

**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE
LISBOA**

*Transcranial Magnetic Resonance
guided Focused Ultrasound –
Neurosurgery applications*

António Pedro Magalhães Ferreira

Doutor Hugo Ferreira, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da
Saúde

Lisboa, 2014

**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA**

*Transcranial Magnetic Resonance guided
Focused Ultrasound – Neurosurgery
applications*

António Pedro Magalhães Ferreira

Doutor Hugo Ferreira, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da
Saúde

Lisboa, 2014

“Enquanto procurei o meu tesouro, todos os dias foram dias luminosos, porque eu sabia que cada hora fazia parte do sonho de encontrar. Enquanto procurei esse meu tesouro, descobri no caminho coisas que jamais teria sonhado encontrar, se não tivesse tido a coragem de tentar coisas impossíveis aos pastores”

Paulo Coelho
O Alquimista

Agradecimentos

A realização deste trabalho só foi possível devido à bênção que é ter a minha família e amigos, mas também professores e colegas. Estas linhas serão sem dúvida poucas para expressar toda a minha gratidão, mas serão, mais ainda, sentidas e gratas.

Ao Dr. Ernst Martin-Fiori, neuroradiologista no departamento de ressonância magnética do *kinderspital Zurich*. Agradeço a paciência e boa vontade que demonstrou ao longo de quase dois anos em que trocamos e-mails, assim como por me ter recebido e permitido que assistisse e fizesse parte de algo tão especial como é uma intervenção de *tcMRgFUS*.

Ao Beat Werner, físico no departamento de ressonância magnética do *kinderspital Zurich*. Agradeço a simpatia, boa disposição, paciência e boa vontade demonstradas durante a minha visita ao departamento de ressonância magnética do *kinderspital Zurich*. Assim como pelas dúvidas esclarecidas por e-mail e pela partilha de conhecimento.

Ao Professor Doutor Hugo Ferreira, expresso a minha sincera e profunda admiração e gratidão pela orientação exigente e por me ajudar a aumentar o meu conhecimento e ambição, em fazer mais e melhor.

À Professora Doutora Sandra Tecelão por todos os ensinamentos e orientação, durante a licenciatura e mestrado. O meu sincero agradecimento por tudo, sou certamente uma pessoa mais rica pessoal e profissionalmente por me ter cruzado consigo.

À minha amiga Paula Madeira, quero expressar a minha enorme gratidão e admiração. Representas um exemplo de dedicação, determinação e bondade. Devo-te muito e a ti pertence-te uma parte do mérito deste trabalho. Obrigado por teres sempre acreditado em mim.

À minha amiga Rute, a minha parceira em muitas causas. Obrigado pela amizade, preocupação e companheirismo.

Aos meus amigos António e Alexandra, pela amizade, carinho, compreensão e preocupação.

Às minhas amigas Sara e Catarina, por tantos anos de amizade incondicional.

À minha família. À Ana pelo amor, carinho e paciência. Aos meus avós pelo exemplo de humildade, pelo amor e preocupação constantes. Aos meus pais pela bênção que são na minha vida, pela formação e educação que me proporcionaram, pelo exemplo de força e tenacidade que são para mim, apoio e amor incondicionais.

Resumo

A *MRgFUS – Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound* – é uma técnica de intervenção por ultrassons em ressonância magnética – RM – que, apesar de estar numa fase inicial e o seu futuro ser algo incerto, tem um potencial enorme e um leque de aplicações igualmente grande. Sem recurso a radiação ionizante consegue-se intervencionar praticamente qualquer parte do corpo com uma grande precisão e com pouquíssimos riscos associados. O porta-estandarte desta técnica é a sua aplicação em tumores. Com a incidência de cancro a aumentar com o aumento da esperança média de vida e com a possibilidade de utilização ilimitada, esta técnica representa uma esperança na luta contra o cancro. Esta técnica representa ainda uma nova forma de intervenção em radiologia, sendo esta uma área de diagnóstico, essencialmente. Uma das valências desta técnica é a sua aplicação em neurologia, onde dispõe de um leque de intervenções muito vasto. A verdade é que todo este potencial carece de estudos de investigação que comprovem e sustentem a sua viabilidade. Atualmente são levados a cabo projetos por todo o mundo, em vários centros de investigação, uns experimentais, outros em fase de aprovação e outros através da realização de intervenções já aprovadas.

Este projeto visa a divulgação da técnica de intervenção por ultrassons focalizados guiados por ressonância magnética, assim como resumir e conciliar informação concreta e correta da mesma, na área da neurologia. Pretende-se ainda perceber o que está a ser feito nesta área, os progressos, dificuldades e perspectivas futuras. Para isso, desloquei-me à Suíça, onde fui recebido no Departamento de Ressonância Magnética do *Kinderspital Zurich*. Neste departamento existe o equipamento em causa e faz-se investigação nesta área há já alguns anos, estando numa fase de investigação já em seres humanos.

Palavras-Chave: *MRgFUS*; *tcMRgFUS*; aplicações neurologia; RM; intervenção em radiologia

Abstract

The MRgFUS – Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound – is an intervention technique by ultrasound in magnetic resonance imaging – MRI – which, despite its early stage and the uncertain future, has tremendous potential and an equally large range of applications. Without the use of ionizing radiation, is possible to intervene almost any part of the body with great accuracy and with minimal risks. The flagship of this technique is its application in tumors. With the incidence of cancer increasing with increasing life expectancy and the possibility of unlimited use, this technique represents hope in the fight against cancer. This technique also represents a new form of intervention in radiology, which is essentially an area of diagnostics. One of the valences of this technique is its application in neurology, which has a very wide range of interventions. The truth is that all this potential requires research studies that prove and sustain its viability. Currently projects are carried out throughout the world, in various research centers, some experimental, others pending approval and others by conducting interventions already approved.

This project aims to disseminate the technique of intervention using focused ultrasound guided by magnetic resonance imaging, as well as summarize and reconcile actual and correct information, in the area of neurology. Realize what is being done in this area, progress, difficulties and future perspective. For this, I traveled to Switzerland, where I was received in the department of pediatric MRI university hospital in Zurich. In this department there is the equipment and research in this area for a few years ago and is now a research phase in humans.

Key-words: MRgFUS; tcMRgFUS; neurology applications; MRI; intervention in radiology

ÍNDICE DE TABELAS	IX
ÍNDICE DE FIGURAS	X
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 2 – ENQUADRAMENTO TEÓRICO	4
2.1 Aspectos Técnicos	4
2.1.1 Ressonância Magnética	4
2.1.2 Ultrassons.....	5
2.1.3 Equipamento	7
2.2 Efeitos Biológicos	8
2.2.1 Efeitos Térmicos.....	8
2.2.2 Efeitos Mecânicos	9
Cavitação	10
Cavitação Controlada	10
Cavitação Acústica	11
2.3 Imunomodulação – Resposta Imunitária Anti-Tumor	11
2.4 Abertura da barreira hematoencefálica	14
2.5 Modulação da atividade neuronal	16
2.6 CLT – Talamotomia Centro-Lateral	17
CAPÍTULO 3 – APLICAÇÕES CLÍNICAS.....	19
3.1 Neuromodulação	19
3.2 Aplicação localizada de fármacos	19
3.3 Intervenção em acidentes vasculares cerebrais - AVC's	21
3.4 Ablação de tecidos	22
3.4.1 Ablação tumoral.....	22
3.4.2 Intervenção em Parkinson/Tremor Essencial.....	24
3.4.3 Intervenção em dor neuropática	26
CAPÍTULO 4 – METODOLOGIA	27
CAPÍTULO 5 – RESULTADOS/PROCEDIMENTO	31
CAPÍTULO 6 – DISCUSSÃO	44
CAPÍTULO 7 – CONCLUSÃO	58
CAPÍTULO 8 – BIBLIOGRAFIA.....	59

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação de parâmetros do feixe de US em terapia MRgFUS e em diagnóstico (1)	5
Tabela 2 – Tabela referente às doenças que são passíveis de serem ou não tratadas com moléculas pequenas (34).....	15
Tabela 3 – Número de irradiações e parâmetros utilizados nas mesmas.....	36
Tabela 4 – Tabela de resultados do estudo de Heimburger (49)	46

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - ExAblate Neuro (2013 InSightec Ltd) (19)	8
Figura 2 - Software MRgFUS (2013 InSightec Ltd) (21).....	9
Figura 3 - Software MRgFUS (2013 InSightec Ltd) janela de seleção de parametros do feixe de US (23)	10
Figura 4 - Esquema desnaturação proteica pelo aumento da temperatura.....	11
Figura 5 – Esquema do fenómeno de cavitação (9).....	11
Figura 6 – Gráficos exemplificativos das diferenças entre cavitação controlada e acústica. Intensidade da implosão (em cima) e distância dos danos causados (em baixo) (26)	12
Figura 7 - Esquema resposta imunológica anti-tumoral induzida pela irradiação por US (25).....	13
Figura 8 – Divisão anatómica do tálamo (41)	18
Figura 9 – Teste realizado antes (cima) e depois (baixo) de uma intervenção a um paciente com tremor essencial (6)	25
Figura 10 – Gráfico de resultados com follow up de um estudo onde se avaliam os resultados de vários pacientes até 1 ano após a intervenção (53)	25
Figura 11 – Consola do transdutor e da RM (ExAblate 2000) (58).....	31
Figura 12 – Imagem ilustrativa de um suporte de estereotaxia (59)	32
Figura 13 – Imagem da mesa com transdutor e apoio (branco) para a fixação do suporte de estereotaxia (6)	33
Figura 14 – Doente colocada no transdutor com suporte de estereotaxia e membrana, após uma intervenção (6).....	34
Figura 15 – Sistema de correção do feixe de US (6)	36
Figura 16 – Software tcMRgFUS. Procedimento realizado após cada irradiação, permite não só perceber o aumento da temperatura dos tecidos envolventes como a área que registou estes aumentos (60).....	37
Figura 17 – Software MRgFUS, gráfico temperatura em tempo real (60)	39
Figura 18 – Imagem axial T2 pós-intervenção, correspondente a outra intervenção (60)	39
Figura 19 – Imagem axial T1 pós contraste, pós-intervenção, corresponde a outra intervenção (60)	40
Figura 20 – Imagem axial tensor de difusão, pós intervenção, corresponde a outra intervenção (60)	40
Figura 21 – Imagem axial T2, 48h pós-intervenção, corresponde a outra intervenção (60)	41
Figura 22 – Imagem axial T1 pós contraste, 48h pós-intervenção, corresponde a outra intervenção (60)	41
Figura 23 – Imagem axial tensor de difusão, 48h pós intervenção, corresponde a outra intervenção (60)	42
Figura 24 – Imagem axial T2, 3 meses follow up, corresponde a outra intervenção (60)	42
Figura 25 – Gráfico que compara a percentagem de sobrevivência de vários pacientes, de vários estudos, ao longo do tempo. Entre eles o estudo de <i>Heimbürger</i> (49)	47

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO

A *MRgFUS – Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound* – é uma técnica recente. Contudo, a ideia por trás da mesma, a utilização de radiação mecânica para atingir coagulação dos tecidos não é de todo nova (1). Em 1942 *J. Lynn & Putnam* conseguiram provocar lesões, reversíveis e irreversíveis, em cérebros de animais usando *HIFU – High Intensity Focused Ultrasound* – através do crânio mas, invariavelmente causavam queimaduras na pele (1). Entre 1951 e 1967 *P. Lindstorm & L. Leksell* desenvolveram estudos em neurocirurgia esterotóxica com recurso a *FUS – Focused Ultrasound* – contra a dor, doenças neuro-psiquiátricas (ansiedade, depressão) e epilepsia (1). Entre 1950 e 2000 *W. Fry, F. Fry, W. Mosberg, J. Bernard, R. Meyers*, entre outros, realizaram trabalhos no desenvolvimento da tecnologia *FUS – Focused Ultrasound* – e estudos experimentais e clínicos em distúrbios funcionais e em tumores encefálicos (2). Apesar dos resultados promissores alguns problemas como a incapacidade de monitorizar os efeitos térmicos dificultaram a aceitação desta técnica, o que veio a mudar a partir dos anos 90, com a evolução da tecnologia, mais precisamente na ressonância magnética, que permitiu não só guiar os US assim como controlar os seus efeitos (1)(3). O leque de aplicações desta técnica é vasto desde a ablação de tumores encefálicos inacessíveis por cirurgia, entre outros tipos de tumores, intervenção a miomas uterinos, adenomiose e cancro da mama, metástases ósseas como cuidado paliativo, doenças neuro-psiquiátricas, malformações arterio-venosas, acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos e isquémicos, tratamento de dor neuropática e, mais recentemente, neuromapeamento (1)(3)(4).

MRgFUS – O que é?

MRgFUS é descrito como um procedimento não invasivo que permite a ablação térmica de tumores, entre outras aplicações (5). Consegue-se atingir

coagulação dos tecidos de forma precisa sem prejuízo dos tecidos vizinhos. Isto é possível conciliando-se uma mesa de ressonância magnética adaptada com um transdutor de ultrassons próprio (isto no caso de intervenção em miomas uterinos ou cancro da mama, uma vez que no cérebro, por exemplo, é utilizado um tipo de capacete adaptado) que faz convergir o feixe de ultrassons (6). Desta forma consegue-se o aumento da temperatura numa determinada área sem haver dano nos tecidos das áreas adjacentes a esta. Este aumento da temperatura é monitorizado e os danos causados pelo feixe de ultrassons são controlados através da imagem por ressonância magnética. Estes procedimentos não são realizados através de imagem por ressonância magnética convencional mas sim por termometria e imagem em tempo real (1).

O princípio de funcionamento desta técnica, como já foi descrito, é a intervenção por ultrassons através da monitorização por ressonância magnética. Esta intervenção pode ser aplicada a qualquer parte do corpo, com mais ou menos dificuldade, com mais ou menos tecnologia. Como em qualquer área médica, a importância desta técnica na intervenção em patologias nas diferentes áreas anatómicas vai depender das características de cada uma delas. Por outras palavras, a potencialidade desta técnica representará, muito provavelmente, um maior avanço na área da neurologia relativamente à área da ginecologia, por exemplo. Isto porque subentende-se que a intervenção em patologias do SNC – sistema nervoso central –, é de uma forma geral mais complexa.

O sistema nervoso divide-se em sistema nervoso central e periférico. O sistema nervoso central é composto pelo cérebro e medula espinhal. Ambos servem de “centro de processamento” para todo o sistema nervoso e controlam todo o funcionamento do corpo. O cérebro, em particular, é formado por um número incontável de neurónios e estes, divididos em grupos, vão desempenhar diferentes funções, entre elas, o raciocínio, funções motoras, sensoriais etc.(7). Cada área do cérebro tem então a sua função e os riscos inerentes às intervenções a patologias das diferentes áreas encefálicas vai depender da sensibilidade e acessibilidade de cada uma delas, assim como do tipo de patologia.

