo menos pouco enviesada) e que essa variável nos grupos comparados tem a mesma variância.

Todos os cálculos foram efectuados usando o software estatístico PASW[®] (antigo SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*) versão 18 para o *Windows*.

Capítulo III – Resultados

3.1 Caracterização da amostra

Neste estudo foi utilizada uma amostra composta por 18 doentes, sendo que 14 são do sexo masculino e 4 do sexo feminino. Quanto às idades dos doentes, estas estão compreendidas entre 43 e 83 anos (68 ± 11).

Tabela 12 Caracterização da amostra

Doente	Sexo	Idade
002	M	75
003	F	78
006	M	62
007	F	43
010	M	76
012	M	53
013	M	67
014	F	60
015	M	71
016	M	51
017	M	80
018	M	66
020	M	74
021	M	73
022	M	74
023	M	72
025	M	69
028	F	83

3.2 ADC das Lesões analisadas

Utilizando a amostra referida anteriormente, foram analisados, através DWI, 23 gânglios, 3 lesões tumorais e 3 lesões hepáticas. Foram utilizados três diferentes valores de b (b=50, 400 e 800 mm²/s).

Tabela 13 Coeficientes de Difusão Aparente dos Gânglios

Doente	Tipo	ROI (pixel)	ADC manual (mm²/s)⁽⁴⁾	ADC automático (mm²/s)⁽⁵⁾
006	GG ⁽¹⁾	15	$1,16 \times 10^{-3}$	$1,09 \times 10^{-3}$
002	GG	16	$1,20 \times 10^{-3}$	$1,08 \times 10^{-3}$

	GG-RP ⁽²⁾	16	$1,10 \times 10^{-3}$	$0,94 \times 10^{-3}$
010	GG	21	$2,15 \times 10^{-3}$	$2,01 \times 10^{-3}$
	GG	20	$1,18 \times 10^{-3}$	$1,12 \times 10^{-3}$
013	GG	21	$1,62 \times 10^{-3}$	$1,58 \times 10^{-3}$
	GG	24	$1,09 \times 10^{-3}$	$1,05 \times 10^{-3}$
014	GG	21	$1,43 \times 10^{-3}$	$1,29 \times 10^{-3}$
015	GG	21	$1,30 \times 10^{-3}$	$1,20 \times 10^{-3}$
	GG	22	$1,37 \times 10^{-3}$	$1,27 \times 10^{-3}$
016	GG	26	$1,73 \times 10^{-3}$	$1,70 \times 10^{-3}$
	GG	24	$2,11 \times 10^{-3}$	$2,06 \times 10^{-3}$
018	GG	21	$1,53 \times 10^{-3}$	$1,41 \times 10^{-3}$
020	GG	18	$1,38 \times 10^{-3}$	$1,38 \times 10^{-3}$
021	GG	18	$1,67 \times 10^{-3}$	$1,64 \times 10^{-3}$
022	GG	18	$1,46 \times 10^{-3}$	$1,39 \times 10^{-3}$
003	GG	21	$0,98 \times 10^{-3}$	$0,95 \times 10^{-3}$
012	GG	21	$1,48 \times 10^{-3}$	$1,45 \times 10^{-3}$
017	GG	21	$0,87 \times 10^{-3}$	$0,86 \times 10^{-3}$
023	GG	18	$1,01 \times 10^{-3}$	$0,88 \times 10^{-3}$
025	GG	22	$1,66 \times 10^{-3}$	$1,62 \times 10^{-3}$
	GG-Pc ⁽³⁾	21	$1,21 \times 10^{-3}$	$1,18 \times 10^{-3}$

*ADC_{(manual)GG} mínimo: $0,87 \times 10^{-3}$ mm²/s e ADC_{(manual)GG} máximo: $2,84 \times 10^{-3}$ mm²/s

(1) GG - Gânglio

(2) GG- RP - Gânglio retroperitoneal

(3) GG-Pc - Gânglio pâncreas

(4) ADC manual foi calculado com base na fórmula $S_1 = S_0 e^{-b \cdot ADC}$

(5) ADC automático é o valor dado pelo equipamento de RM multiplicado por um factor de escala ($\times 10^6$)

Tabela 14 Coeficientes de Difusão Aparente de Lesões Tumorais

Doente	ROI (pixel)	ADC manual (mm ² /s)	ADC automático (mm ² /s)
006	17	$0,92 \times 10^{-3}$	$0,90 \times 10^{-3}$
007	18	$2,16 \times 10^{-3}$	$2,08 \times 10^{-3}$
002	17	$0,79 \times 10^{-3}$	$0,77 \times 10^{-3}$

