

**APLICAÇÕES DA TRACTOGRAFIA NAS DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**TRACTOGRAPHY APPLICATIONS IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISEASES: A LITERATURE REVIEW**

**Gláuber Fernando Ratzkob<sup>1</sup>, Sandra Regina Koch<sup>2</sup>**

Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR<sup>1</sup>; Faculdade Estadual de Filosofia, Ciências e Letras de União da Vitória<sup>2</sup>

**Abstract**

*The tractography (diffusion tensor imaging) allows the visualization of bundles (tracts) of nerve fibers in vivo, as well as their orientation and integrity, by quantifying the diffusion of water molecules in the neural fibers. This technique has been used in the investigation of central nervous system diseases. So, it was made a literature review about the principles and applications of tractography in the human nervous system, and possible future applications, in order to understand how the technique can be useful for diagnosis and monitoring of diseases. The tractography showed to have application in various neuropsychiatric disorders and neurosurgery. The technique has important application in surgical planning for tumor resections or biopsies, early diagnosis of neoplastic or degenerative diseases asymptomatic of the nervous system, evaluation of the extent of disease, monitoring its evolution, response to treatment and prognosis. However, the tractography still has some limitations, like in areas of the brain where there are crossing fibers, in situations where several fibers are extending in more than one direction, the lack of homogeneity of the magnetic field, the movement of the head and artefacts.*

**Key words:** Diffusion tensor imaging, Neuroimaging Magnetic resonance imaging.

**Resumo**

*A tractografia (imagem de tensor de difusão) permite a visualização dos feixes (tratos) de fibras nervosas in vivo, bem como a sua orientação e integridade, pela quantificação da difusão das moléculas de água nas fibras neurais. Essa técnica tem sido usada na investigação de doenças do sistema nervoso central. Assim, foi realizada uma revisão de literatura sobre os princípios e as aplicações da tractografia no sistema nervoso humano, bem como as possíveis aplicações futuras, visando entender como a técnica pode ser útil para o diagnóstico e acompanhamento de doenças. A tractografia mostrou ter aplicação nas mais diversas doenças neuropsiquiátricas e na neurocirurgia. A técnica tem aplicação fundamental no planejamento cirúrgico para ressecções tumorais ou de biópsias, diagnóstico precoce de doenças neoplásicas ou degenerativas assintomáticas do sistema nervoso, avaliação da extensão de doenças, acompanhamento da sua evolução, resposta ao tratamento e prognóstico. Entretanto, a tractografia ainda apresenta algumas limitações, como em áreas do cérebro em que há o cruzamento de fibras, em situações onde várias fibras estão se prolongando em mais de uma direção, a falta de homogeneidade do campo magnético, o movimento da cabeça e artefatos.*

**Palavras chave:** Imagem de tensor de difusão, Neuroimagem, Imagem por ressonância magnética

## Introdução

Ao longo das últimas duas décadas os neurocientistas e médicos testemunharam um enorme crescimento no campo das novas terapias para doenças neurológicas e neurocirúrgicas, e também nas técnicas de imagem não invasivas que permitem a avaliação da estrutura cerebral. Os avanços mais recentes nos exames de imagem são a ressonância magnética funcional e a tractografia obtida por tensor de difusão<sup>1</sup>.

A tractografia, ou imagem de tensor de difusão (DTI), é uma técnica que permite a visualização da orientação e integridade dos tractos da substância branca cerebral in vivo, através da mensuração da difusão das moléculas de água nas fibras neurais. A técnica, então, permite o estudo de áreas de interesse pré-definidas, como tractos específicos, ou do cérebro como um todo. Quaisquer alterações microestruturais na substância branca, como por exemplo as encontradas em doenças neurodegenerativas, aparecem na tractografia, que indica o local da lesão<sup>2</sup>.

A tractografia tem como principal aplicação o planejamento cirúrgico para ressecção tumoral devido a sua capacidade de mapeamento dos tractos cerebrais, o que não acontece em outros exames de imagem. Com esse mapeamento, a ressecção tumoral é mais precisa: tractos não infiltrados podem ser mantidos e os com infiltração tumoral são retirados<sup>3</sup>.

Com o aprimoramento da técnica, tornou-se possível a caracterização tecidual e a localização de lesões, além do mapeamento dos tractos, mostrando um papel fundamental em várias doenças degenerativas, neoplásicas e psiquiátricas, melhorando a precisão do diagnóstico, afetando o atendimento ao paciente, monitorando mudanças dinâmicas dentro do cérebro durante a terapia e talvez um dia provar a cura de várias doenças cerebrais. Atualmente, a tractografia é útil no planejamento cirúrgico ou de biópsias, diagnóstico precoce de doenças assintomáticas do sistema nervoso, avaliação da extensão de doenças, acompanhamento da sua evolução, resposta ao tratamento e prognóstico<sup>4,5</sup>.

## Método

Foi realizada, no período entre agosto de 2014 e novembro de 2015, uma revisão

sistemática baseada na literatura especializada através de consulta a artigos científicos selecionados nas bases Medline, Scielo e DOAJ. A busca nos bancos de dados foi realizada utilizando-se as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde criados pela Biblioteca Virtual em Saúde, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol.