A aplicação da *MRgFUS* em neurologia cria novas perspectivas na intervenção em várias patologias, desde patologia vascular e tumoral, a patologia do próprio foro neurológico, como a epilepsia, tremor essencial, etc.. Também pode ser utilizada como um meio para terapia localizada de fármacos, assim como para mapeamento neuronal(1).

Na prática clínica já se utiliza a *MRgFUS* em patologias como os miomas uterinos, adenomiose e metástases ósseas. Já na área da neurologia, tudo o que está a ser feito é ainda em fase experimental, em estudos de investigação. Pelos motivos já descritos, na área da neurologia, carece-se de mais estudos e de resultados consistentes, que sustentem a teoria. Estes estudos começam a ser feitos cada vez em maior número, pelo mundo fora.

O principal objectivo deste trabalho é reunir e comparar toda a informação possível dos estudos experimentais que estão a ser realizados atualmente, na área da *MRgFUS* em neurologia. Fazer convergir esta informação, perceber em que patamar se encontram estes estudos e traçar uma perspectiva futura. Também a divulgação da técnica é um objectivo, uma vez que são muito poucos os equipamentos disponíveis tanto para a prática clínica como para estudos experimentais. Este trabalho visa essencialmente a revisão da literatura no que diz respeito aos efeitos biológicos dos ultrassons e as suas aplicações nas diferentes patologias. Não sendo muito relevante, portanto, aprofundar as áreas mais tecnológicas tanto da ressonância como dos ultrassons.

CAPÍTULO 2 – ENQUADRAMENTO TEÓRICO

O desenvolvimento da técnica nos últimos anos só foi possível com a evolução tecnológica, com o desenvolvimento de novas técnicas, tanto na área da ressonância magnética como nos ultrassons.

2.1 Aspectos Técnicos

2.1.1 Ressonância Magnética

Sem a contribuição da ressonância magnética, a utilização dos *FUS* na prática clínica iria ter uma pequeníssima área de aplicação, não representando uma alternativa à cirurgia (1). Através da *MRgFUS* alcançamos áreas de irradiação de $2 \times 2 \times 8 \text{ mm}^3$ (8), ou seja, áreas muito pequenas, o que complica a focalização e a monitorização dos ultrassons por qualquer outra técnica que não seja a ressonância magnética. A RM permite grande contraste entre tecidos moles, elevada resolução espacial, imagens multiplanares em qualquer orientação que permitem o planeamento da intervenção e a avaliação dos resultados da mesma. A RM usa ainda técnicas complementares como a *functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI* – permitindo um planeamento mais efetivo e seguro (1)(9). A irradiação e monitorização de todo o procedimento é possível através da termometria e imagem em tempo real, ambas por ressonância magnética. Com o aumento da temperatura, as pontes de hidrogénio entre as moléculas de águas vão quebrar. Consequentemente os prótons de hidrogénio vão ganhar um “escudo” que os torna resistentes ao campo magnético externo, alterando-se assim a sua frequência de precessão (10). Com as variações de temperatura a acontecerem rapidamente (dependendo do tecido e parâmetros de irradiação, sendo capaz de se aumentar 10°C entre 4 a 7 segundos de irradiação (1)), é necessário um método que controle em tempo real as variações de temperatura. Este método tem o nome de *RTHawk* (11) e é composto por vários componentes, reconstruções próprias para imagem por

termometria, pulsos de sequência muito rápidos e um sistema de controlo de parâmetros que permite alterações em tempo real (12).

2.1.2 Ultrassons

Os ultrassons são ondas de radiação mecânica que, para se propagarem, ao contrário da radiação electromagnética, necessitam de um meio. Propagam-se através da oscilação das moléculas do meio, moléculas estas que vão transmitindo este movimento às moléculas vizinhas. Tanto em diagnóstico como em terapia os ultrassons são produzidos através de transdutores que nada mais fazem que transformar um impulso elétrico numa onda mecânica. Contudo, em diagnóstico, estes transdutores são também capazes do inverso, convertendo ondas mecânicas em impulsos elétricos. Este é o princípio da imagem em ultrassonografia. Ao contrário do princípio em diagnóstico, em terapia apenas se pretende emitir os ultrassons e fazê-los convergir num único ponto (1). As características do feixe de ultrassons dependem do tamanho, forma e frequência de ressonância da fonte (1). Isto é verídico tanto para diagnóstico (sondas de várias formas consoante a área anatómica a estudar) como para terapia.

	Diagnóstico	Terapia
Frequência	3-10MHz	0.7-2MHz
Potência	5 mW/cm ²	100 W/cm ²

Tabela 1 - Comparação de parâmetros do feixe de US em terapia MRgFUS e em diagnóstico (1)

É possível ver na tabela suprajacente as diferenças entre os feixes de ultrassons utilizados em diagnóstico e em terapia. A frequência é inversamente proporcional à capacidade de penetração dos ultrassons e, uma vez que falamos de alvos de irradiação que se situam profundamente no encéfalo, podemos imaginar que, em terapia, as frequências utilizadas sejam de facto mais baixas que em diagnóstico. Já a potência utilizada em terapia é muito superior à utilizada em diagnóstico, o que se justifica pelo facto de

necessitarmos de uma grande transferência de energia para o meio, de maneira a alcançarmos aumentos de temperatura significativos em poucos segundos. Não só as características do feixe têm de ser condicionadas a cada técnica mas também a reflexão dos ultrassons, por exemplo, é um fenómeno necessário em diagnóstico, caso contrário não existiria imagem, mas já em terapia é indesejável, uma vez que leva à dispersão do feixe e consequentemente à ineficácia no aumento da temperatura (1)(13).

Todas estas questões têm de ser tidas em conta na utilização de ultrassons em terapia, uma vez que nesta área os transdutores têm de ser capazes de produzir um feixe de ultrassons de alta intensidade, de frequência única e capazes de gerar ondas contínuas (1).

Inicialmente, uma grande desvantagem da aplicação desta técnica em neurologia era a incapacidade de se intervencionar através do crânio e, consequentemente, a necessidade de se realizar craniotomia. Este problema ficou resolvido com o aparecimento dos transdutores *phased array* (14). Os transdutores *phased array* permitiram, ao invés de se utilizar um transdutor com um elemento apenas e com uma capacidade de focar algo rudimentar, começar a focar individualmente cada elemento, numa matriz com centenas de elementos. Sendo cada elemento focado de maneira individual, garantimos que o feixe que é produzido em cada um deles tem as características necessárias para atravessar a calote craniana e chegar ao alvo pretendido (1)(14). Também a frequência selecionada condiciona a absorção dos ultrassons na calote craniana. Recentemente foi demonstrada a dependência da velocidade do som relativamente à densidade do meio e, as medições realizadas provaram que frequências inferiores a 1 MHz podem ser as mais indicadas para atingir a destruição de tecidos passando através da calote craniana (15)(16). Ficou também demonstrado, através de algumas simulações, que a frequência mais apropriada varia com a espessura do osso. Contudo, a média de frequências é de aproximadamente 0.7 MHz (1). Estes testes experimentais deram origem a dois tipos de transdutores: os de 650 kHz e os de 220 kHz (17).

2.1.3 Equipamento

O equipamento é composto por uma ressonância magnética convencional e um “aparelho” com transdutores adaptado, aparelho este que vai depender da zona anatómica a intervencionar. Por exemplo, no caso de intervenção a miomas uterinos o sistema de ultrassons é adaptado à mesa da ressonância magnética, uma vez que a melhor abordagem é alcançada em decúbito ventral (1). Já em neurologia a melhor opção é a utilização de um “capacete” onde estão inseridos os elementos de ultrassons (18). O primeiro dispositivo de “larga-escala” a ser construído e capaz de causar ablação de tecidos por cavitação foi construído no *Brigham and Women’s Hospital*. Este tinha 64 elementos e uma forma esférica, com um diâmetro de 30 cm. Depois deste, foi construído outro dispositivo, este com 500 elementos, onde se testou a sua capacidade de causar coagulação dos tecidos em cérebros animais através de osso de crânio humano. Depois da experiência ganha com estes dispositivos experimentais, foi construído um protótipo de 512 elementos, com as dimensões e forma do primeiro dispositivo construído (Fig. 1). Este era acoplado à cabeça do doente através de um sistema de estereotaxia que servia unicamente para este efeito. Hoje em dia utilizam-se transdutores de 1024 elementos. Existe uma borracha que permite que o espaço entre a cabeça e a superfície interna dos transdutores fosse estanque, de maneira a permitir a existência de água no mesmo. Esta água potenciava a propagação dos ultrassons, ao mesmo tempo que servia de sistema de arrefecimento entre irradiações (1). Este sistema ainda é utilizado atualmente. Já na consola do equipamento da RM, existe agora outra central de controlo (Fig. 2) referente ao sistema de ultrassons, onde o médico seleciona os parâmetros de irradiação e monitoriza em tempo real os resultados da irradiação (Fig. 3). Este sistema permite ainda alterar, também em tempo real, estes mesmos parâmetros, possibilitando a adequação do tratamento nas diferentes zonas, em qualquer altura (6).



Figura 1 - ExAblate Neuro® (2013 InSightec Ltd) (18)

2.2 Efeitos Biológicos

Apesar do efeito principal desta técnica ser a coagulação por aumento da temperatura, a irradiação de tecidos por ultrassons vai resultar noutros efeitos, dependendo da intensidade e duração do feixe de ultrassons (1)(9). Podemos agrupar os efeitos biológicos dos ultrassons em duas categorias: efeitos térmicos e efeitos mecânicos.

2.2.1 Efeitos Térmicos

Quando se expõe uma área a um feixe de ultrassons focalizados, consegue-se o aumento da temperatura nessa mesma área através do aumento da energia cinética das moléculas. Quando aumentamos a energia cinética de uma molécula, como uma proteína, vamos expor os aminoácidos não-polares (hidrofóbicos) à água e, conseqüentemente, alterando a solubilidade da proteína, levando-a à desnaturação (Fig. 4). Este é o princípio base desta técnica. Quando o aumento da temperatura é considerável e passa um certo limite (por norma uma exposição de pelo menos 1 segundo a uma temperatura de 56°C é o necessário para atingir desnaturação proteica em qualquer tipo de tecido (19)), ocorre, então, a desnaturação proteica e,

consequentemente, coagulação dos tecidos (1). Este aumento da temperatura não é igual para todos os tecidos, vai depender dos coeficientes de absorção e atenuação dos tecidos, do tamanho e forma do feixe de ultrassons e da taxa de perfusão naquela área (1).

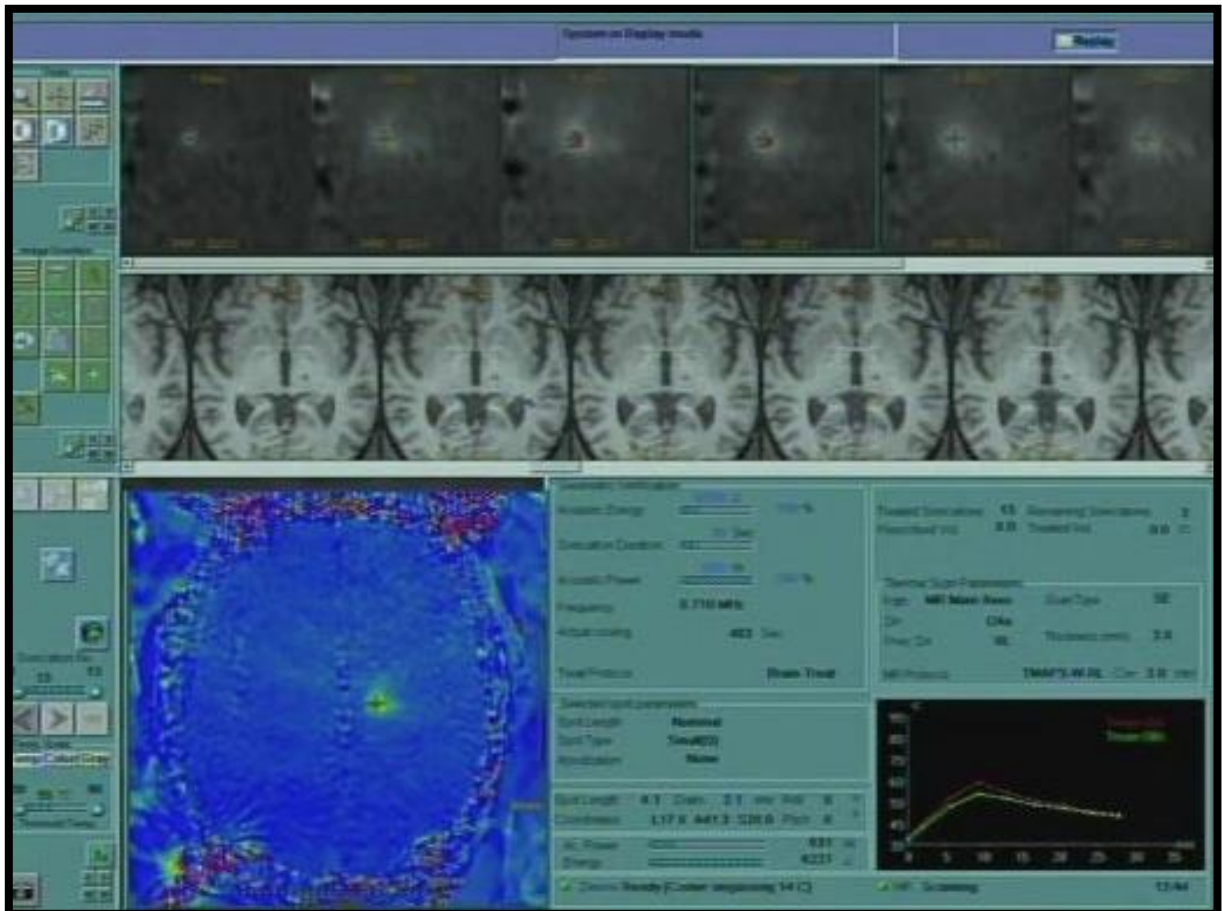


Figura 2 - Software MRgFUS (2013 InSightec Ltd) (20)

2.2.2 Efeitos Mecânicos

Vários efeitos mecânicos têm sido registrados e estudados aquando da irradiação de tecidos por ultrassons focalizados (1). Destes efeitos, o que tem sido alvo de mais atenção é a cavitação, que resulta da implosão de estruturas gasosas. Estas estruturas gasosas podem formar-se nos tecidos quando estes são irradiados ou podem ser administradas por via endovenosa (microbolhas) (Fig. 5) (4)(21).