* ADC_{(manual)T} mínimo: $0,79 \times 10^{-3}$ mm²/s e ADC_{(manual)T} máximo: $2,16 \times 10^{-3}$ mm²/s

Tabela 15 Coeficientes de Difusão Aparente de Lesões Hepáticas

Doente	ROI (pixel)	ADC manual (mm ² /s)	ADC automático (mm ² /s)
007	21	$1,51 \times 10^{-3}$	$1,48 \times 10^{-3}$
003	21	$2,14 \times 10^{-3}$	$2,14 \times 10^{-3}$
012	21	$1,38 \times 10^{-3}$	$1,32 \times 10^{-3}$

*ADC_{(manual)F} mínimo: $1,38 \times 10^{-3}$ mm²/s e ADC_{(manual)F} máximo: $2,14 \times 10^{-3}$ mm²/s

Tabela 16 Médias do valor de ADC das diversas lesões analisadas (média \pm desvio padrão)

Tipos de Lesões	Média de ADC manual ($\times 10^{-3}$ mm²/s)	Média de ADC automático ($\times 10^{-3}$ mm²/s)
Gânglios	1,46 \pm 0,45	1,39 \pm 0,45
Lesões Tumorais	1,29 \pm 0,76	1,25 \pm 0,76
Lesões Hepáticas	1,68 \pm 0,41	1,65 \pm 0,41

(*) O erro do valor médio do ADC manual e automático corresponde ao desvio padrão da amostra

No decorrer deste estudo, foram também analisadas outras lesões, entre as quais formações quísticas e lesões pulmonares. No entanto, devido ao reduzido número de casos, não é possível apresentar qualquer resultado.

3.3 Comparação dos valores de ADC com os resultados histopatológicos dos gânglios

Dos 18 doentes analisados, 17 deles apresentavam gânglios nos quais foram realizadas as medições do ADC ($p=0,200$). Dos 17 doentes com gânglios, após a análise histopatológica, verificou-se que 8 doentes encontravam-se no estadio N0 - Sem gânglios envolvidos, 4 no estadio N1- Gânglios perigástricos na grande e pequena curvatura a 3cm do tumor, 3 no estadio N2 - Outros gânglios regionais ressecáveis e 2 no estadio N3A - Outros gânglios intra-abdominais (6 -15 gânglios metastáticos na cirurgia) ($p=0,614$).

Tabela 17 Comparação dos valores de ADC com os resultados histopatológicos dos gânglios

Tipo Histológico	ADC ($\times 10^{-03} \text{ mm}^2/\text{s}$)
N0 (n=9) ⁽¹⁾	1,43 \pm 0,36
N1 (n=5)	1,27 \pm 0,30
N2 (n=5)	1,69 \pm 0,70
N3A ^(*) (n=4)	1,54 \pm 0,47

^(*) O tipo histológico N3 está dividido em dois subgrupos: N3A que corresponde a 6 -15 gânglios metastáticos na cirurgia e o N3B a mais de 15 gânglios metastáticos na cirurgia.

⁽¹⁾ O n corresponde ao número de gânglios analisados em cada tipo histológico

Tabela 18 Teste de Normalidade de *Kolmogorov-Smirnov*

	Kolmogorov-Smirnov ^a		
	Statistic	df	Sig.
ADC	0,143	23	0,200*

a. Lilliefors Significance Correction

*. This is a lower bound of the true significance.

Tabela 19 Análise de variância (ANOVA)

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	0,000	3	0,000	0,614	0,614
Within Groups	0,000	19	0,000		
Total	0,000	22			

Discussão e Conclusão

A Difusão é o termo usado para explicar o movimento microscópico e aleatório das moléculas de água. Esta é conhecida por ser um parâmetro sensível na caracterização microscópica dos tecidos. (Le Bihan & et al, 1992)

Relativamente à formação de imagens ponderadas por difusão, estas adquirem-se combinando uma sequência de pulso, mais precisamente, a sequência T2 spin eco, a dois gradientes de difusão (*diffusion sensitizing gradient*), isto é, aplica-se um pulso RF de 90°, seguido de um outro de 180° mais a aplicação de dois gradientes de difusão, antes e após o pulso de RF de 180°. (Taouli, 2001) Assim, a mobilidade e a viscosidade das moléculas de água podem ser avaliadas, e o movimento das moléculas de água entre os espaços intracelular e extracelular podem ser analisados. (Demir *et al*, 2007)