A revisão envolveu artigos selecionados após o uso de descritores “Diffusion tensor imaging” e “brain diseases”, sendo encontrados inicialmente quatrocentos e noventa e oito (498) resultados. Os artigos selecionados foram apreciados entre os autores e destes vinte e oito (28) eram duplicados e foram removidos, e dos restantes, trezentos e quarenta e sete (347) artigos foram reprovados por apresentarem títulos incompatíveis com o tema proposto. Dessa forma, nessa primeira seleção restaram cento e vinte e três (123) artigos.

Esses artigos foram lidos e a eles foram submetidos critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão acordados foram a utilização da tractografia com os valores de anisotropia fracionada (AF) e difusividade média (DM) na patologia envolvida. Os critérios de exclusão foram não ser um artigo científico e artigos escritos em outra língua que não o inglês, português ou espanhol. Após aplicação dos critérios acima apenas setenta e um (71) foram mantidos para a realização dessa revisão.

O objetivo dessa revisão é avaliar as alterações encontradas pela tractografia nas mais diversas doenças do sistema nervoso central. Essas alterações são geralmente descritas como variações nos parâmetros de anisotropia fracionada e difusividade média. Após a análise desses parâmetros, pode-se tirar inúmeras conclusões a respeito da aplicabilidade desse exame de imagem nas doenças neuropsiquiátricas e neurocirúrgicas.

## Imagem por tensor de difusão/Tractografia

A técnica de imagem por tensor de difusão (DTI) é derivada da ressonância magnética, e é baseada na mensuração da difusão das moléculas de água na substância branca cerebral<sup>2</sup>. A difusão das moléculas de água pode ser isotrópica (quando não há barreiras físicas que limitem o movimento da molécula) ou anisotrópica (quando há barreiras físicas que limitem o movimento da molécula de água, levando a uma movimentação da molécula numa

direção preferencial). A difusão da água se dá preferencialmente na direção paralela aos axônios, sendo restrita no plano perpendicular a eles, na ausência de patologias. Esse fenômeno pode ser representado graficamente ou matematicamente por uma elipse ou um tensor, respectivamente. Como exemplo, tem-se uma difusão isotrópica no líquido cefalorraquidiano e nos corpos celulares dos neurônios, e anisotrópica nos axônios, componentes da substância branca. Baseando-se nesses princípios, a técnica fornece informações quantitativas sobre o grau e a direção da difusão da água na região analisada, permitindo a visualização e caracterização dos tratos da substância branca *in vivo*<sup>6,7</sup>.

A Tractografia é a reconstrução tridimensional dos feixes de fibras da substância branca. Essa reconstrução é baseada na orientação das fibras obtida a partir da direção predominante da difusão das moléculas de água revelada pela técnica de DTI<sup>6</sup>. A tractografia baseia-se principalmente em duas medidas de DTI para avaliar a substância branca: anisotropia fracionada (AF) e difusividade média (DM)<sup>8</sup>.

A anisotropia fracionada é uma medida da difusividade direcional da água ao longo feixes de fibras nervosas, enquanto que a difusividade média está relacionada ao movimento global das moléculas, em uma escala microscópica. Valores baixos de anisotropia fracionada refletem perda axonal e/ou desmielinização, e valores altos podem estar relacionados com respostas inflamatórias, como inchaço axonal ou edema citotóxico<sup>9</sup>. Uma alta integridade axonal e uma consequente limitação da difusão da água na substância branca está relacionado com valores altos de anisotropia fracionada e valores baixos de difusividade média.

Podemos inferir então que as aplicações da tractografia nas patologias que envolvem alterações da difusão da água no sistema nervoso central são extremamente amplas. As aplicações clínicas básicas da técnica nas desordens neuropsiquiátricas e neurocirúrgicas incluem: caracterização do tecido (histologia, grau ou margens de uma neoplasia), localização de lesões e mapeamento dos tractos<sup>10</sup>.

### **Aplicações da tractografia nas principais doenças neuropsiquiátricas**

#### ***Doença de Parkinson***

A tractografia provou o seu valor no diagnóstico diferencial em todas as síndromes

parkinsonianas, mas as alterações variam entre cada tipo de síndrome. Pacientes com Doença de Parkinson mostraram alterações nas substâncias brancas das regiões orbitofrontal, dorsolateral pré-frontal, temporal anterior esquerda, parietal esquerda e cíngulo<sup>4</sup>. Na Doença de Parkinson, houve diminuição da AF na substância nigra dos pacientes, em relação aos controles. Em um estudo foi detectado também um aumento da DM na mesma região. Esses resultados demonstraram que a tractografia poderá ser no futuro um biomarcador das síndromes parkinsonianas<sup>2,6,11</sup>.

#### ***Doença de Alzheimer***

Na Doença de Alzheimer, a AF foi diminuída em todas as regiões do cérebro, exceto na substância branca parietal e na cápsula interna (substância branca parietal está afetada segundo alguns estudos), e a DM foi aumentada em todas as regiões. Nos pacientes com comprometimento cognitivo leve houve diminuição da AF em todas as regiões da substância branca, exceto nas partes parietal e occipital, e a DM foi aumentada globalmente, exceto as regiões frontal e occipital. Os achados são consistentes com perda neuronal e atrofia da substância branca. A importância da tractografia também reside na possibilidade do diagnóstico precoce das demências, quando os sintomas clínicos são duvidosos ou estão nos estágios iniciais<sup>11-18</sup>.