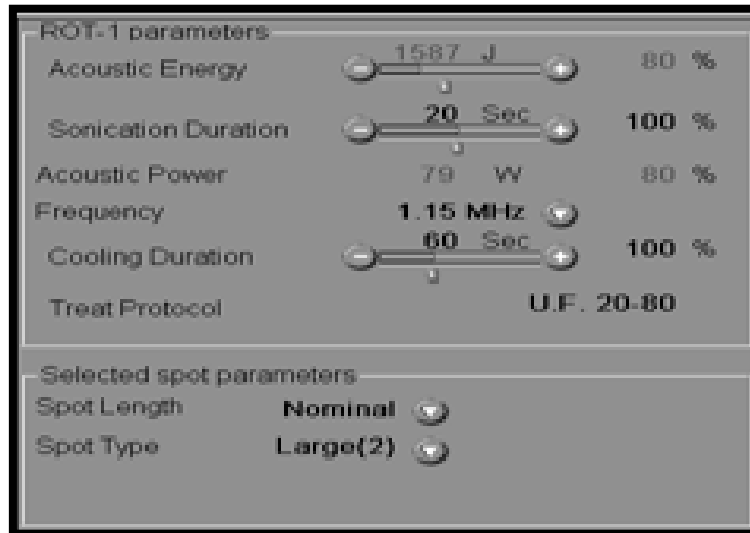


Figura 3 - Software MRgFUS (2013 InSightec Ltd) janela de seleção de parâmetros do feixe de US (22)

Cavitação

Uma particularidade das estruturas gasosas é a capacidade que estas têm para absorver energia acústica. Conforme se irradia os tecidos, estas estruturas gasosas presentes nos tecidos vão ser capazes de absorver esta energia e, dependendo da intensidade e duração da irradiação, é possível obter-se dois tipos de cavitação: a cavitação controlada e a cavitação acústica (Fig. 6) (4). Acredita-se que a cavitação é responsável pela maioria dos efeitos biológicos “não térmicos” dos ultrassons (9). A cavitação é um fenómeno que tanto ocorre dentro das estruturas vasculares como nos restantes tecidos. Este fenómeno é capaz de induzir danos nos tecidos envolventes, entre outros efeitos, como por exemplo, implodindo dentro das estruturas vasculares causa um défice no aporte de sangue aos mesmos(1).

Cavitação Controlada

Quando se irradia estas estruturas gasosas com um feixe de ultrassons focalizados de baixa intensidade, estas vão absorver a energia acústica de forma controlada, o que leva a que a implosão seja pouco intensa e que possa ser também ela controlada. Desta maneira os danos causados nos tecidos não são extensos e são reversíveis (1)(9).

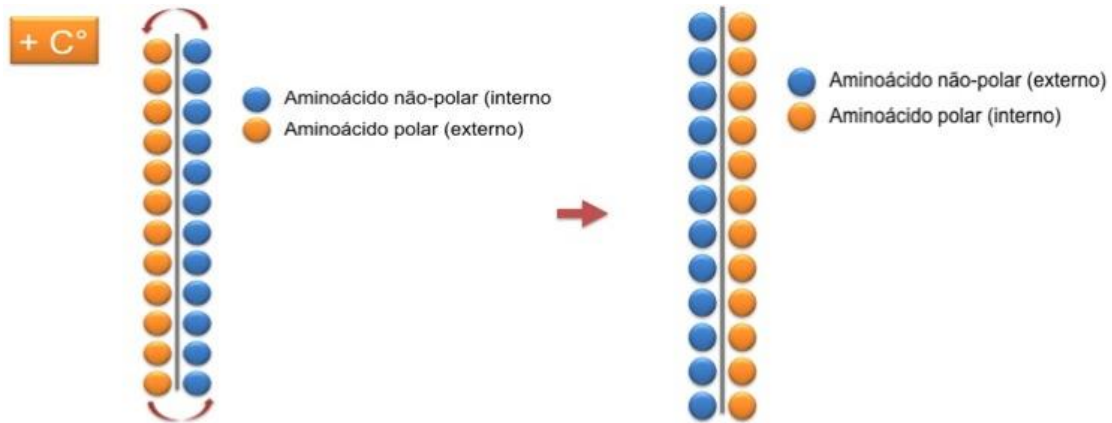


Figura 4 - Esquema desnaturação proteica pelo aumento da temperatura (fonte?).

Cavitação Acústica

Ao contrário da cavitação controlada, a cavitação acústica ocorre quando se irradia as estruturas gasosas com um feixe de ultrassons focalizados de alta intensidade, durante algum tempo. Neste caso estas vão absorver a energia acústica rapidamente, enquanto aumentam o seu tamanho até implodirem. Desta maneira a implosão é descontrolada e violenta, causando danos nos tecidos irradiados, assim como dos tecidos envolventes, de forma irreversível (1)(9).

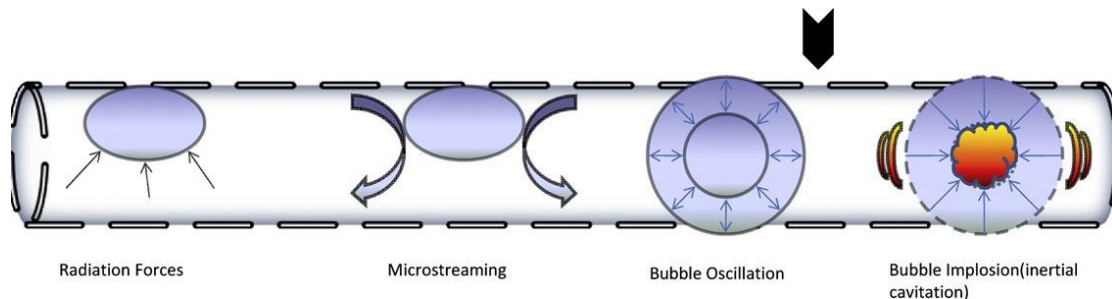


Figura 5 - Esquema do fenómeno de cavitação (9)

2.3 Imunomodulação – Resposta Imunitária Anti-Tumor

Outro efeito biológico dos ultrassons que tem sido estudado com especial atenção é a resposta imunológica anti-tumoral que se tem verificado após a irradiação e consequente ablação de tecido tumoral (23). Apesar de ainda não se conhecer ao certo o fenómeno que desencadeia esta resposta

(23), ficou provado que a utilização de microbolhas e irradiações pulsadas de baixa pressão provocam uma resposta imunitária anti-tumoral (Fig.7)(24).

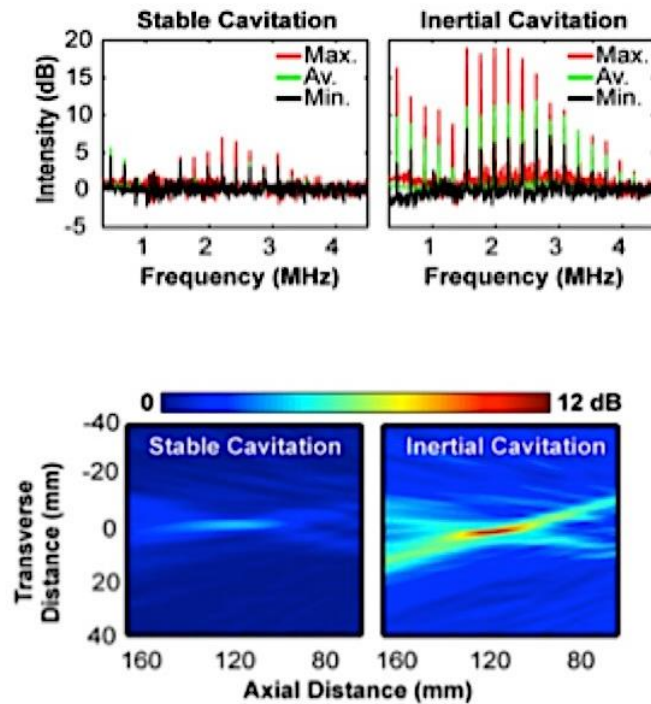


Figura 6 – Gráficos exemplificativos das diferenças entre cavitação controlada e acústica. Intensidade da implosão (em cima) e distância dos danos causados (em baixo) (25)

A utilização das microbolhas é essencial, uma vez que aumenta a permeabilidade vascular tumoral, permitindo a infiltração dos resquícios tumorais, que tomam a forma de antígenos. Uma possível explicação para este fenómeno poderá ser a de produção de *hsp* – *heat-shock proteins* – que pode induzir uma infiltração tumoral de *TIL* – *Tumor Infiltrating Lymphocytes*. A produção destas *hsp*'s é um sinal de alerta e é induzida não só pelo aumento da temperatura mas também por ondas de choque, provenientes do fenómeno de cavitação, por exemplo. Um estudo em particular provou que sem provocar o aumento da temperatura é possível induzir a produção de *hsp70* apenas com uma irradiação, num curto espaço de tempo (1 segundo), e com intensidade de 53 W/cm^2 (26). Para além da *hsp70*, a *hsp60* também é produzida aquando da conjugação de microbolhas com irradiação pulsada de baixa pressão. No caso da *hsp60*, ficou provada a influência da mesma na apoptose celular tumoral (27). Esta proteína tem sido referida como um possível novo biomarcador para diagnóstico e prognóstico tumoral, uma vez

que uma redução na sua concentração é associada a um mau prognóstico e ao risco de infiltração tumoral (28)(29). Esta associação ainda não está comprovada noutros tipos de tumor. Contudo ficou bem patente na situação tumoral maligna da bexiga (28). A resposta imunitária também se traduz através das células T, mais concretamente das células T com proteínas receptoras CD4+ e CD8+ (30).

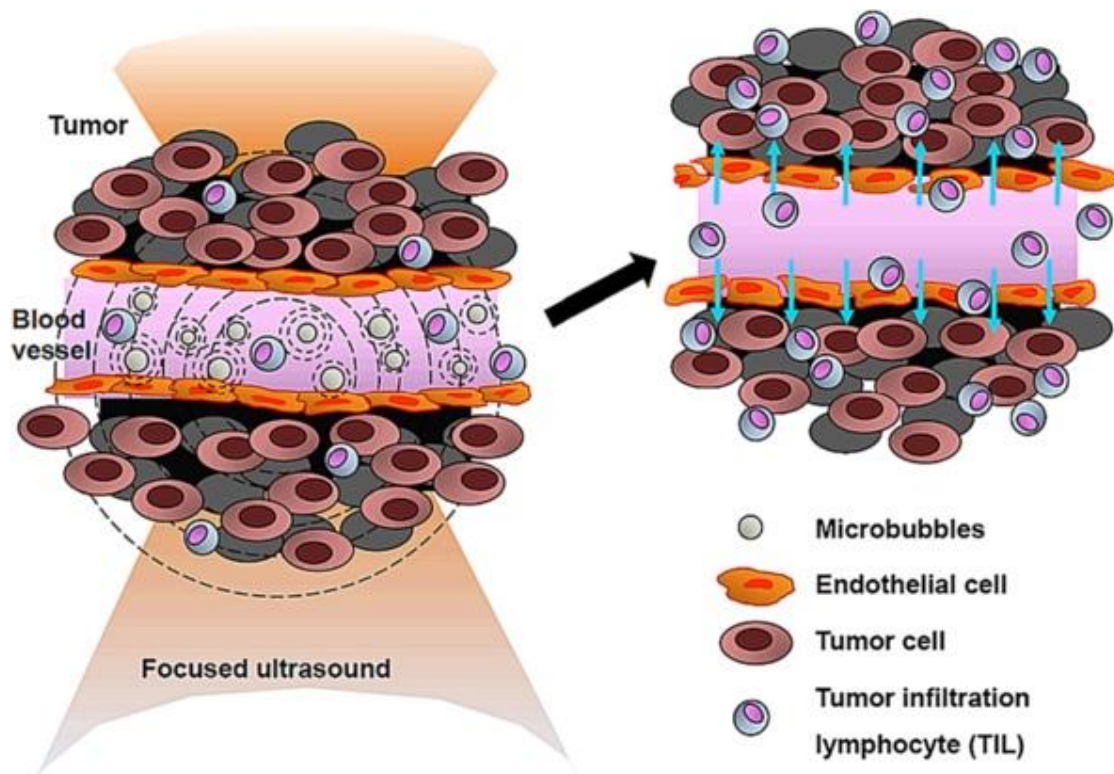


Figura 7 - Esquema resposta imunológica anti-tumoral induzida pela irradiação por US (24)

Estas células T têm diferentes funções, a CD4+ é responsável pela proliferação de sinais, ajuda na comunicação da célula, já a CD8+ é responsável por atacar e memorizar intrusos no organismo (31). No caso de irradiações contínuas e parâmetros próprios para a ablação tumoral, também é induzida uma resposta imunitária. Esta pode ser tão efetiva no combate às células tumorais como a própria coagulação dos tecidos. Verificou-se no tratamento de vários tumores o aumento significativo do número de linfócitos CD4+ na periferia dos tecidos coagulados contudo, não se verificou o aumento do número de linfócitos CD8+. Neste caso a resposta imunitária é causada pelos “detritos” do tecido coagulado e pela reação inflamatória associada, ao contrário de irradiações pulsadas a baixa pressão como

mencionado anteriormente (24). Alguns estudos têm utilizado irradiações pulsadas a baixa pressão mas sem recurso a microbolhas, alcançando resultados semelhantes aos estudos que utilizam irradiações contínuas com pressões mais altas. Um estudo em particular alcançou resultados promissores, conseguindo impedir o crescimento celular tumoral nos primeiros 3 dias após o tratamento. Neste estudo utilizou-se microbolhas com irradiações pulsadas de baixa pressão, chegando-se à conclusão que as irradiações são mais efetivas para valores de pressão perto dos 1.4 MPa (24).

2.4 Abertura da barreira hematoencefálica

A principal diferença entre a cavitação controlada e a cavitação acústica é que a primeira origina danos reversíveis, ao contrário da cavitação acústica. Estes danos reversíveis não têm especial interesse na ablação de tecidos, como podemos imaginar, uma vez que pretendemos a morte dos mesmos. Contudo existem certas situações em que a cavitação controlada é um fenómeno desejável. Uma vez que este fenómeno ocorre dentro das estruturas vasculares, quando a cavitação controlada acontece, os danos causados pela mesma vão aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica.