A DWI tem algumas restrições técnicas, nomeadamente o movimento respiratório, cardíaco, ou peristáltico, que afectam a qualidade da imagem. Consequentemente, antes do desenvolvimento de sequências rápidas de RM, a DWI estava limitada a exames do crânio. Com o desenvolvimento de imagens eco-planares, sendo esta uma das sequências mais rápidas de RM, foi possível reduzir então os artefactos relacionados com as sequências convencionais, e a DWI foi aplicada a outras regiões, como por exemplo a região abdominal. (Demir *et al*, 2007)

A Difusão, não é completamente aleatória, (Qayyum, 2009) esta é afectada pelas propriedades biofísicas dos tecidos tais como, a organização celular (membranas celulares, fibras e macromoléculas), densidade, microestrutura e microcirculação. (Kele & Jagt, 2010). Esta é definida através do ADC cujo valor refere-se à capacidade de difusão de um tecido biológico (Matoba *et al*, 2007)

Nos processos patológicos como, por exemplo, tumores, abscessos, fibrose ou edema citotóxico, devido ao aumento da divisão celular e a grande taxa de absorção de água do meio extracelular, a difusão das moléculas de água é alterada. (Kele & Jagt, 2010) Como tal, o valor de ADC pode ajudar a determinar os tipos de tecidos e características dos mesmos. (Matoba *et al*, 2007)

Para quantificar o movimento das moléculas de água é utilizada a análise quantitativa que é realizada com base no cálculo do ADC representado através do

logaritmo dos valores de intensidade de sinal, (Qayyum, 2009) após a realização da DWI com parâmetros alterados, conhecidos como *b-values* e que posteriormente são demonstrados através de um mapa paramétrico – o mapa ADC. (Koh & Collins, 2007)

No estudo efectuado foram utilizados três valores de *b*, $b=50, 400$ e 800 s/mm^2 . Segundo Qayyum, quantos mais *b-values* mais fidedigno será o mapa ADC. Além disso, segundo Perman é recomendado que as aquisições incluam valores de *b* baixos ($50\text{-}100 \text{ s/mm}^2$), médios ($100\text{-}400 \text{ s/mm}^2$) e valores de *b* altos ($500\text{-}800 \text{ s/mm}^2$), para o estudo da região abdominal.

Teoricamente, o valor de ADC é calculado através da seguinte fórmula: $S_i = S_0 e^{-b \cdot \text{ADC}}$. Este deve seguir uma distribuição linear e para isso o valores de *b* devem diminuir linearmente, ou seja, o R^2 deve estar o mais próximo de 1. Só assim é possível saber a veracidade dos valores de ADC. Todos os valores por nós obtidos estavam de acordo com a teoria, estando estes perto de 1, mais propriamente entre 0,769 e 0,999, alcançando assim uma boa correlação linear.

O cálculo do ADC de forma manual, foi realizado visto que o equipamento de RM dá um valor que não sabemos como estava a ser calculado, qual o erro e, além disso, o valor dado não tinha unidades.

Verificou-se que é necessário multiplicar o valor de ADC dado pelo equipamento de RM, ou seja, o ADC automático, por um factor de escala ($\times 10^6$) para podermos comparar com o valor do ADC manual, visto que na literatura o valor de ADC é expresso em $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Quanto ao erro dado pelo equipamento, constatamos que este era inferior ao erro da amostra por nós calculada (desvio padrão). Como tal, decidimos apresentar nos resultados o erro correspondente à amostra para termos um intervalo de valores maior e assim, a amostra ser mais significativa.

Através da Tabela 16 pode-se constatar que a média dos valores de ADC manual dos diversos tipos de lesões analisadas, são semelhantes. No entanto, verifica-se que as Lesões Hepáticas apresentam uma média de ADC maior, comparativamente com os Gânglios e as Lesões Tumorais.

Fazendo uma análise comparativa entre os valores de ADC manual e automático pode verificar-se que os valores das médias dos diversos tipos de lesões são análogas. Embora os valores do ADC manual sejam maiores, não se verifica uma discrepância dos valores em comparação com o ADC automático, visto que estes encontram-se dentro do intervalo do erro da amostra.