Nos pacientes em tratamento com donepezil houve aumento da AF no lobo parietal direito após 12 semanas de tratamento. Foi concluído que o medicamento pode induzir mudanças estruturais no cérebro de pacientes com Doença de Alzheimer<sup>19</sup>.

#### ***Esclerose Múltipla***

A esclerose múltipla é a doença desmielinizante do sistema nervoso central mais comum<sup>4</sup>. Dois estudos identificaram diminuição da AF e aumento da DM nos pacientes com esclerose múltipla, em relação aos controles, nas regiões de interesse analisadas: nervo óptico, medula espinhal, e áreas difusas da substância branca e cinzenta<sup>20,21</sup>.

#### ***Esclerose Lateral Amiotrófica***

Na esclerose lateral amiotrófica (ELA), a análise por tractografia do trato corticoespinhal isoladamente mostrou-se insuficiente para um diagnóstico preciso de ELA<sup>22</sup>. Em uma metanálise houve diminuição da FA em 67 coordenadas e nenhum aumento de AF. A diminuição de AF foi

principalmente na substância branca do lobo frontal e giro do cíngulo e parte posterior da capsula interna. Também foi sugerido que a diminuição da AF no lobo frontal e giro do cíngulo podem ser um biomarcador para ELA<sup>23</sup>.

### **Epilepsia**

Pacientes com epilepsia e malformações do desenvolvimento cortical foram avaliadas com DTI e foi relatado redução da AF e aumento da DM na região envolvida. Isto sugere perda de organização direcional em combinação com densidade celular preservada. As anormalidades na integridade da substância branca são vistas e se estendem muito além da zona epileptogênica<sup>24,25</sup>.

Na epilepsia do lobo temporal, houve redução da AF e aumento da DM na cápsula externa e no corpo caloso nos pacientes em relação aos controles. Vários estudos mostraram anormalidades de DM e AF em estruturas temporais e extratemporais nesses pacientes: o tálamo e o hipocampo em crianças tinham diminuição da AF e um aumento da DM. Alterações semelhantes foram detectadas no fórnix, cíngulo e fascículo uncinado. Esses estudos confirmaram a existência de uma redução significativa da AF em lobos temporais epileptogênicos, no corpo caloso e giro frontal inferior<sup>26</sup>.

### **Acidente vascular cerebral**

A tractografia é capaz de prover informações adicionais na caracterização tecidual após um acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico<sup>4</sup>. O edema citotóxico, visto nos AVCs agudos, ocorre devido ao dano às membranas dos neurônios e das células da glia, causando um aumento de volume intracelular e diminuição do espaço extracelular, e geralmente é detectado como aumento da AF e diminuição da DM<sup>27</sup>. Na fase subsequente, a DM irá normalizar enquanto que a AF começa a cair. Na sequência (fase crônica do AVC isquêmico) há um aumento da DM e a AF continua a cair. A degeneração Walleriana, que é a degeneração dos tractos da substância branca que ocorre após o AVC, explica essas alterações na fase crônica<sup>4</sup>.

No AVC da artéria cerebral média, foi identificado anormalidades no trato corticoespinhal ipsilesional e pedúnculos cerebelares contralesionais. Nas regiões acometidas houve diminuição da AF, que se prolongou ao longo das fibras afetadas, não ficando restrita somente ao local inicial do

AVC<sup>28,29</sup>.

Em pacientes com AVCs, a mensuração das mudanças na AF e DM na tractografia pode ser útil para caracterizar a progressão da lesão isquêmica bem como avaliar a resposta tecidual à lesão inicial<sup>11</sup>.

### **Concussão cerebral / Trauma cerebral**

Na concussão cerebral, o DTI pode detectar lesões leves e precoces, que não aparecem em outros exames de imagem. A gravidade da lesão parece estar relacionada com os diferentes graus de variação de AF e DM. A identificação precoce de concussão em atletas que estão em alto risco para uma má evolução pode ajudar na gestão clínica mais específica e eficaz<sup>4,30</sup>.

Nos estágios agudos das lesões traumáticas, o inchaço axonal, edema citotóxico e resposta inflamatória promove um aumento da AF e diminuição da DM. Nos estágios mais crônicos, a degradação da membrana e lise celular (degeneração axonal) invertem esse quadro, causando diminuição da AF e aumento da DM<sup>30,31</sup>.

Quando as lesões traumáticas leves cursam com deficiência cognitiva, áreas de menor anisotropia foram encontradas no corpo caloso, substância branca subcortical e cápsula interna bilateral (áreas mais envolvidas com o trauma), vias frontais como a corona radiata anterior, e os tractos temporais como o fascículo uncinado<sup>7,31</sup>. Devido a degeneração e desmielinização pós-traumática, ocorre uma reorganização pela plasticidade cerebral, e a tractografia pode ser útil para o monitoramento da degeneração das vias centrais e na avaliação de tratamentos que visam a reparação axonal no SNC<sup>32</sup>.