A barreira hematoencefálica é uma estrutura dinâmica presente nas paredes vasculares, separa e limita o transporte e difusão entre as estruturas vasculares e o sistema nervoso central (1). Esta limitação de transporte funciona como uma proteção, impedindo que as toxinas entrem no parênquima cerebral (32). Esta barreira não só impede a passagem destas toxinas como também a passagem de 100% das macromoléculas neuroterapêuticas, como por exemplo mAbs – anticorpos monoclonais –, proteínas recombinantes, ácido desoxirribonucleico (*antisense*), genes terapêuticos, etc., e mais de 98% de todas as moléculas “pequenas” utilizadas como fármacos. Para que uma molécula normal consiga passar a barreira hematoencefálica, em quantidades significativas, esta tem de ter duas características: ter massa molecular inferior a 400 Da e ter uma alta

solubilidade lipídica. Assim sendo, apenas quatro distúrbios do sistema nervoso central respondem de forma consistente a estas moléculas. Desta maneira a barreira hematoencefálica é o principal obstáculo ao desenvolvimento de fármacos neuroterapêuticos (33).

Distúrbios do SNC tratados com moléculas pequenas	Depressão; Esquizofrenia; Dor crónica; Epilepsia
Distúrbios do SNC não passíveis de serem tratados com moléculas pequenas	Alzheimer; Parkinson; Huntington; Esclerose lateral amiotrófica; Esclerose múltipla; Complicações neurológicas do VIH ¹ ; Tumores encefálicos; AVC's ² ; Trauma encefálico ou da medula espinhal; Autismo; desordens do armazenamento lisossomal; Síndrome do X frágil; Ataxia hereditária; Cegueira

Tabela 2 – Tabela referente às doenças que são passíveis de serem ou não tratadas com moléculas pequenas (33)

1- Vírus da Imunodeficiência Humana; 2- Acidente Vascular Cerebral

Existem mais de 7000 fármacos compostos por moléculas pequenas, destes apenas 5% são utilizados no SNC e apenas para tratar depressão, esquizofrenia, epilepsia e dor crónica.

É possível aumentar-se a solubilidade lipídica de um fármaco, contudo não só aumentamos também a sua massa molecular como também vamos aumentar a sua permeabilidade em todas as membranas biológicas no organismo, diminuindo a sua efetividade (33).

A abertura da barreira hematoencefálica é possível não só com a implosão controlada das microbolhas mas também através do simples aumento da temperatura ou da irradiação por ultrassons sem recurso a microbolhas. Contudo nenhuma destas opções é, de longe, tão eficiente como a utilização de ultrassons e microbolhas em conjunto (1). Dependendo do tempo e intensidade da irradiação, a barreira hematoencefálica mantém-

se aberta por mais ou menos tempo. Um estudo conseguiu, com irradiações de 1 MPa, abrir a barreira hematoencefálica por 2 horas após as irradiações. A mesma voltou à normalidade após 48 horas (1). Já noutro estudo conseguiu-se a abertura da barreira hematoencefálica entre 6 a 12 horas (14).

2.5 Modulação da atividade neuronal

A aplicação de ultrassons focalizados no tecido nervoso tem sido estudada desde há vários anos, tanto na ablação térmica como em neuromodulação. Em 1929, Edmund Harvey publicou alguns estudos que davam conta da capacidade dos ultrassons para estimular nervos e fibras musculares (34). Mais tarde, Foster e Wiederhold documentaram que a atividade neuronal pode ser estimulada por ultrassons (34). Contudo esta aplicação nunca foi levada muito a sério pela comunidade médica uma vez que, naquela altura, não havia maneira de se focarem os ultrassons através do crânio, sendo necessária a realização da craniotomia.

É com frequência que vemos referência a efeitos de neuromodulação, nos doentes intervencionados, em artigos sobre aplicações neurológicas. Estes efeitos acontecem porque antes da utilização de irradiações com parâmetros de ablação, utiliza-se irradiações de baixa intensidade, as mesmas que potenciam estes fenómenos de neuromodulação.

Conforme os ultrassons se propagam pelos tecidos, as ondas de pressão vão potenciar a movimentação do líquido citoplasmático. Este distúrbio no líquido citoplasmático vai levar à formação de correntes de *Foucault* (*eddy*), entre outras ocorrências turbulentas. Este distúrbio pode também ser causado pelo fenómeno de cavitação controlada. Tanto as correntes de *Foucault* como as restantes ocorrências turbulentas têm a capacidade de alterar o potencial da membrana responsável pela excitação neuronal. A permeabilidade desta membrana aos iões responsáveis pelo gatilho da excitação neuronal é sensível a eventos que ocorram nas interfaces líquidas, junto à membrana, no meio intra e extracelular. A permeabilidade da membrana é também dependente das propriedades

viscoelásticas, tanto da bicamada lipídica como dos canais iónicos. Observações recentes dão conta da capacidade dos ultrassons para ativar os canais de sódio e de cálcio, permitindo despoletar um potencial de ação e, conseqüentemente, a transmissão sináptica (35)(34).

Outros efeitos biológicos verificam-se aquando da irradiação por ultrassons:

- Aumento do fluxo sanguíneo;
 - Hipertermia controlada que leva a um aumento da perfusão;
 - Vasodilatação;
 - Aumento da sensibilidade à quimioterapia e radioterapia;
 - Potenciação dos biomarcadores tumorais;
 - Oclusão de estruturas vasculares pelo fenómeno de coagulação
- (19)

2.6 CLT – Talamotomia Centro-Lateral

A aplicação desta técnica em algumas patologias passa pela realização de uma talamotomia, que consiste na “desativação” de uma parte do tálamo (36)(37).

O tálamo é uma estrutura que funciona como um filtro, uma estação onde convergem impulsos nervosos que contêm informação sensorial. O tálamo recebe estes impulsos de todo o corpo e também de algumas partes do cérebro e, determina qual destes progridem para o córtex (38). O tálamo divide-se em vários grupos e, estes grupos dividem-se em vários núcleos (Fig. 8), um deles, o Central Lateral, é o alvo de algumas das intervenções realizadas em certas patologias, como por exemplo, a dor neuropática. Esta área é a escolhida para este tipo de intervenções uma vez que as vias eferentes do tálamo são feitas com os córtex motor, pré-motor e suplementar (39).

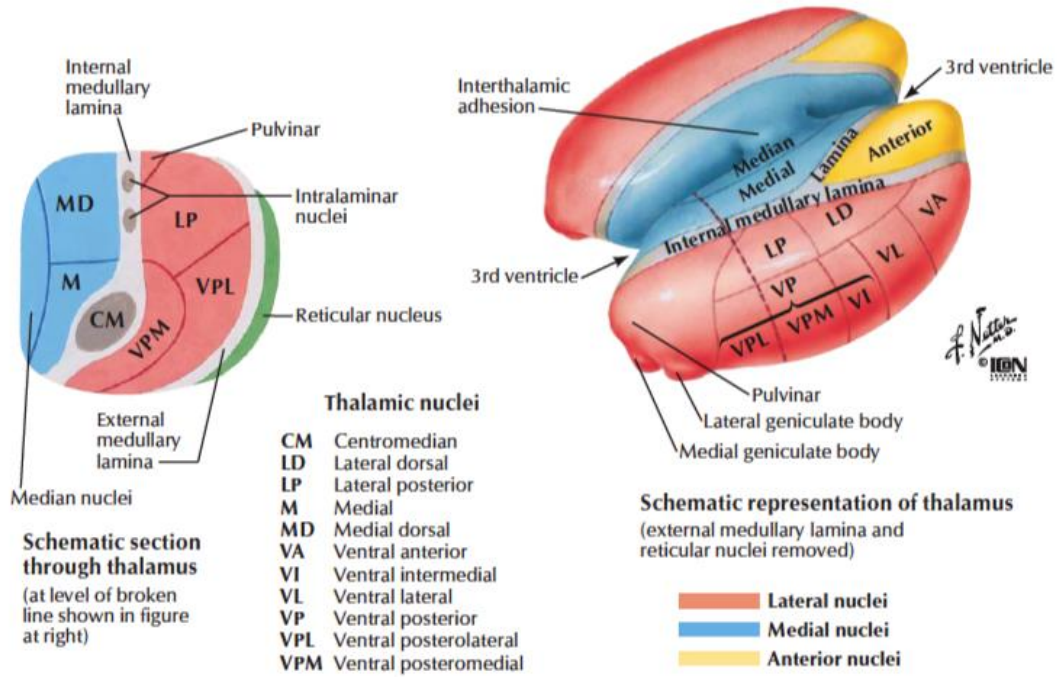


Figura 8 - Divisão anatômica do tálamo (40)

CAPÍTULO 3 – APLICAÇÕES CLÍNICAS

3.1 Neuromodulação

A Neuromodulação visa a potenciação ou a supressão da atividade do sistema nervoso de modo a tratar algumas doenças. Entre as técnicas disponíveis destacam-se os dispositivos, implantados ou não, que geram impulsos eléctricos, substâncias químicas ou outro tipo de agentes que modifiquem, reversivelmente, a atividade do cérebro e dos nervos (41). A neuromodulação permite a aplicação de agentes modificados, de forma precisa e as técnicas existentes variam da intervenção não-invasiva à implantação dos dispositivos já referidos em zonas profundas do encéfalo. A *transcranial Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound – tcMRgFUS* – possibilita uma abordagem não invasiva e anatomicamente precisa, possibilitando um vasto leque de aplicações que vai desde o mapeamento neuronal ao tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos (4). Esta é uma aplicação que só agora começa a ser vista com mais atenção, ainda assim, os poucos estudos existentes apontam para que seja uma forte alternativa às abordagens disponíveis na prática clínica atual(35). Presentemente a neuromodulação é usada em algumas aplicações da *tcMRgFUS* como um meio para a definição e ajuste dos alvos de irradiação, garantindo uma segurança acrescida nas irradiações.

3.2 Aplicação localizada de fármacos

A abertura de barreiras biológicas por ultrassons possibilita várias aplicações, não só a potenciação do transporte de fármacos pela barreira hematoencefálica, como também a introdução de certas substâncias dentro das células, entre outras aplicações (1). Várias substâncias podem ser administradas por este método, entre elas genes, anticorpos, factores de crescimento, agentes quimioterapêuticos, etc. (18). A capacidade dos ultrassons para introduzir substâncias exógenas dentro das células já era

conhecida há muito tempo. Saad and Hahn, demonstraram, num dos primeiros estudos sobre este tema, que os ultrassons podiam aumentar a permeabilidade da membrana celular (1). Outros estudos de Fechheimer et al., demonstraram não só esta capacidade mas também a possibilidade de se introduzir moléculas grandes, como os plasmídeos, no interior das células (1). Apesar de ser muito promissora, esta abordagem nunca se conseguiu estabelecer como a eletroporação e a lipofecção, sendo a baixa eficiência um dos principais problemas (1). A eletroporação é uma técnica que por meio de impulsos eléctricos se consegue aumentar a permeabilidade da membrana celular (42). A lipofecção por sua vez é um procedimento muito eficiente, que consegue a realizar a transferência de DNA mediada por lípidos (43).

O desenvolvimento da *MRgFUS* despertou especial atenção para o efeito dos ultrassons na terapia genética, uma vez que, por esta técnica não são necessários quaisquer instrumentos, bastando colocar na corrente sanguínea as microbolhas e os plasmídeos e irradiar a zona pretendida, dando início ao fenómeno de cavitação e potenciando a abertura de “poros” em qualquer órgão ou zona anatómica. Uma vez que o transporte destas substâncias é conseguido através da “criação” destes “poros”, zonas de dano reversível na membrana celular, o tamanho destes buracos induzidos é indiferente para o sucesso deste transporte, bastando apenas que o tamanho dos fármacos não exceda o tamanho dos “poros”. Guzman et al. estudou a influência do tamanho molecular na eficiência do transporte e definiu um valor limite de massa molecular de 464 kDa para o qual não existe influência do mesmo na eficiência do transporte. Esta abordagem já foi testada em vários tecidos, entre eles, tecido muscular, rins, coração, cérebro, córnea, medula espinhal, carótidas e artérias femorais (1).

No caso da aplicação localizada de fármacos por ultrassons, começou-se a estudar intensivamente esta abordagem não só com o evoluir da tecnologia, como já se referiu anteriormente, mas também pelo aparecimento de agentes de contraste em ultrassons, baseados em microbolhas. O uso das microbolhas aumentou muito a eficiência desta técnica na aplicação de fármacos ao sistema nervoso (1). Vários estudos demonstraram os efeitos induzidos pelos ultrassons na barreira hematoencefálica. Em alguns destes estudos este efeito foi acompanhado de lesões necróticas, noutros o efeito foi

alcançado sem qualquer dano. A utilização dos ultrassons pela *MRgFUS* para abertura da barreira hematoencefálica sem recurso a outros materiais é possível. Contudo, demonstrou-se ser um processo pouco eficaz e pouco seguro, não se conseguindo a abertura da barreira hematoencefálica sem muitas das vezes causar danos nos tecidos (1). A utilização das microbolhas baixa o limiar a partir do qual ocorrem os fenómenos mecânicos responsáveis pela abertura da barreira hematoencefálica, facilitando a ocorrência do fenómeno de cavitação a energias acústicas mais baixas e diminuindo assim a probabilidade de ocorrência de danos permanentes nos tecidos. Uma nova abordagem para esta técnica está a ser estudada, baseada em nanopartículas. A ideia é potenciar os efeitos da quimioterapia e consiste na introdução do fármaco dentro das nanopartículas e na administração endovenosa das mesmas. Estas vão-se acumular junto ao tumor e juntas vão formar microbolhas de maior dimensão. Expondo esta área a *FUS* vamos originar o fenómeno de cavitação controlada e conseqüente libertação do fármaco quimioterapêutico que, desta maneira, vai mais facilmente entrar no tumor (18). Devido à barreira hematoencefálica, a eficácia da quimioterapia é bastante baixa (44) e para que esta tenha efeito, grandes doses de agentes quimioterapêuticos são administradas, tornando este processo tóxico. A administração destes quimioterapêuticos através da *tcMRgFUS* permite que baixas doses sejam eficazes, diminuindo assim a toxicidade (45)(46).

Apesar de em teoria, e com base em alguns estudos, esta aplicação ser bastante promissora, são necessários estudos que testem esta terapêutica em modelos com patologia (1).

3.3 Intervenção em acidentes vasculares cerebrais - AVC's

Os AVC's constituem uma das principais causas de morte e, no futuro, muitos doentes poderão beneficiar com a utilização da *tcMRgFUS*. Esta técnica tanto pode ser usada em AVC's isquémicos como em hemorrágicos.