Relativamente às lesões analisadas, a amostra dos gânglios, segundo o teste de normalidade de *Kolmogorov-Smirnov* seguia uma distribuição normal ($p=0,200$), visto que este valor é maior que 0,05. Esta amostra tem uma média de ADC de $(1,46 \pm 0,45) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Segundo, um estudo realizado aos nódulos linfáticos da neoplasia do esófago por Sakurada et al, o valor de média do ADC para nódulos linfáticos metastáticos é de $(1,46 \pm 0,35) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Fazendo uma analogia para a neoplasia gástrica, o valor por nós obtido vai de encontro ao valor obtido no estudo anteriormente referido.

Após a análise geral dos gânglios, estes foram agrupados por estadios, de acordo com o resultado histopatológico, nos quais foram obtidas as seguintes médias: no estadio N0 - $1,43 \pm 0,36 \text{ mm}^2/\text{s}$; no estadio N1- $(1,27 \pm 0,30) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; no estadio N2 - $(1,69 \pm 0,70) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e no estadio N3A - $(1,54 \pm 0,47) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

Neste âmbito, o resultado esperado seria de uma diminuição do ADC à medida que aumentamos o estadio. No entanto, através das médias do ADC dos diversos estadios, verifica-se que não existe nenhuma correlação linear entre o estadio e o valor do ADC ($p=0,614$), devido ao facto da amostra analisada ser muito pequena não havendo evidências significativas para a rejeição da hipótese nula: não é possível distinguir os gânglios pela média e desvio padrão dos seus valores de ADC.

Podemos ainda constatar, fazendo uma análise qualitativa das imagens, que os gânglios apresentam hipersinal nas imagens de difusão com diferentes valores de b. Isto é explicado devido ao facto de os gânglios serem estruturas com elevada densidade celular, e há supressão do sinal da imagem, o que faz com que os gânglios, incluindo os de pequenas dimensões, apareçam com hipersinal em relação aos tecidos adjacentes, como se pode verificar através do exemplo da Imagem 32.

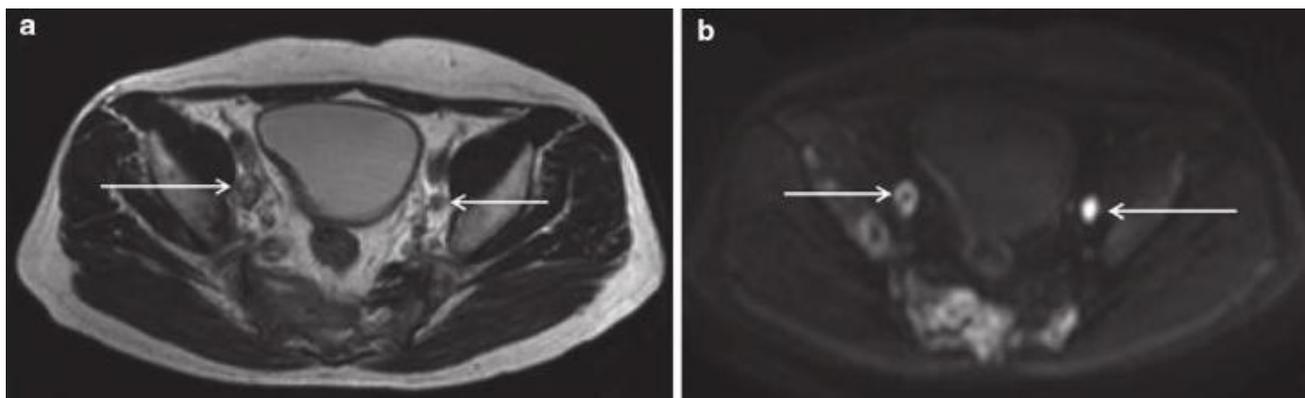


Figura 32 Doente com sexo masculino, 73 anos de idade, com neoplasia da próstata – a) imagem pondera em T2 demonstrando nódulos linfáticos bilaterais; b) imagem de difusão demonstrando os dois nódulos linfáticos com hipersinal ($b = 800 \text{ s/mm}^2$) (Beart et al, 2010)

Quanto às lesões tumorais analisadas, estas apresentam uma média de ADC de $(1,29 \pm 0,79) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. De acordo com Sugita et al, o ADC das lesões malignas, de uma forma geral, tendem a diminuir devido ao aumento da densidade celular, pois esta está inversamente correlacionada com a malignidade. Visto que, os estudos efectuados por Kiliçkesmez et al, afirmam que o valor da média do ADC do estômago (normal) é de $(1,84 \pm 0,22) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. O valor por nós obtido é menor e como tal está de acordo com o esperado.