No traumatismo crânioencefálico (TCE), os pacientes mostraram várias anormalidades regionais na espessura cortical, na difusividade da substância cinzenta e na integridade da substância branca pericortical, resultando em redução da AF e aumento da DM<sup>33</sup>. Quando as funções cognitivas não estão intactas, o DTI identifica alterações em mais de 90% dos pacientes<sup>34</sup>.

### **Tumor cerebral**

A tractografia tornou as cirurgias para ressecção de tumores muito mais precisas, pois localiza a área do tumor e as conexões adjacentes, e pode ser utilizada no pré-operatório, durante o ato e no pós-operatório<sup>9</sup>. A reconstrução das fibras para o planejamento cirúrgico é desafiadora, pois elas podem estar

com a direção alterada, infiltradas ou destruídas. Tipicamente, a mensuração da AF no parênquima cerebral próximo ao tumor mostra diminuição nos seus valores<sup>35</sup>. A identificação de possíveis tractos não comprometidos ao redor do tumor, sejam eles motores, sensoriais ou da linguagem, é crucial para a determinação da extensão da ressecção para minimizar qualquer déficit neurológico pós-operatório<sup>11,36</sup>.

Existem 4 padrões observados na tractografia nas áreas em volta do tumor: 1 - sinal normal com posição ou direção alteradas, visto em casos de deslocamento de trato; 2 - sinal diminuído, mas com direção e localização normal, supostamente correspondente a edema vasogênico; 3 - sinal diminuído com mapas rompidos, que se crê corresponder à infiltração tumoral; 4 - perda do sinal correspondente a destruição do trato<sup>9,37</sup>.

Um estudo<sup>38</sup> visou confirmar a hipótese de que a infiltração da substância branca pode ser comum entre os diferentes tipos de tumor, e os achados demonstraram que em todos os casos houve infiltração tumoral na substância branca, mesmo nos tumores que pareciam restritos à sua área em outros exames de imagem. Os graus de infiltração foram variados, e nem sempre diretamente proporcionais ao tamanho do tumor<sup>38</sup>. No entanto, as recentes tentativas para correlacionar parâmetros de DTI com subtipo histológico do tumor têm sido infrutíferas; é improvável que a neuroimagem vá substituir o exame patológico do tecido da biópsia em um futuro próximo<sup>39</sup>.

O edema tumoral ou a infiltração da substância branca pelo próprio tumor (que causa desmielinização ou perda axonal) podem causar diminuição da AF nos tractos analisados ao redor do tumor. Cronicamente, parece haver normalização desta diminuição da AF. A extensão dessa normalização, após tratamento, pode ser preditivo de melhora clínica<sup>40</sup>.

A comparação feita com DTI no local do tumor com o lado contralateral do cérebro demonstrou que geralmente as metástases são mais propensas a causar edema e interrupção das fibras da substância branca, enquanto que tumores como meningiomas e astrocitomas causam deslocamento das fibras. O tumor supratentorial intrínseco mais comum nos adultos é o glioblastoma multiforme, além das metástases, e já foi mostrado que a AF no edema peritumoral foi inferior nas metástases, em comparação com o glioblastoma. Similarmente, a DM foi maior no edema peritumoral das metástases comparado com o

glioblastoma, sugerindo um maior edema vasogênico ao redor das metástases<sup>4,40</sup>.

Entre todas as potenciais relações entre DTI e as propriedades teciduais tumorais consideradas, a que possui maior evidência é a correlação inversa entre a celularidade tumoral e a DM. Essa relação pode ter utilidade clínica na identificação de tumores que tenham uma alta densidade celular, como linfomas e meduloblastomas<sup>4</sup>.

### **Esquizofrenia**

Há uma considerável heterogeneidade nas anormalidades da substância branca em estudos envolvendo esquizofrenia. A AF é significativamente mais baixa nos pacientes com esquizofrenia em todos os lobos cerebrais (frontal, parietal, occipital e temporal), mas não é significativamente diferente no tronco cerebral e no cerebelo. Os déficits na integridade da substância branca são observados em todos os tractos, mas mais frequentemente nas fibras de associação e projeção. A baixa anisotropia foi notada somente nos doentes crônicos, e não nos estágios iniciais da doença<sup>41-44</sup>.

### **Transtorno afetivo bipolar**

A maioria dos tratos estão envolvidos na doença, principalmente na substância branca pré-frontal. Três feixes de fibras apresentam AF principalmente reduzida: feixe temporoparietal posterior e dois feixes cingulados esquerdos. Os achados anteriores condizem com a regulação das emoções, e os posteriores com déficits cognitivos<sup>45-47</sup>.

### **Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)**

Foram encontradas alterações encontradas em vastas áreas da substância branca, de modo mais consistente na parte anterior direita da corona radiata, fórceps direito menor, cápsula interna bilateral, e cerebelo esquerdo, áreas estas sabidamente implicadas na fisiopatologia da doença. Os valores de AF e DM variam conforme o estudo e região analisada, podendo estar aumentados, normais ou diminuídos<sup>48</sup>. Há evidências também de que o TDAH tem uma ativação prejudicada no córtex pré-frontal<sup>49</sup>.