A principal terapêutica utilizada nos AVC's isquémicos é a terapêutica trombolítica, ou seja, a utilização de medicação para dissolução do coágulo. Esta deve ser realizada entre as primeiras 3 a 5 horas para que seja efetiva. A *tcMRgFUS* juntamente com a técnica de angiografia por RM poderá

localizar e dissolver o coágulo, dentro da janela terapêutica (9)(18). A liquefação do coágulo é atingida através de destruição mecânica, por irradiação com pouca energia, mantendo a integridade do vaso. Em simultâneo, a administração de *tissue plasminogen activator* – *tPA* – com microbolhas e irradiação por ultrassons de baixa intensidade potencializará a liquefação do coágulo. Os ultrassons têm a capacidade de potenciar a atividade do *tPA* através da hipertermia, assim como facilitar a ligação do fármaco à fibrina. Esta abordagem encontra-se numa fase pré-clínica uma vez que existe a necessidade de estabelecer parâmetros técnicos, como por exemplo, no que diz respeito a questões acústicas, uma vez que estes poderão ser diferentes dos usados para ablação térmica (18). Também é possível a aplicação desta técnica na intervenção em AVC's hemorrágicos, uma vez que os ultrassons podem ser utilizados para causar hemóstase (9) e dissolver tecido cerebral coagulado, baixando assim a pressão intracraniana (18).

O risco constante de ocorrência de cavitação, o que pode levar a uma hemorragia, dificulta a implementação desta aplicação.

3.4 Ablação de tecidos

A capacidade dos ultrassons para aumentar a temperatura num determinado ponto e causar coagulação dos tecidos nesse mesmo ponto, pode ser utilizada para diferentes fins. Desde a irradiação de um tumor, que necessita de várias irradiações até causar necrose por coagulação em toda a sua área, até à irradiação de um único ponto no tálamo, por exemplo, para interromper a passagem de informação sensorial para o córtex cerebral.

3.4.1 Ablação tumoral

Atualmente o tratamento disponível para tumores encefálicos combina neurocirurgia, radiocirurgia, radioterapia e quimioterapia (18). Apesar deste tratamento passar por várias técnicas, a maioria dos doentes morre pela recorrência do tumor (44). A taxa de sobrevivência a 5 anos para os tumores

encefálicos é baixa, indicando que as técnicas disponíveis não apresentam resultados muito positivos (18).

Estas técnicas têm várias limitações, a eficácia da quimioterapia está condicionada pela barreira hematoencefálica (44), a radioterapia tem consequências nefastas para os tecidos saudáveis circundantes e tem um limite de dose, o qual não se pode ultrapassar (18)(44), e a neurocirurgia é um método invasivo, no qual se retira tecido saudável, como margem de segurança, através do corte ou dissecação de tecido encefálico saudável, resultando frequentemente em danos nos tecidos intervencionados (1).

A *tcMRgFUS* representa uma ideia utópica, no sentido em que possibilita a remoção precisa, sem restrição de localização, de qualquer tipo de tumor encefálico, através de um método não invasivo e sem recurso a radiação ionizante, não sendo, portanto, nefasto (1).

Alguns tipos de tumores, como os gliomas de alto grau, são difusos e infiltrativos e, portanto, não são passíveis de serem removidos totalmente e de forma precisa, nem mesmo por *FUS* (1). A grande mais valia desta técnica poderá ser na intervenção de gliomas de baixo grau no tálamo, por exemplo, devido à sua difícil localização. Poderá utilizar-se também como uma solução paliativa em gliomas recorrentes, que voltam a crescer depois de intervencionados. Também em metástases, que são o tumor encefálico mais comum nos adultos e que por norma são bem delimitados, facilitando a ablação de todo o tecido tumoral. Em casos de metástases encefálicas múltiplas, esta técnica poderá ser realizada juntamente com a quimioterapia e poderá tornar-se o método de eleição nestes casos (1). Em tumores benignos inacessíveis por cirurgia, ou pela proximidade a nervos cranianos, como por exemplo tumores na base do crânio, etc. (47).

Um estudo em particular, realizado em 1985, testou várias abordagens em vários tipos de tumores e curiosamente foram os gliomas de alto grau que melhor responderam à intervenção por *FUS* (48).

O primeiro doente tratado a um glioma pelo ExAblate Neuro® (equipamento *tcMRgFUS*) foi no dia 4 de Março de 2014 e foi um sucesso. O objectivo desta intervenção não foi demonstrar a eficácia da técnica mas a fiabilidade e segurança na intervenção a tumores encefálicos. O doente

manteve-se sempre acordado durante a intervenção e conseguiu-se a destruição de parte do tumor, que estava localizado profundamente no encéfalo do doente. Segundo o Dr. *Martin-Fiori*, médico neuroradiologista que realiza investigação em *tcMRgFUS*, há uma necessidade urgente de novas abordagens no tratamento a tumores encefálicos (6).

No futuro, a abordagem da *tcMRgFUS* poderá passar pela irradiação com ultrassons de alta intensidade e de baixa intensidade, para ablação térmica do mesmo e para abertura da barreira hematoencefálica, respectivamente. Uma vez que a hipertermia aumenta a sensibilidade das células tumorais à radioterapia, esta última pode ser conjugada com a quimioterapia, beneficiando ambas dos efeitos biológicos dos US (44).

3.4.2 Intervenção em Parkinson/Tremor Essencial

Tanto o tremor essencial como a Doença de *Parkinson* condicionam bastante a qualidade de vida. Apesar destas se traduzirem pelo tremor de certas partes do corpo, estas acontecem em contextos diferentes. O tremor que ocorre no tremor essencial, ao contrário da Doença de *Parkinson*, acontece quando o doente realiza um movimento. No caso da Doença de *Parkinson*, o tremor acontece quando o doente está em repouso (49). A Doença de Parkinson é uma doença neurodegenerativa que resulta da destruição dos neurónios produtores de dopamina da substância nigra (50). Já no tremor essencial permanece a dúvida sobre se é ou não uma doença neurodegenerativa (51).

As alternativas atuais para o controlo dos sintomas são através de fármacos, que podem ser insuficientes, cirurgia e, mais recentemente, estimulação cerebral profunda. No caso dos fármacos, 50% dos doentes não toleram a medicação ou apresentam resistência à mesma (52). A cirurgia visa a destruição de certas áreas no cérebro, já a estimulação cerebral profunda visa desligar certas zonas do cérebro através de correntes eléctricas (53). Tanto a cirurgia como a estimulação cerebral profunda são métodos bastante invasivos, necessitando de craniotomia para a sua realização. Por essa razão, mesmo sendo estas técnicas efetivas, muitos doentes recusam-se a serem submetidos às mesmas (52).

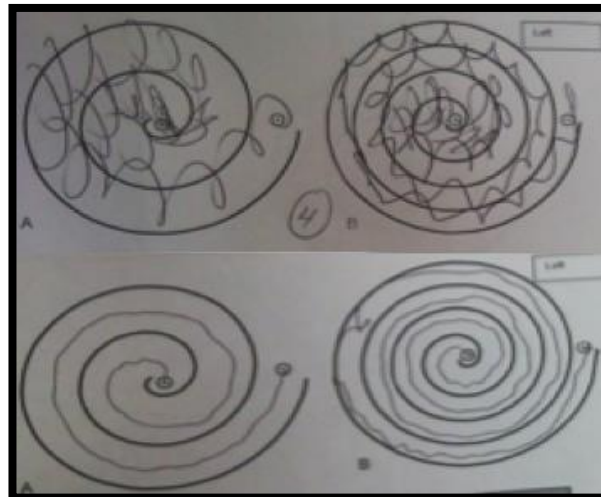


Figura 9 - Teste realizado antes (cima) e depois (baixo) de uma intervenção a um paciente com tremor essencial (6)

A intervenção por *tcMRgFUS* consiste na realização de uma *CLT*. Esta tanto pode ser bilateral como unilateral, sendo preferencialmente bilateral (36). Os resultados obtidos nas intervenções a tremor essencial/Doença de Parkinson são instantâneos (Fig. 9 e Fig. 10). Muitos dos estudos que estão a ser realizados utilizam técnicas de avaliação dos resultados durante a própria intervenção (6). Há alguns vídeos e relatos de pessoas que foram submetidas a esta intervenção e que dizem inclusivamente que foi o melhor que lhes aconteceu (6).

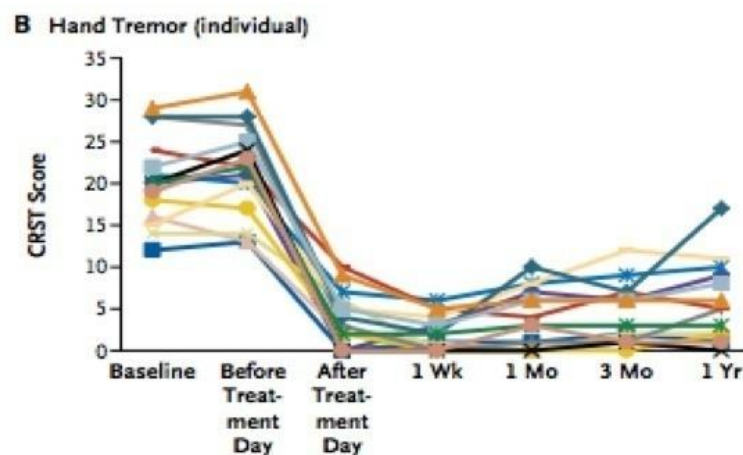


Figura 10 - Gráfico de resultados com follow up de um estudo onde se avaliam os resultados de vários pacientes até 1 ano após a intervenção (52)

3.4.3 Intervenção em dor neuropática

A dor neuropática é um estado de dor complexo. Normalmente é originado pela lesão de tecidos, fibras nervosas que sofreram algum tipo de dano e que por essa razão se encontram disfuncionais. Estas fibras nervosas enviam sinais incorretos para outros centros nervosos. Estes sinais incorretos, provocados pela sensação de dor, quando chegam ao tálamo, têm prioridade sobre os demais (38). O dano causado não só influencia a fibra nervosa em si como os tecidos circundantes. Um exemplo paradigmático desta condição é a dor do membro fantasma. Quando um membro é amputado por qualquer razão, o cérebro continua a receber sinais de dor dos nervos que eram provenientes do membro amputado (54).

Tal como no tremor essencial/Doença de Parkinson, também em dor neuropática o alvo é o núcleo centro-lateral do tálamo. Um estudo levado a cabo em 2008 intervencionou seres humanos, com o alvo de irradiação no núcleo centro lateral, mais precisamente na sua porção mais posterior. As irradiações foram realizadas no lado contra-lateral ao lado da dor predominante ou mesmo bilateralmente (55). A dor foi avaliada no pré e pós intervenção através de uma escala visual de dor e os resultados foram avaliados não só com base na escala visual de dor mas também na redução da medicação para as dores (55). Apesar dos resultados muito promissores, um doente sofreu alguns efeitos adversos graves. Entre eles uma hemorragia intracraniana devido à ocorrência de cavitação, necessitando de cuidados, inclusive de fisioterapia (55).

CAPÍTULO 4 – METODOLOGIA

Devido à fase experimental em que se encontra esta técnica, são poucos os sítios no mundo em que se desenvolve a mesma. Em Portugal não existe investigação na área, pelo que para a realização deste trabalho tive de me deslocar a Zurique, mais precisamente ao *Kinderspital Zurich*. Este é um hospital pediátrico que tem um departamento de ressonância magnética, onde desde 2006 se desenvolve investigação na área da intervenção por ultrassons guiados por RM. Inicialmente em animais, depois em cadáveres e mais tarde em seres humanos vivos. O equipamento que têm disponível é um ExAblate 4000®, conhecido actualmente por *Neuro ExAblate®*, com um transdutor de 650 kHz, de 1024 elementos. Todo o procedimento foi realizado num equipamento GE de 3T.

A ida a este hospital teve dois objectivos:

- Assistir a uma intervenção do início ao fim;
- Realizar uma entrevista ao médico responsável pela mesma.

De modo a preparar a entrevista, além da vasta literatura já lida até então, foquei-me essencialmente em 4 artigos, todos escritos pelo Dr. *Martin-Fiori*, médico neuroradiologista responsável pela investigação nesta área naquele hospital:

- *Noninvasive functional neurosurgery using transcranial MR imaging-guided focused Ultrasound, Ronald Bauer, Ernst Martin, Stefan Haegele-Link, Georg Kaegi; Moritz Specht; Beat Werner*
- *Transcranial magnetic reconance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain, Jeanmonod, B. Werner, A. Morel, L. Michels, E. Zadicario, G. Schiff, E. Martin;*
- *Focused ultrasound surgery of the brain, Ersnt Martin, Beat Werner;*
- *Functional neurosurgery with MR-Guided HIFU, Ernst Martin-Fiori, Beat Werner*

As perguntas foram construídas no sentido de se perceber como se planeia o procedimento, como se faz a avaliação dos resultados obtidos, as principais dificuldades encontradas e quais as perspectivas futuras da técnica.

1ª - Refere num dos seus artigos que a aplicação dos ultrassons é monitorizada em tempo real e que, portanto, o risco de efeitos secundários por falha no alvo de irradiação é minimizado. Contudo o efeito de cavitação pode causar danos severos nos tecidos, há possibilidade de se monitorizar também o efeito de cavitação?

2ª - Houve um caso reportado de um doente que sofreu algumas lesões durante uma intervenção. Sofreu “síndrome de negligência”, disartria e hemorragia. Todas estas lesões foram causadas pelo efeito de cavitação ou houve falha nas irradiações?

3ª - Acha que será possível utilizar os efeitos de neuromodulação por *tcMRgFUS* para mapeamento cerebral? Será possível a sua utilização para se encontrar mais precisamente os alvos para irradiação?

4ª - Como poderá ser útil a conjugação de neuromodulação por *low intensity focused Ultrasound – LIFU* - e *fMRI*?

5ª - Poderá a neuromodulação por *tcMRgFUS* substituir a estimulação cerebral profunda?

6ª - Já se conseguiu a regressão da Doença de Alzheimer através da estimulação cerebral profunda. Acha que a neuromodulação por *tcMRgFUS* poderá alcançar tais resultados?

7ª - Qual a sua opinião acerca da aplicação da *tcMRgFUS* em AVC's? Acha possível realizar-se um exame de diagnóstico seguido de intervenção por *tcMRgFUS* dentro da janela terapêutica?

8ª - Diz que a aplicação em tumores malignos poderá ser mais efetiva usando-se *HIFU* + *LIFU* + microbolhas, devido à barreira hematoencefálica. Não será pela resposta imunitária?