Em relação às lesões hepáticas, estas apresentam uma média de ADC de $(1,68 \pm 0,41) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. De acordo com Taouli o valor da média de ADC para o parênquima hepático normal é de $1,83 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. De uma forma geral, como já referido anteriormente, as lesões malignas tendem a diminuir devido ao aumento da densidade celular. Assim, o valor de ADC obtido corresponderá a lesões hepáticas malignas.

O nosso estudo teve algumas limitações. Primeiramente, a amostra foi relativamente pequena devido ao facto de nem todos os pacientes, inicialmente analisados, cumprirem os critérios de selecção que eram, a confirmação do diagnóstico de neoplasia gástrica e lesões passíveis de serem medidas com uma ROI mínima de 15 pixéis, visto que nem todas as lesões são mensuráveis e requerem sempre uma avaliação médica caso a caso.

Uma outra limitação, são os movimentos involuntários (respiratório e peristálticos) durante a aquisição da DWI. O *trigger* em muitos casos é uma boa técnica para reduzir os artefactos provocados pelo movimento, no entanto nem sempre a mais

eficaz. A DWI é uma técnica sensível aos movimentos, e os artefactos provocados por estes podem alterar o valor de ADC.

No entanto, mesmo com as limitações descritas anteriormente, e com base nos nossos resultados deste estudo preliminar, podemos concluir que a Imagem de Ressonância Magnética Ponderada por Difusão é uma técnica promissora na análise das Neoplasias Gástricas, nomeadamente na detecção de gânglios invadidos. É uma técnica relativamente fácil de implementar, no entanto, é necessária uma standardização do protocolo de modo a combater a distorção da imagem e os artefactos de movimento, que são uma limitação.

Em relação ao valor de ADC dado pelo equipamento de RM, podemos concluir que este é viável, podendo ser utilizado futuramente.

No nosso estudo, não foi possível verificar se a técnica de DWI conseguia distinguir neoplasias malignas de benignas, devido ao facto de a amostra analisada apenas ser composta por doentes com neoplasia maligna. Além disso, não foi possível fazer uma correlação entre o ADC e os resultados histopatológicos dos gânglios, para tal seria necessária uma amostra mais significativa.

Bibliografia

União Internacional Contra o Cancro. (2002). *TNM Classification of Malignant Tumours* (6ª ed.). (L. H. Sobin, & C. Wittekind, Edits.)

Agostinho, A. G., *et al*, *Imagiologia Clínica - princípios e técnicas*. Francisco de Mascarenhas Gaivão.

Arocena, M., *et al*, (2006). MRI and Endoscopic ultrasonography in the staging of gastric. *Revista Espanhola de Enfermedades Digestivas* , 582-590.

Beart, A. L., *et al*, (2010). *Diffusion Weighted MR Imaging - applications in Body*. Springer.

Charles, E. M., *et al*, (2006). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging and its application to cancer. *Cancer Imaging* , 135–143.

Cui, X.-Y., & Chen, H.-W. (2010). Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of extrahepatic cholangiocarcinoma. *World Journal of Gastroenterology* , 16, 3196-3201.

Demir, Ö. İ., *et al*, (2007). *Contribution of diffusion-weighted MRI to the differential diagnosis of hepatic masses*.

Elder, J. B., Zucca, E., & Cavalli, F. (1999). *Gastroenterology and Hepatology*. (G. B. Porro, Ed.) McGraw-Hill.

Escuissato, D. L., *et al*, (2002). Metastase de Câncer Gástrico simulando Neoplasia Primária de Pulmão - Relacto de Caso e Revisão da Literatura. *Radiologia Brasileira* , 121-124.

Ferreira, A. (1998). *Princípios básicos de Ressonância Magnética*. 5-8.

Figueiredo, A. (2007). *Impacto do tratamento do cancro colorrectal no doente e cónjuge: Implicações na qualidade de vida, morbilidade psicológica, representações de doença e stress pós-traumático*. Braga: Universidade do Minho.