Os estudos de DTI em crianças mostraram uma alteração na conectividade estrutural dos tratos que ligam áreas implicadas na fisiopatologia da doença<sup>50</sup>.

### **Autismo**

Em adultos autistas, foi encontrado alterações estruturais com diminuição da conectividade em fibras de médio e longo alcance, e fibras inter-hemisféricas, e houve aumento da conectividade em fibras de curto alcance, devido provavelmente a uma falha de desenvolvimento normal. Encontrou-se também uma diminuição da conectividade no lobo frontal e ruptura estrutural com o corpo caloso. Nas crianças, os estudos envolvendo DTI se mostraram heterogêneos, não se podendo chegar a uma conclusão apropriada<sup>51</sup>.

Alguns estudos relataram diminuição da AF nos adultos com a condição, indicando redução da integridade da substância branca, em várias regiões. Alguns resultados relataram aumento da anisotropia (AF) em algumas áreas, incluindo o giro do cíngulo, ínsula e pedúnculo cerebelar<sup>52</sup>.

### **Depressão**

Em adultos, um achado foi a diminuição da AF no sistema límbico, tálamo e fibras com projeção pré-frontal. Adolescentes com risco para depressão tiveram menor AF no cíngulo esquerdo, esplênio do corpo caloso, fascículo longitudinal superior, uncinado e fascículo fronto-occipital. A perda da substância branca, então, pode ser considerada causa da depressão, e não consequência<sup>8,53</sup>.

Na depressão de início tardio foi encontrado diminuição da AF principalmente nas regiões frontal e temporal, mas as alterações também podem ser difusas<sup>54</sup>.

Na depressão maior são observados valores baixos de AF no giro frontal médio direito, giro occipito-temporal lateral esquerdo, subgiro e giro angular do lobo parietal direito. Na substância branca pré-frontal e no hemisfério esquerdo também a AF foi significativamente baixa<sup>55</sup>.

### **Alcoolismo e drogas**

No alcoolismo, houve diminuição da AF em todos os segmentos do corpo caloso, principalmente o segmento que conecta bilateralmente o córtex órbito-frontal. Segmentos afetados: córtex órbito-frontal, frontal, motor, sensorial primário, parietal, temporal, occipital. Segmentos afetados estão diretamente relacionados com disfunções cognitivas<sup>56,57</sup>. Outro estudo identificou redução de volume cerebral no hipocampo e córtex pré-frontal. As mulheres evidenciaram redução de AF mais acentuada, evidente no corpo caloso<sup>58</sup>.

No uso crônico de maconha, um estudo de DTI identificou redução importante da difusão, mas não baixa anisotropia na área pré-frontal do corpo caloso<sup>59</sup>. Os usuários crônicos de cocaína tiveram redução da AF na substância branca frontal, sugestivo de redução da integridade nessa região. Houve aumento da difusividade média dos usuários em relação aos controles<sup>60</sup>.

### **Desenvolvimento cerebral**

O desenvolvimento do cérebro em um nível macroscópico normalmente começa em primeiro lugar nas áreas sensório-motoras, espalhando-se posteriormente e progressivamente em dorsal e parietal, temporal superior e córtex pré-frontal dorsolateral, durante toda a infância e adolescência. Distúrbios nestes padrões de desenvolvimento parecem estar envolvidos na patogênese central de diversos transtornos psiquiátricos da infância, incluindo a esquizofrenia de início na infância, TDAH, dislexia do desenvolvimento, síndrome de tourette e transtorno bipolar. A medida que o desenvolvimento normal vai ocorrendo, a AF vai aumentando e a DM diminuindo<sup>4,11,61</sup>.

### **Outras aplicações**

Há estudos que envolvem outras patologias em que a tractografia tem potencial aplicabilidade, porém o número de artigos encontrados em cada doença não tornam os resultados estatisticamente relevantes. É o que ocorre na Síndrome de Tourette<sup>62</sup>, Doença de Huntington<sup>63,64</sup>, Doença de Fabry<sup>65</sup>, Transtorno Obsessivo-Compulsivo<sup>66</sup> e patologias que causam lesões na medula espinhal<sup>67,68</sup>. A técnica também mostrou ter aplicação na identificação pré-cirúrgica de pares de nervos cranianos quando existem tumores na base do crânio<sup>69</sup> e no envelhecimento cerebral, mostrando as alterações estruturais que ocorrem no cérebro de idosos<sup>70</sup>. No que diz respeito aos transtornos psiquiátricos, a tractografia pode diminuir estigmas sobre os transtornos mentais, pois possibilita uma melhor compreensão dos mesmos. A sociedade tem uma visão distorcida em relação à pessoa com transtorno mental, pois a discrimina e exclui do meio social. A conscientização de todos é uma necessidade, e a informação é a melhor forma de se chegar a isso<sup>71</sup>.

### **Limitações da técnica**

Existem várias limitações da técnica de DTI que devem ser consideradas. A principal delas ocorre em áreas do cérebro em que há o

cruzamento de fibras e quando as várias fibras de um feixe estão se movendo em mais de uma direção<sup>4,10</sup>. O método é também sensível à falta de homogeneidade do campo magnético do equipamento de RM e ao mínimo movimento da cabeça<sup>9</sup>. Outras limitações são os artefatos devido a tumores, registro incorreto de dados, e o fato de que o DTI não captura informação sobre a integridade funcional das fibras; a técnica somente retrata a integridade estrutural<sup>27</sup>.