9ª - Num dos seus artigos cita "*gaseous cavities*". Referia-se às microbolhas? As microbolhas não são só criadas dentro das estruturas vasculares?

10ª - Diz que por experiência própria os transdutores de 650 kHz criam pontos de irradiação muito pequenos. Estes alcançam pontos de irradiação de $3 \times 3 \times 4 \text{ mm}^3$. Não é uma área considerável quando falamos de intervenções ao cérebro? Porque razão diz que é muito pequeno?

11ª - Quais as principais diferenças entre os transdutores de 650 e 220 kHz?

12ª - Num dos seus artigos diz que as lesões induzidas diminuem o seu volume depois da intervenção. Desta maneira, podemos dizer que, por exemplo, um ponto de irradiação de $3 \times 3 \times 4 \text{ mm}^3$ induz uma lesão necrótica de $1,5 \times 1,5 \times 2 \text{ mm}^3$?

13ª - A temperatura de coagulação é diferente para os diferentes tecidos? Se sim, como sabe a temperatura exata que tem de atingir para causar coagulação?

14ª - Pode explicar o procedimento para decidir o alvo de irradiação?

15ª - Num dos seus artigos refere um doente que foi irradiado apenas uma vez, até aos 42°C e depois foi excluído. Porquê?

16ª - Dois doentes num dos seus estudos foram excluídos devido a lesões induzidas muito pequenas. Porque razão a intervenção não foi repetida?

17ª - Diz que alguns dos doentes não beneficiaram da intervenção. Porquê? Uma coisa é um fármaco não causar efeito, outra é uma lesão física não causar efeito. Não se deveria sempre registar algum benefício?

18ª - Um dos critérios de inclusão dos doentes nos seus estudos foi todas as alternativas disponíveis para a patologia em causa terem falhado. Se está a conseguir resultados tão positivos quando todas as outras alternativas falham, acha que os resultados poderiam ser melhores caso este critério não fosse usado?

19ª - Na apresentação que fez no primeiro simpósio da técnica *MRgFUS*, referiu um doente que sobreviveu 11 anos depois de começar a ser tratado por *HIFU* a um glioblastoma. Acha que este foi um caso isolado? Será possível alcançar tais resultados hoje em dia?

20ª - Porque razão a *CLT* foi realizada bilateralmente em 6 doentes? Qual o critério para a realização da *CLT* bilateralmente ou unilateralmente?

21ª - A média de redução de dor diminuiu no acompanhamento pós-cirúrgico de 71% para 57%. Disse que esta redução se deveu à reorganização das ligações cortico-talâmicas. Contudo disse também que não se registou uma reativação dos mecanismos da dor neuropática. Qual foi então a razão? A intervenção não poderia ser repetida?

22ª - Acha que uma intervenção por *tcMRgFUS* em dor neuropática poderá ser mais barata que uma cirurgia de estimulação cerebral profunda? E outras aplicações como em tumores?

23ª - Como poderá o progresso tecnológico melhorar a intervenção por *tcMRgFUS*?

24ª - Há quanto tempo realiza esta técnica?

25ª - Qual a sua opinião acerca dos resultados que tem obtido?

26ª - Acha que esta técnica poderá substituir no futuro as terapias existentes em oncologia, neurologia, etc.?

CAPÍTULO 5 – RESULTADOS/PROCEDIMENTO

O equipamento de *tcMRgFUS* divide-se em duas partes, independentes mas que estão ligadas entre si. A RM, totalmente funcional tal como um equipamento de RM convencional e o equipamento do transdutor. Ambos são operados de forma independente e cada um tem o seu software (Fig.11).



Figura 11 - Consola do transdutor e da RM (ExAblate 2000®) (56)

A intervenção foi realizada no dia 4 de fevereiro, a uma doente que sofria de dor neuropática no membro inferior direito, devido a um acidente que sofrera. A doente já havia realizado esta intervenção há dois anos. A primeira intervenção foi realizada bilateralmente e os resultados obtidos foram muito satisfatórios, baixando em 80% a medicação e em cerca de 50% o valor da escala visual de dor quando medicada. Devido aos resultados da primeira intervenção, a doente quis submeter-se a uma nova intervenção.

A intervenção foi realizada por uma equipa multidisciplinar constituída por um neuroradiologista, responsável pela operação da consola do transdutor, um neurocirurgião, que acompanhou todo o procedimento e colocou o equipamento de estereotaxia na doente, um neurologista, que ficou dentro da sala da RM a acompanhar a doente e um físico, que operou a consola da RM, fazendo o papel do técnico de radiologia.

O planeamento da intervenção é de extrema importância, necessitando-se de um exame de RM dias antes da realização da mesma, com o intuito de se estudar a anatomia, definir o alvo, estudar as estruturas envolventes, estudar possíveis patologias que impossibilitem a intervenção e definir a melhor abordagem. Também é necessário um exame de tomografia computadorizada para o estudo de possíveis calcificações que tenham de ser contornadas assim como para o cálculo das variações da espessura da calote craniana.

Para a realização da intervenção foi necessário previamente rapar o cabelo à doente, para que a interface transdutor-cabeça seja a melhor possível. No caso da doente intervencionada esta já tinha a cabeça rapada. Contudo tinha algumas crostas na zona occipital, que tiveram de ser raspadas para que estas não causassem dispersão do feixe de ultrassons. Todo o procedimento foi explicado à doente. Antes da colocação do equipamento de fixação é dado à doente uma secação leve, apenas para que suporte mais facilmente a posição de decúbito dorsal em que terá de permanecer durante todo o procedimento.

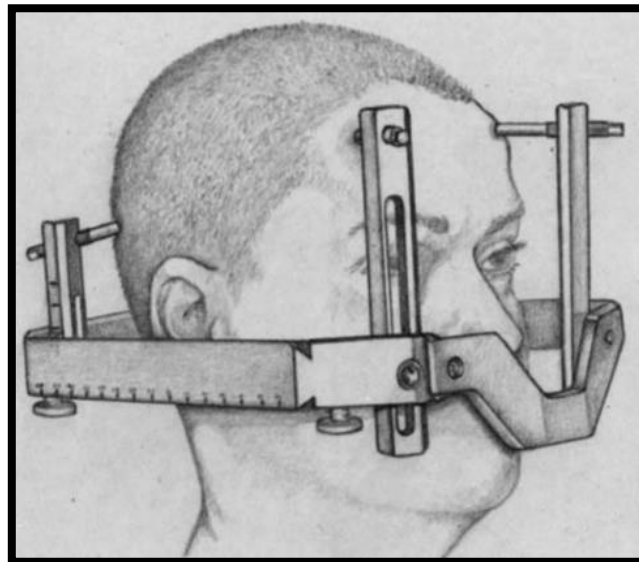


Figura 12 - Imagem ilustrativa de um suporte de estereotaxia (57)

É colocado então o equipamento de estereotaxia (Fig. 12). Este é um procedimento minucioso e de extrema importância, uma vez que é a posição da cabeça neste suporte que vai definir a posição da cabeça relativamente ao transdutor.

A imagem da figura 12 não exemplifica com rigor a colocação do suporte de estereotaxia uma vez que para a intervenção em causa a sua colocação teve de ser mais inferior, ficando os apoios anteriores ligeiramente acima das sobrancelhas e os posteriores nos limites inferiores da zona occipital, deixando desta maneira mais área livre da cabeça dentro do transdutor.

Depois da colocação do suporte de estereotaxia colocou-se uma membrana de borracha na cabeça da doente. Esta permitiu ao transdutor ser estanque, tendo água a circular entre o mesmo e a cabeça da doente. Esta membrana tem uma borda externa rígida e no seu centro um orifício, por onde se insere a cabeça da doente. Esta borracha ficou colocada na cabeça da doente superiormente ao suporte de estereotaxia.

Posto isto a doente é deitada na mesa da RM, o suporte de estereotaxia assenta num suporte próprio na mesa (Fig. 13), deixando desta maneira a cabeça fixa sem no entanto estar fisicamente ligada ao transdutor.



Figura 13 - Imagem da mesa com transdutor e apoio (branco) para a fixação do suporte de estereotaxia (6)

Estando a doente na posição final, o transdutor move-se na direção da cabeça e a borda externa da membrana, a rígida, é afixada à borda interna do transdutor, através de uns fixadores (Fig. 14). Depois de colocada a membrana vai-se testar a mesma, introduzindo-se a água através de um sistema que permite a circulação da mesma.



Figura 14 - Doente colocada no transdutor com suporte de estereotaxia e membrana, após uma intervenção (6)

A água utilizada não pode ser gaseificada, para que não se potencie o risco de causar cavitação. Também para que não ocorresse o risco de a água ficar estagnada nas pregas da membrana, colocou-se umas borrachas que fazendo força para dentro, impediam a formação das tais pregas. Esta água não funciona só como potenciador da interface entre transdutor-cabeça mas também como um mecanismo de arrefecimento, uma vez que entre irradiações há uma circulação desta água, ajudando a arrefecer a calote craniana e o próprio encéfalo. Esta água encontra-se a uma temperatura a rondar os 16°C.

Foi colocado e ligado o sistema para monitorização cardíaca da doente e esta foi então colocada dentro da *bore* da RM.

O passo seguinte é realizado na consola da RM, adquirindo-se os localizadores para posterior aquisição de imagens nos 3 planos. Estas imagens iniciais são transferidas para a consola do transdutor e utilizadas

para se delinear a comissura anterior e posterior, de maneira a que todas as imagens adquiridas posteriormente sejam relativamente a este plano.

Há um procedimento de calibração geométrica que visa evitar irradiações indesejadas. Neste procedimento temos uma imagem axial de fundo e uma segunda imagem a piscar. Esta imagem a piscar está desfasada no espaço pois apesar de ambas terem sido adquiridas juntamente, alterou-se a direção da codificação em fase e frequência. O objectivo é fazer sobrepor as imagens, dando como que uma margem de segurança. Depois de sobrepostas as imagens, calculou-se a frequência de precessão, de forma a evitar variações na codificação em frequência.

De seguida as imagens adquiridas anteriormente foram utilizadas para a calibração do equipamento e para o ajustamento de cada um dos 1024 elementos do transdutor. A calibração do equipamento consiste em centrar o alvo anatómico a irradiar com o centro do transdutor. Apesar do transdutor conseguir alcançar quase qualquer ponto no encéfalo mesmo que este não esteja no seu centro, é no centro deste que a dispersão do feixe de ultrassons é menor. Na consola do transdutor fez-se as medições necessárias para se perceber quantos mm se tinha de mover o transdutor de maneira a que o centro deste coincidissem com o alvo. De seguida entra-se na sala da RM e através de um sistema mecânico muito preciso, move-se o transdutor em qualquer dos 3 eixos. Assim consegue-se ajustar o transdutor independentemente da posição da cabeça da doente. Assim consegue-se que estes pontos coincidam. O procedimento para a correção dos elementos do transdutor é conseguida através da sobreposição das imagens de tomografia computadorizada adquiridas dias antes, com as imagens de RM adquiridas no próprio dia. Desta maneira o software é capaz de diferenciar o osso dos restantes tecidos e calcular, tendo em conta as irregularidades do osso, a fase e amplitude para cada um dos 1024 elementos. O resultado vai ser um feixe irregular até chegar à calote, mas capaz de provocar o aumento da temperatura no ponto desejado (Fig. 15). Realizado este passo, o médico radiologista, operador da consola do transdutor, traçou, consoante o estudo prévio, o alvo a irradiar. A tabela 3 demonstra todas as irradiações realizadas na intervenção em causa, assim como os parâmetros das mesmas.

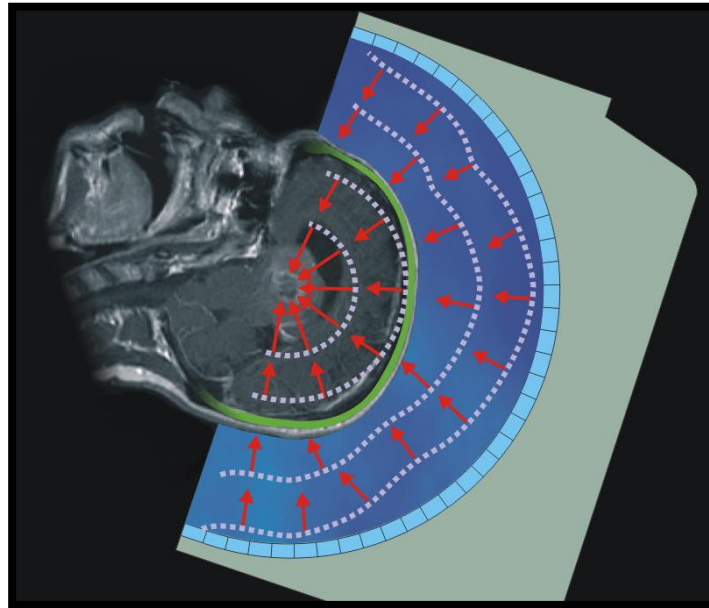


Figura 15 – Sistema de correção do feixe de US (6)

Inicialmente as irradiações são de muito baixa intensidade, primeiro para se perceber se o feedback dado pela imagem em tempo real e em

Nº Irradiação	Energia Acústica	Duração	Potência Acústica	Frequência	Temperatura Atingida
1	500 J	10 s	50 W	0.65 MHz	40°C
2	1500 J	10 s	150 W	0.65 MHz	40°C
3	1500 J	10 s	150 W	0.65 MHz	40°C
4	1500 J	10 s	150 W	0.65 MHz	40°C
5	1500 J	10 s	150 W	0.65 MHz	40°C
6	2550 J	17 s	150 W	0.65 MHz	40°C
7	4375 J	25 s	175 W	0.65 MHz	48°C
8	6250 J	25 s	250 W	0.65 MHz	50°C
9	10 000 J	25 s	400 W	0.65 MHz	54°C
10	12 500 J	25 s	500 W	0.65 MHz	54°C
11	15 000 J	25 s	500 W	0.65 MHz	56°C
12	16 250 J	25 s	650 W	0.65 MHz	58°C

Tabela 3 – Número de irradiações e parâmetros utilizados nas mesmas

termometria correspondem ao alvo pretendido e em segundo lugar para se

do consequente aumento da temperatura nos tecidos adjacentes. Estes processos são realizados durante o tempo de arrefecimento, enquanto a água circula entre o transdutor e a cabeça do doente. Este também é um parâmetro passível de ser alterado, contudo normalmente mantem-se nos 25 segundos.