- Herneth, A. M., Guccione, S., & Bednarski, M. (2003). Apparent Diffusion Coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. *European Journal of Radiology* , 208-213.
- Husband, D. J., & Reznick, R. H. (2010). *Imaging in Oncology* (3ª ed., Vol. I). Informa Healthcare.
- IARC. (2008). Obtido em 3 de Fevereiro de 2011, de International Agency of Research on Cancer: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=994>
- Kele, P. G., & Jagt, E. J. (2010). Diffusion weighted imaging in the liver. *World Journal of Gastroenterology* , 16, 1567-1576.
- Koh, D.-M., & Collins, D. J. (2007). Diffusion-Weighted MRI in the Body: Applications and Challenges in Oncology. *American Roentgen Ray Society* , 1622–1635.
- Kumar, V., *et al*, (2008). *Robbins - Patologia Básica* (8ª ed.). Elsevier.
- Layke, J. C., & Lopez, P. P. (2004). Gastric Cancer: Diagnosis and Treatment Options. *American Family Physician* , 69, 1134-1140.
- Le Bihan, D., Turner, R., Douek, P., & Patronas, N. (1992). Diffusion MR imaging: clinical applications. *American Journal Roentgenol* , 591-599.
- Luzes, B. (2000). Tumores Malignos do Estômago . In M. G. Quina, & M. G. Quina (Ed.), *Gastrenterologia Clínica* (pp. 415- 425). Lidel.
- Matoba, M., *et al*, (2007). Lung Carcinoma: Diffusion - weighted MR imaging - Preliminary Evaluation with Apparent Diffusion Coefficient. *Radiology* , 243, 570-577.
- Mazzola, A. A. (2009). Ressonância Magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Revista Brasileira de Física Médica* , 117- 129.
- Mitchell, R. N., *et al*, (2006). *Robbins e Cotran - Fundamentos de Patologia* (7ª ed.). Elsevier.
- Mori, S., & Barker, P. B. (1999). Diffusion Magnetic Resonance Imaging: Its Principle and Applications. *The Anatomical Record* , 102–109.

- Oliveira, A. G. (2009). *Bioestatística, Epidemiologia e Investigação*. Lidel.
- Perman, W. H., *et al*, (2009). Magnetic Resonance Measurement of Diffusion in the Abdomen. *Top Magn Reson Imaging* , 20, 99-104.
- Pisco, J. M. (2009). *Imagiologia Básica - Texto e Atlas* (2ª ed.). Lisboa: Lidel.
- Pisco, J. M., & de Sousa, L. A. (1998). *Noções Fundamentais de Imagiologia*. Lisboa: Lidel.
- Qayyum, A. (2009). Diffusion-weighted Imaging in the Abdomen and Pelvis: Concepts and Applications. *RadioGraphics* , 29, 1797–1810.
- Seeley, R. R., Stephens, T. D., & Tate, P. (2003). *Anatomia e Fisiologia* (6ª ed.). Lusociência.
- Sousa, F. C., Eickhoff, H., & Cunha, E. X. (2000). Tumores Malignos do Estômago - Terapeutica Cirúrgica. In M. G. Quina, *Gastrenterologia Clínica* (pp. 426- 433). Lidel.
- Sujita, R., *et al*, (2010). Diffusion-weighted MRI in abdominal oncology: Clinical applications. *Wourld Journal of Gastroenterology* , 832-836.
- Taouli, B. (2001). *Applications of Diffusion-weighted*. United States of America: Cambridge.
- Taouli, B. (2011). *Extra-Cranial Application of Diffusion- Weighted MRI*. Cambridge.
- Thoeny, H. C., & Keyzer, F. D. (2007). Extracranial applications of diffusion-weighted. *Eur Radiol* , 1385-1393.
- Westbrook, C., & Kaut, C. (2000). *Ressonância Magnética Prática* (2ª ed.). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- WHO. (3 de Abril de 2003). Obtido em 3 de Fevereiro de 2011, de Wordl Health Organization: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/>
- Wikipédia. (5 de February de 2011). Obtido em 16 de Fevereiro de 2011, de Wikipédia: <http://en.wikipedia.org>

Wikipédia. (6 de February de 2011). Obtido em 16 de Fevereiro de 2011, de Wikipédia: http://en.wikipedia.org/wiki/Raymond_Vahan_Damadian

Wittekind, C., & Sobin, L. H. (2002). *TNM Classification of Malignant Tumours* (6^a ed.). (L. H. Sobin, Ed., & U. -U. Cancer, Trad.) Washington, D. C.

Anexos