## Conclusão

Os exames de neuroimagem sempre foram complementares na avaliação clínica e na confirmação do diagnóstico de doenças nos pacientes. Entretanto, recentemente a técnica de imagem por tensor de difusão, ou tractografia, tem inovado pelo fato de identificar alterações micro e macroestruturais na substância branca, possibilitando em alguns casos o diagnóstico de doenças antes mesmo da manifestação dos sintomas. Além disso, a avaliação da integridade estrutural dos tractos se mostrou promissora na identificação de lesões em fases agudas e tardias nas mais diversas doenças neuropsiquiátricas e neurocirúrgicas, e provou ser capaz de monitorar mudanças dinâmicas dentro do cérebro durante o curso natural das doenças ou quando existe resposta a tratamentos.

Logo, a tractografia se mostrou útil como exame de imagem no planejamento cirúrgico ou de biópsias, diagnóstico precoce e avaliação da extensão de doenças, resposta ao tratamento e prognóstico em praticamente todas as patologias que envolvem o sistema nervoso central.

## Referências

1. Bick AS, Mayer A, Levin N. From research to clinical practice: Implementation of functional magnetic imaging and white matter tractography in the clinical environment. *J Neurol Sci.* 2012;312(1-2):158–65.
2. Cochrane CJ, Ebmeier KP. Diffusion tensor imaging in parkinsonian syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2013;80(9):857–64.
3. Cauley K A., Filippi CG. Diffusion-tensor imaging of small nerve bundles: Cranial nerves, peripheral nerves, distal spinal cord, and lumbar nerve roots- Clinical applications. *Am J Roentgenol.* 2013;201:326–35.
4. Huston JM, Field AS. Clinical Applications of Diffusion Tensor Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2013;21(2):279–98.
5. Sanghvi D a, Patel Z, Patankar T. Magnetic resonance imaging: current and emerging applications in the study of the central nervous system. *J Postgrad Med.* 2010;56(2):88–97.
6. Prakash K, King Tan E. Development of Parkinson's disease biomarkers. *Expert Rev Neurother.* 2010;10(12):1811.
7. M. Lipton, E. Gellella CL et al. Multifocal white matter ultrastructural abnormalities in mild traumatic brain injury with cognitive disability: A voxel-wise analysis of diffusion tensor imaging. *J Neurotrauma.* 2008;25:1335–42.
8. Hulvershorn L a, Cullen K, Anand A. Toward dysfunctional connectivity: a review of neuroimaging findings in pediatric major depressive disorder. *Brain Imaging Behav.* 2011;5(4):307–28.
9. Dimou S, Battisti R a, Hermens DF, Lagopoulos J. A systematic review of functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging modalities used in presurgical planning of brain tumour resection. *Neurosurg Rev.* 2013;36(2):205–14.
10. Palmer S, Carey LM. Biologically reliable white matter fiber tractography: issues and solutions. *Future Neurol.* 2013;6:613.
11. Ahn S, Lee SK. Diffusion tensor imaging: Exploring the motor networks and clinical applications. *Korean J Radiol.* 2011;12(6):251–61.
12. Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, Mackay CE, Ebmeier KP. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2011;32(12):2322.e5–18.
13. Minati L, Grisoli M, Bruzzone MG. MR spectroscopy, functional MRI, and diffusion-tensor imaging in the aging brain: A conceptual review. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2007;20(1):3–21.
14. Risacher SL, Saykin AJ. Neuroimaging and other biomarkers for Alzheimer's disease: the changing landscape of early detection. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013;9:621–48.
15. Minati L, Edginton T, Bruzzone MG, Giaccone G. Current concepts in Alzheimer's disease: a multidisciplinary review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2009;24(2):95–121.
16. Ewers M, Frisoni GB, Teipel SJ, Grinberg LT, Amaro E, Heinsen H, et al. Staging Alzheimer's