Visto tratar-se de uma cirurgia ao cérebro existe muito cuidado e preocupação na realização de cada passo da intervenção e, prova disso, são as 6 primeiras irradiações a baixa intensidade. Os parâmetros foram modificados consoante o *feedback* da doente e das medições e resultados obtidos. Por exemplo, um aumento da energia acústica resulta num aumento direto da temperatura no ponto focal, enquanto que o aumento na duração da irradiação resulta num aumento da lesão causada. Nesse sentido vai-se aumentado os parâmetros de forma gradual.

Uma das principais preocupações durante uma intervenção de *tcMRgFUS* é a ocorrência indesejada e de cavitação. Esta pode provocar danos muito graves. O único efeito adverso nas intervenções realizadas no *Kinderspital Zurich* foi devido à ocorrência de cavitação. De forma a controlar este fenómeno, o software tem, a meio do lado direito do ecrã, dois gráficos em tudo iguais aos gráficos superiores da Figura 6. Durante a irradiação, as harmónicas vão surgindo com baixa amplitude, representando a ausência de cavitação. Caso esta ocorra, as mesmas vão-se traduzir com maior amplitude como no gráfico superior direito da imagem 6. O equipamento tem um sistema de alarme que para de imediato a irradiação e interrompe a intervenção.

Como se percebe ao ver a tabela 3, várias irradiações são necessárias para causar necrose por coagulação num único ponto, isto porque nem este ponto é bem definido nem a temperatura atingida em grande parte das irradiações realizadas é suficiente. Na aplicação em causa, entende-se que a necrose deverá ter sido alcançada sobretudo com a 11^a e 12^a irradiações. Apesar de na teoria, 54°C durante pelo menos 1 segundo ser suficiente para causar necrose por coagulação, a temperatura máxima atingida nunca chega a durar 1 segundo (Fig. 17). As últimas irradiações são sempre com alta intensidade.

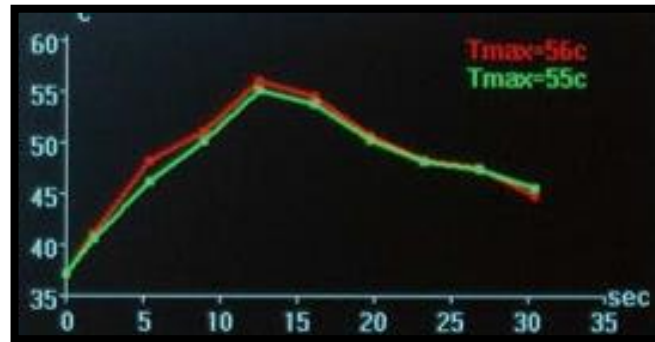


Figura 17 - Software MRgFUS, gráfico temperatura em tempo real (58)

No final da 12ª irradiação adquiriram-se imagens axiais ponderadas em densidade protónica – DP – uma vez que demonstram bem a lesão. Depois da avaliação destas imagens deu-se por finalizada a intervenção e adquiriram-se outras imagens, desta vez em T2 para se perceber a extensão da lesão causada (Fig. 18).

A doente foi retirada para fora, foi analisada pelo neurologista e ficou mais algum tempo a conversar com um dos físicos da equipa. Apesar de não necessitar de hospitalização, uma vez que a senhora foi sujeita a uma cirurgia ao cérebro, ficou sob vigilância até ao dia seguinte. A intervenção durou no total 4 horas e segundo a equipa que a realizou, foi rápida.

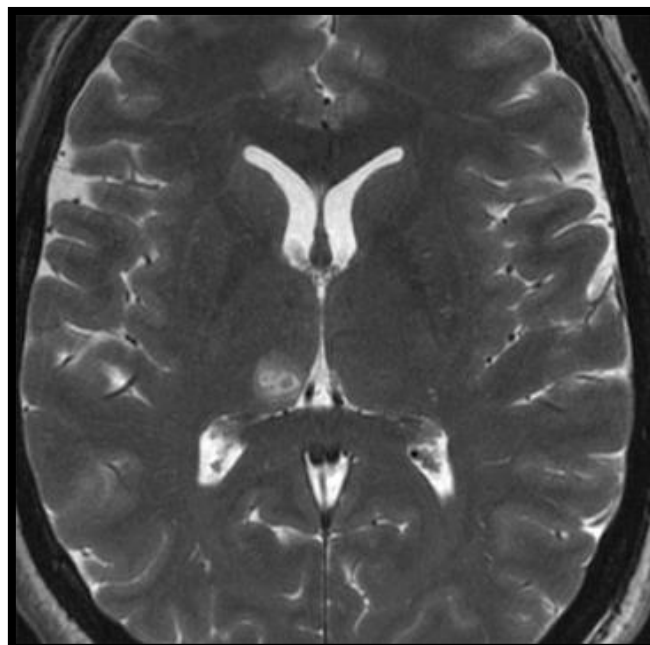


Figura 18 - Imagem axial T2 pós-intervenção, correspondente a outra intervenção (58)

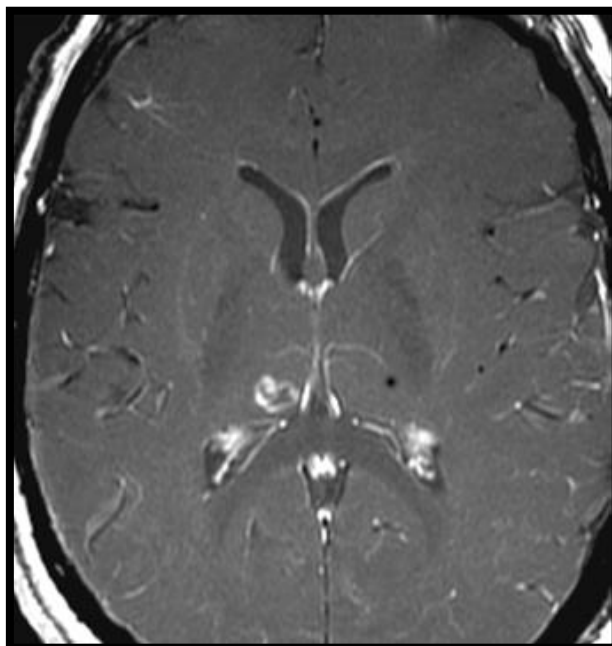


Figura 19 - Imagem axial T1 pós contraste, pós-intervenção, corresponde a outra intervenção (58)

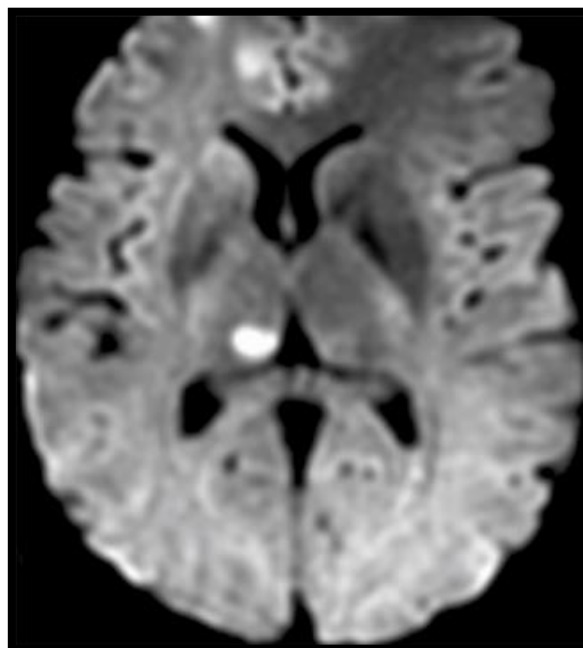


Figura 20 - Imagem axial tensor de difusão, pós intervenção, corresponde a outra intervenção (58)

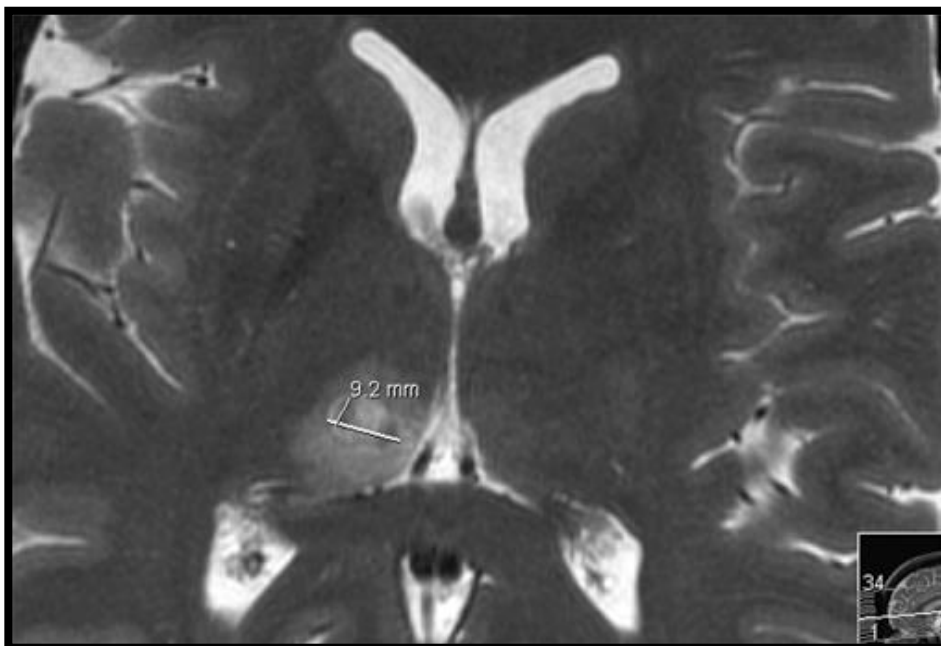


Figura 21 - Imagem axial T2, 48h pós-intervenção, corresponde a outra intervenção (58)

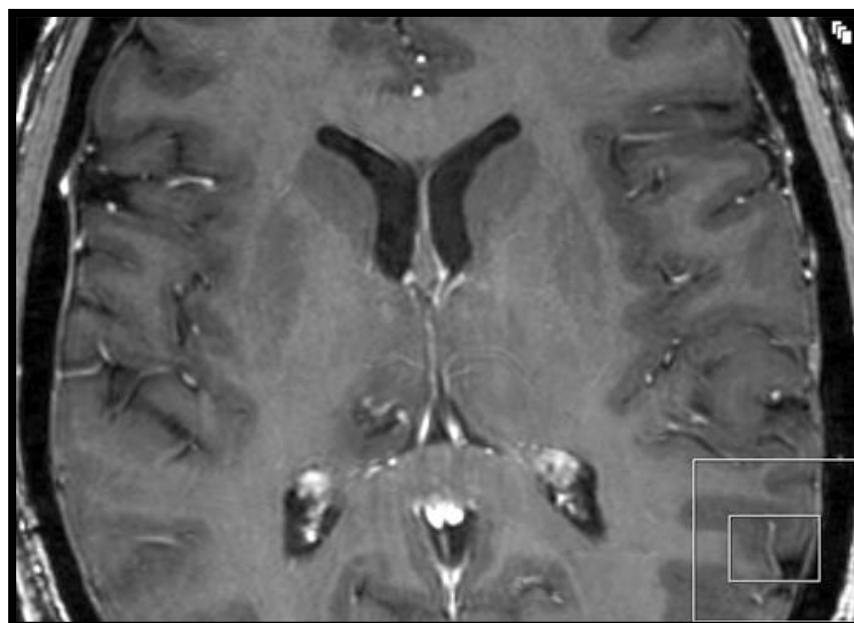


Figura 22 - Imagem axial T1 pós contraste, 48h pós-intervenção, corresponde a outra intervenção (58)

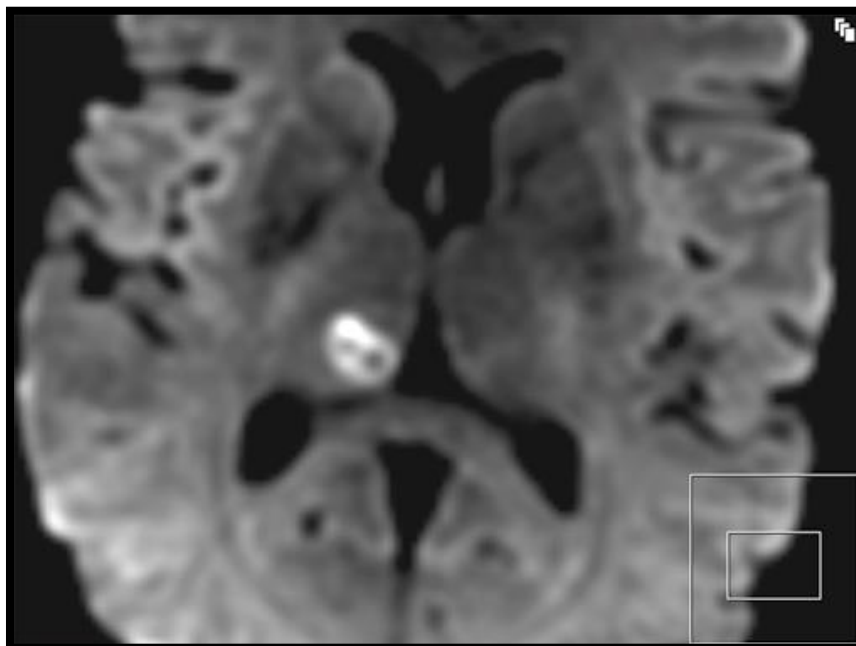


Figura 23 - Imagem axial tensor de difusão, 48h pós intervenção, corresponde a outra intervenção (58)

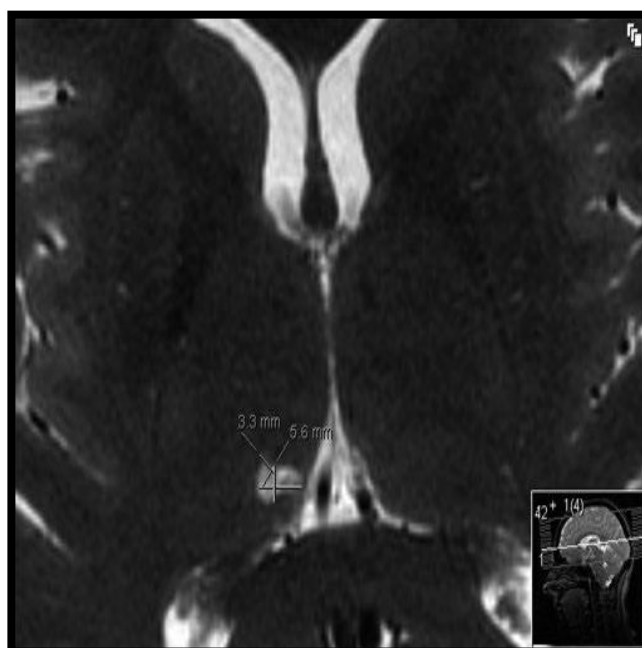


Figura 24 - Imagem axial T2, 3 meses follow up, corresponde a outra intervenção (58)

Apesar das imagens anteriores pertencerem a uma outra intervenção, são bem representativas do tipo de lesão que se obtém e dos estudos pós intervenção que se realizam. A figura 18 demonstra a lesão logo após a intervenção, que se traduz hiperintensa com o seu centro hipointenso e com um edema nos tecidos adjacentes traduzindo-se igualmente com hiperintensidade. A figura 19 demonstra a abertura da barreira hematoencefálica com o realce de contraste na periferia em T1. Isto porque os tecidos adjacentes não sofreram um aumento da temperatura suficiente para causar necrose mas o aumento registado foi suficiente para potenciar a abertura desta barreira. A figura 20 é uma imagem de tensor de difusão e demonstra o edema citotóxico. Estas 3 imagens foram adquiridas logo após a intervenção. A figura 21 demonstra uma imagem T2, 48 horas após a intervenção e é possível ver que o edema vasogénico tem maior expressão nesta ponderação. A figura 22 é uma imagem T1 pós contraste, 48 horas após a intervenção e é possível ver a ausência de realce em forma de anel, indicando que a barreira hematoencefálica já não se encontra aberta. A figura 23 é uma imagem do tensor de difusão, 48 horas após a intervenção e continua a traduzir o edema citotóxico. A figura 24 é uma imagem T2, 3 meses após a intervenção e que demonstra a ausência do edema vasogénico assim como o “encolhimento” da lesão.