- disease progression with multimodality neuroimaging. *Prog Neurobiol.* 2011;95(4):535–46.
17. Yamada K, Sakai K, Akazawa K, Yuen S, Nishimura T. MR tractography: a review of its clinical applications. *Magn Reson Med Sci.* 2009;8(4):165–74.
  18. Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. Diffusion tensor MR imaging and fiber tractography: Theoretic underpinnings. *Am J Neuroradiol.* 2008;29:632–41.
  19. Venneri A, Shanks MF. Central effects of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: insights from advanced neuroimaging. *Imaging Med.* 2013;5(5):441–52.
  20. Klawiter EC, Xu J, Naismith RT, Benzinger TLS, Shimony JS, Lancia S, et al. Increased radial diffusivity in spinal cord lesions in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18(9):1259–68.
  21. Barkhof F, Calabresi P a, Miller DH, Reingold SC. Imaging outcomes for neuroprotection and repair in multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(5):256–66.
  22. Foerster BR, Dwamena B a, Petrou M, Carlos RC, Callaghan BC, Churchill CL, et al. Diagnostic Accuracy of Diffusion Tensor Imaging in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis. *Acad Radiol.* 2013;20(9):1099–106.
  23. Li J, Pan P, Song W, Huang R, Chen K, Shang H. A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging.* 2012;33(8):1833–8.
  24. Chinchure S, Kesavadas C, Thomas B. Structural and functional neuroimaging in intractable epilepsy. *Neurol India.* 2010;58(3):361–70.
  25. Lai V, Mak HKF, Yung AWY, Ho WY, Hung KN. Neuroimaging techniques in epilepsy. *Hong Kong Med J.* 2010;16(4):292–8.
  26. Bartoli A, Vulliemoz S, Haller S, Schaller K, Seeck M. Imaging techniques for presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *Imaging Med.* 2012;4(4):443–59.
  27. M. Abd-El-Barr ES et al. Effect of disease and recovery on functional anatomy in brain tumor patients: insights from functional MRI and diffusion tensor imaging. *Imaging Med.* 2013;5(4):333–346.
  28. Zhang W, Li X, Zhang J, Luft A, Hanley DF, van Zijl P, et al. Landmark-referenced voxel-based analysis of diffusion tensor images of the brainstem white matter tracts: Application in patients with middle cerebral artery stroke. *Neuroimage.* 2009;44(3):906–13.
  29. Carey LM, Seitz RJ, Parsons M, Levi C, Farquharson S, Tournier J-D, et al. Beyond the lesion: neuroimaging foundations for post-stroke recovery. *Future Neurol.* 2013;8(5):507–27.
  30. Gardner A, Kay-Lambkin F, Stanwell P, Donnelly J, Williams WH, Hiles A, et al. A Systematic Review of Diffusion Tensor Imaging Findings in Sports-Related Concussion. *J Neurotrauma.* 2012;29(16):2521–38.
  31. Rabinowitz AR, Li X, Levin HS. Sport and nonsport etiologies of mild traumatic brain injury: similarities and differences. *Annu Rev Psychol.* 2014;65:301–31.
  32. Freund P, Wheeler-Kingshott C a, Nagy Z, Gorgoraptis N, Weiskopf N, Friston K, et al. Axonal integrity predicts cortical reorganisation following cervical injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(6):629–37.
  33. Turken AU, Herron TJ, Kang X, O'Connor LE, Sorenson DJ, Baldo J V, et al. Multimodal surface-based morphometry reveals diffuse cortical atrophy in traumatic brain injury. *BMC Med Imaging.* 2009;9:20.
  34. Bigler ED. Neuroimaging biomarkers in mild traumatic brain injury (mTBI). *Neuropsychol Rev.* 2013;23(3):169–209.
  35. Leclercq D, Delmaire C, Menjot de Champfleure N, Chiras J, Lehericy S. Diffusion tractography: Methods, validation and applications in patients with neurosurgical lesions. *Neurosurg Clin N Am.* 2011;22:253–68.
  36. Berman J. Diffusion MR Tractography As a Tool for Surgical Planning. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2009;17(2):205–14.
  37. Duffau H. Brain mapping in neuro-oncology: what is the future? *Future Neurol.* 2010;5(3):433–48.
  38. Talos I-F, Zou KH, Kikinis R, Jolesz F a. Volumetric assessment of tumor infiltration of adjacent white matter based on anatomic MRI and diffusion tensor tractography. *Acad Radiol.* 2007;14(4):431–6.
  39. Levitt MR, Levitt R, Silbergeld DL. Controversies in the management of brain metastases. *Surg Neurol Int.* 2013;4:S231–5.
  40. Abd-El-Barr M, Saleh E. Effect of disease and recovery on functional anatomy in brain tumor patients: insights from functional MRI and diffusion tensor imaging. *Imaging Med.* 2013;5(4):333–346.
  41. Cooney J, Bernier D, Tibbo PG. White matter changes in early phase schizophrenia and

- cannabis use: An update and systematic review of diffusion tensor imaging studies. *Schizophr Res.* 2014;156(2-3):137–42.
42. White T, Magnotta V a, Bockholt HJ, Williams S, Wallace S, Ehrlich S, et al. Global white matter abnormalities in schizophrenia: A multisite diffusion tensor imaging study. *Schizophr Bull.* 2011;37(1):222–32.
43. Baiano M, David a, Versace a, Churchill R, Balestrieri M, Brambilla P. Anterior cingulate volumes in schizophrenia: a systematic review and a meta-analysis of MRI studies. *Schizophr Res.* 2007;93(1-3):1–12.
44. Waters-Metenier SL, Toulopoulou T. Putative diffusion tensor neuroimaging endophenotypes in schizophrenia: a review of the early evidence. *Future Neurol.* 2011;6(3):415–33.
45. Fusar-Poli P, Howes O, Bechdolf A, Borgwardt S. Mapping vulnerability to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci.* 2012;37(3):170–84.
46. Nortje G, Stein DJ, Radua J, Mataix-Cols D, Horn N. Systematic review and voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2013;150(2):192–200.
47. Mahon K, Burdick KE, Szeszko PR. A role for white matter abnormalities in the pathophysiology of bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010 ;34(4):533–54.
48. Van Ewijk H, Heslenfeld DJ, Zwiers MP, Buitelaar JK, Oosterlaan J. Diffusion tensor imaging in attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(4):1093–106.
49. Luman M, Tripp G, Scheres A. Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: a review and research agenda. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;34(5):744–54.
50. Cortese S. The neurobiology and genetics of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): what every clinician should know. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(5):422–33.
51. Wass S. Distortions and disconnections: disrupted brain connectivity in autism. *Brain Cogn.* 2011;75(1):18–28.
52. Horder J, Murphy DG. Recent advances in neuroimaging in autism. *Neuropsychiatry (London).* 2012;2(3):221–9.
53. Tadayonnejad R, Ajilore O. Brain network dysfunction in late-life depression: a literature review. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2014;27(1):5–12.
54. Naismith SL, Norrie LM, Mowszowski L, Hickie IB. The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Prog Neurobiol.* 2012;98(1):99–143.
55. Tham MW, Woon PS, Sum MY, Lee T-S, Sim K. White matter abnormalities in major depression: evidence from post-mortem, neuroimaging and genetic studies. *J Affect Disord.* 2011;132(1-2):26–36.
56. Liu I-C, Chiu C-H, Chen C-J, Kuo L-W, Lo Y-C, Tseng W-YI. The microstructural integrity of the corpus callosum and associated impulsivity in alcohol dependence: a tractography-based segmentation study using diffusion spectrum imaging. *Psychiatry Res.* 2010;184(2):128–34.
57. Sullivan E, Harris R, Pfefferbaum A. Alcohol's effects on brain and behavior. *Alcohol Res Heal.* 2010;33:127–43.
58. Welch K a, Carson A, Lawrie SM. Brain structure in adolescents and young adults with alcohol problems: systematic review of imaging studies. *Alcohol Alcohol.* 2013;48(4):433–44.
59. Martín-Santos R, Fagundo a B, Crippa J a, Atakan Z, Bhattacharyya S, Allen P, et al. Neuroimaging in cannabis use: a systematic review of the literature. *Psychol Med.* 2010;40(3):383–98.
60. Lim KO, Choi SJ, Pomara N, Wolkin A, Rotrosen JP. Reduced Frontal White Matter Integrity in Cocaine Dependence : A Controlled Diffusion Tensor Imaging Study. *Soc Biol Psychiatry.* 2002;51:890–5.
61. Marsh R, Gerber AJ, Peterson BS. Neuroimaging Studies of Normal Brain Development and Their Relevance for Understanding Childhood Neuropsychiatric Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(11):1233–51.
62. Neuner I, Kupriyanova Y, Stöcker T, Huang R, Posnansky O, Schneider F, et al. White-matter abnormalities in Tourette syndrome extend beyond motor pathways. *Neuroimage.* 2010;51(3):1184–93.
63. Sritharan A, Egan GF, Johnston L, Horne M, Bradshaw JL, Bohanna I, et al. A longitudinal diffusion tensor imaging study in symptomatic Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(3):257–62.
64. Rizk-Jackson A, Stoffers D, Sheldon S, Kuperman J, Dale A, Goldstein J, et al. Evaluating imaging biomarkers for neurodegeneration in

pre-symptomatic Huntington's disease using machine learning techniques. *Neuroimage*. 2011;56(2):788–96.

65. Albrecht J, Dellani PR, Müller MJ, Schermuly I, Beck M, Stoeter P, et al. Voxel based analyses of diffusion tensor imaging in Fabry disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(9):964–9.

66. Peng Z, Lui SSY, Cheung EFC, Jin Z, Miao G, Jing J, et al. Brain structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder: converging evidence from white matter and grey matter. *Asian J Psychiatr*. 2012;5(4):290–6.

67. Sundberg LM, Herrera JJ, Narayana P a. In vivo longitudinal MRI and behavioral studies in experimental spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2010;27(10):1753–67.

68. Vedantam A, Jirjis M, Eckhardt G, Sharma A, Schmit BD, Wang MC, et al. Diffusion tensor imaging of the spinal cord: a review. *Coluna*. 2013;12(1):64–9.

69. García LC, Alonso PA, Cardarelli A, Martino AP, Rimoldi J, Figari A. Identificación prequirúrgica de pares craneales em tumores de la base del cráneo mediante la técnica de tensor de difusión. *Rer. Argent. Radiol*. 2013;77(3):197-201.

70. Lockhart, SN, Decarli, C. Structural Imaging Measures of Brain Aging. *Neuropsychol Rev*. 2014;24:271-289.

71. Peters SS, Medeiros IS, Correa SM, Thomé IS. O Olhar de universitários sobre transtorno mental. *Rev. Saúde.com* 2012;8(1):2-13.

72. REGAZZI, A.J. Análise multivariada, notas de aula INF 766, Departamento de Informática da Universidade Federal de Viçosa, v.2, 2000.

---

Recebido em 03/02/2016

Aprovado em 01/12/2016

Publicado em 24/12/2016

### Endereço para Correspondência

Gláuber Fernando Ratzkob

Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR)

Rua Imaculada Conceição, 1155, Curitiba, PR

80215-901, Brasil

Telefone: (41) 3013-2954

Celular: (41) 9807-0922

Email: [glauber\\_92@yahoo.com.br](mailto:glauber_92@yahoo.com.br)