CAPÍTULO 6 – DISCUSSÃO

É inquestionável o potencial da técnica assim como são inquestionáveis os surpreendentes resultados que se têm obtido. Contudo ainda existe falta de um fio condutor para cada uma das intervenções, um protocolo para cada aplicação. Os estudos com seres humanos por *tcMRgFUS* são muito recentes. No departamento onde fui recebido, o primeiro humano a ser intervencionado foi no ano de 2008, depois de vários anos a realizar testes e a tentar achar padrões para as intervenções, em fantomas, animais e cadáveres. Desde então, apenas poucas dezenas de doentes foram ainda intervencionados. Testes deste tipo têm lugar em alguns sítios pelo mundo. Alguns estudam o fenómeno de cavitação em particular, investigando vários tipos de microbolhas e as diferentes reações das mesmas à exposição a ultrassons de alta e baixa intensidade. Outros estudam aplicações em patologias do foro neurológico, como é o caso do centro onde fui recebido. Existem outros que se dedicam ao estudo de aplicações a patologias de corpo, através da *MRgFUS*, próstata, mama, fígado, pâncreas, etc.. Se por um lado as aplicações em neurologia poderão ver a sua standardização na prática clínica facilitada pela carência de alternativas nas diferentes patologias, por outro lado existe uma maior dificuldade em realizar estudos nesta área que por exemplo em corpo. Apesar de ser minimamente invasiva e de não expor o doente a outras situações tais como infecções hospitalares, por exemplo, comuns em cirurgias, continua a representar uma cirurgia ao encéfalo e, portanto, a acarretar todas as preocupações inerentes a uma cirurgia deste tipo.

No contexto deste trabalho teria sido interessante um aprofundar de todas as aplicações da técnica, ou seja, ter assistido a pelo menos uma intervenção de cada uma das aplicações. No início da realização deste trabalho de mestrado contactei vários responsáveis por trabalhos de investigação na área. Dos vários médicos e clínicas contactadas, apenas o Dr. *Martin-Fiori*, médico neuroradiologista do *Kinderspital Zurich*, respondeu ao contacto. No departamento onde fui recebido, atualmente, só se faz intervenção por *tcMRgFUS* em dor neuropática e tremor essencial/doença de

Parkinson. A ressonância magnética onde se realiza o procedimento é destinada a investigação e tem um dia reservado para cada projeto de investigação a ser desenvolvido. Por esta razão apenas se tem intervencionado um doente por semana e não foi possível para mim permanecer mais que 5 dias em Zurique. Assim sendo, apesar de abordar várias aplicações por *tcMRgFUS* apenas assisti e descrevi uma intervenção em dor neuropática. Apesar de nas restantes aplicações o procedimento não ser muito diferente do descrito, alguns aspectos mudam radicalmente, como na intervenção em tumores encefálicos por exemplo, onde o número de irradiações têm de ser muito maior, uma vez que tem que se cobrir toda a área tumoral. Uma outra questão nesta aplicação é a abordagem a utilizar, a conjugação de irradiações, LIFU com microbolhas para potenciar a abertura da barreira hematoencefálica e uma resposta imunitária mais efetiva e HIFU para coagulação dos tecidos tumorais. Não existe um protocolo, como já disse anteriormente, principalmente na intervenção em tumores.

Cerca de um mês após a minha ida ao *kinderspital Zurich*, foi realizada a primeira intervenção por *tcMRgFUS* a um glioblastoma num ser humano. A intervenção foi realizada por uma equipa liderada pelo Dr. *Martin-Fiori* juntamente com o Dr. *Javier Fandino*, neurocirurgião, no hospital onde fui recebido. Teria sido muito interessante ter assistido a esta primeira intervenção. Apesar desta ter sido, na prática, a primeira intervenção por esta técnica a um tumor encefálico, já se tinha exposto anteriormente tumores encefálicos a ultrassons. Um estudo em particular, realizado em 1985 por *Robert F. Heimbürger*, estudou retrospectivamente durante 13 anos, 20 doentes que foram sujeitos à exposição a ultrassons. A exposição variava entre baixa, média e alta intensidade, para se alcançar coagulação dos tecidos e aumentar a sensibilidade a outras terapias como por exemplo a quimioterapia. Esta irradiação por ultrassons era bastante rudimentar, não havendo na altura qualquer tecnologia de imagem à exceção dos ultrassons que possibilitasse guiar a irradiação, estes apenas eram focados mecanicamente pela posição dos transdutores(48).

TABLE 1

No	Date	Age	Sex	Tumor		Mode	Ultrasound		Survival in Wks after			
				Type	Site		Sessions	Total Lesions or applications	1st Symp	1st Surg	2nd Surg	Coma +
1	5-03-69	55	M	Glbm	R't Temp	High Int	2	34 HI	53	49	31	6
2	10-06-69	55	M	CA Lung	R't Front	HI	2	10 HI	17	7	-	2
3	4-28-70	29	M	Glbm	L't Temp	HI, MI LI	2	6 HI, 120 LI	708	604	568	1
4	5-22-73	28	F	CA Breast	R't Pariet	HI	2	25 HI	19	15	-	3
5	1-09-74	29	M	Glbm	R't Front	HI & LI	3	145 HI	98	91	51	5
6	1-07-74	39	M	Glioma	Brain Stem	MI	8	0.5 w/cm ² bid 2 Wks	162	17	14	2
7	4-16-74	59	F	Malign Oligo	L't Front	LI	50	50 LI	717	109	-	6
8	5-17-74	49	M	Glbm	R't Pariet	HI & LI	9 HI LI 160	870 HI, 160 LI	120	109	45	3
9	7-05-74	44	F	Glbm	B1-Front	HI & LI	3	143 HI, 36 LI	59	51	16	5
10	9-12-74	45	F	Glbm	R't Front	HI	5	827 HI	386	364	48	4
11	12-03-74	42	M	Glioma	Pons	HI	6	90 HI	260	26	-	3
12	12-13-74	3	M	Ependym	R't Front	HI	5	464 HI	-	138	68	3
13	1-14-75	47	M	Glioma Fibrous	Spinal T2-3	HI	4	20 HI	418	406	-	still alive and active
14	2-24-75	12	M	Xanthoma	R't Temp	HI	2	400 HI	-	29	10	2
15	3-17-75	8	M	Glioma	Pons	HI	4	300 HI	52	12	-	18
16	8-22-76	38	M	Glbm	R't Temp	MI	6	50 MI	208	76	-	4
17	2-13-78	69	F	Recurrent Acoustic	L't CPA	MI	1	6 MI	108	82	52	7
18	6-06-78	34	F	Glbm	L't Pariet	HI & LI	MI 1 LI const	MI 7, LI many	312	304	148	6
19	5-03-82	38	M	Glbm	R't Temp	LI & Chemo	36	288 LI	78	72	60	still alive and active
20	10-06-82	62	M	Glbm	L't Temp	LI & Chemo	24	192 LI	65	60	48	still alive and active

Glbm: Glioblastoma Multiforme. HI: High-intensity focused ultrasound. LI: Low-intensity ultrasound. MI: Low frequency mid-intensity ultrasound.

Tabela 4 – Tabela de resultados do estudo de Heimburger (48)

Segundo o Dr. *Martin-Fiori* a aplicação da *tcMRgFUS* deverá mesmo passar pela irradiação com alta e baixa intensidade. A alta intensidade com vista à coagulação e à ativação de uma resposta imunitária. A baixa intensidade para se causar a abertura da barreira hematoencefálica e potenciar a ação dos quimioterapêuticos, baixando-se assim a dose necessária e aumentando a sensibilidade à radioterapia. O despoletar da resposta imunitária é importante e só é possível através da *tcMRgFUS*, uma vez que a morte celular por radioterapia é devido a apoptose e, portanto, é uma morte natural, não causando assim uma resposta imunitária.

Todos os doentes intervencionados neste estudo estavam a entrar ou já se encontravam em fase terminal. As sessões duravam mais que um dia, eram realizadas irradiações duas vezes ao dia, por 3 dias seguidos, fazendo-se depois a medicação para a quimioterapia. Foram treinados enfermeiros e familiares para que a intervenção fosse seguida com rigor.

Devido aos fraquíssimos recursos existentes na altura existiram alguns problemas, entre eles a potenciação do crescimento do tumor devido ao aumento da vascularização tumoral por hipertermia.

Apesar dos resultados menos bons, há um facto importante a salientar, um dos doentes, o doente 3 da tabela 4, sobreviveu 14 anos depois de lhe ser diagnosticado um glioblastoma multiforme. Este doente foi intervencionado com recurso às 3 modalidades de ultrassons o que poderá ser a resposta para uma sobrevivência fora do normal para este tipo de tumor. Não só se alcançou a coagulação tumoral como se potenciou a sensibilidade à quimioterapia, assim como uma resposta imunitária anti-tumor.

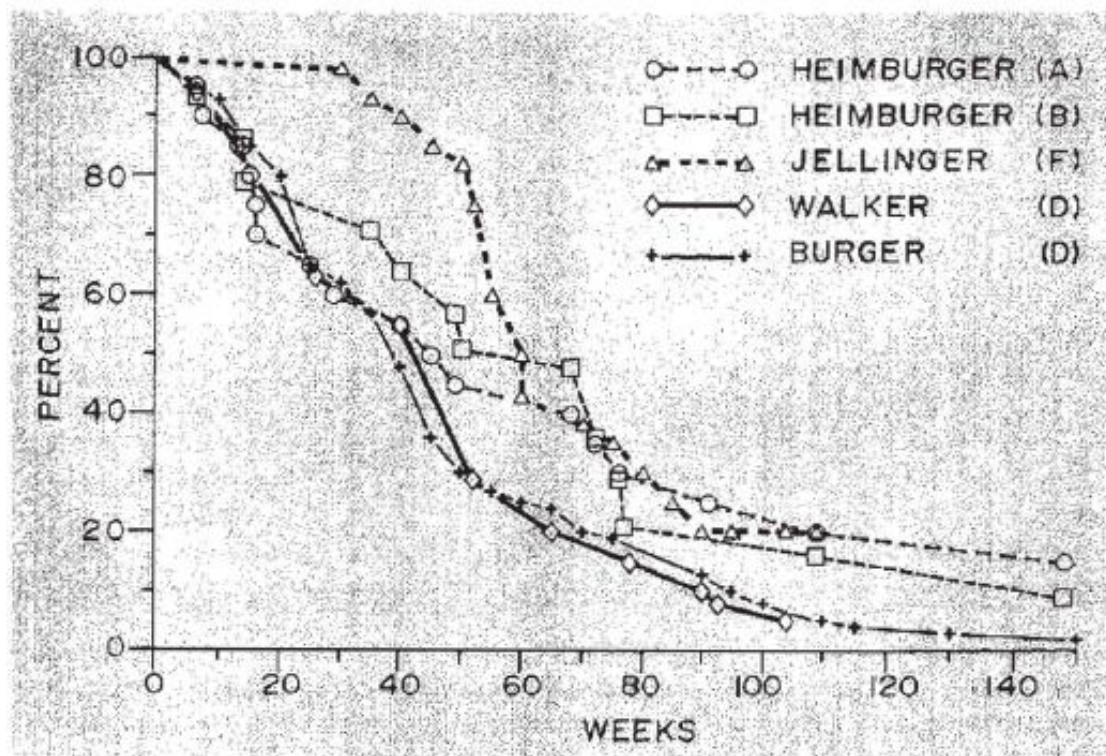


Figura 25 – Gráfico que compara a percentagem de sobrevivência de vários pacientes, de vários estudos, ao longo do tempo. Entre eles o estudo de Heimburger (48)

Como é possível ver no gráfico da figura 25, o estudo de Heimburger foi o que alcançou uma maior longevidade. Apesar de só a partir das 50 semanas haver uma clara distinção no número de doentes que continuam vivos face aos restantes estudos, este foi o único a conseguir que mais que um doente sobrevivesse para além das 140 semanas. Tendo em conta que alguns dos doentes se submeteram à técnica anos após o diagnóstico e que

todos eles se encontravam em fase terminal, os resultados são de facto muito positivos. Mais ainda quando a intervenção foi realizada sem grandes recursos, uma vez que a técnica de focagem era fraca e não existia forma de se guiarem os ultrassons.

A utilização da *tcMRgFUS* em tumores encefálicos no geral poderá não ser muito efetiva diretamente, uma vez que há tumores encefálicos como alguns gliomas que são difusos, não havendo assim uma barreira bem definida e complicando a irradiação da área tumoral. Contudo, este problema poderá ser contornado com a potenciação da quimioterapia e a sensibilização à radioterapia.

Segundo o Dr. *Martin-Fiori* os resultados do estudo de Heimburger espelham bem as capacidades da *tcMRgFUS* tendo ainda em conta as condições em que todo o estudo foi realizado, há cerca de 40 anos atrás.

Outra aplicação com grande potencial é a neuromodulação por *tcMRgFUS*. A sua aplicação em patologias do foro neurológico como o tremor essencial ou a dor neuropática ainda tem de ser comprovada. É necessário perceber se os efeitos biológicos por trás da neuromodulação têm a mesma capacidade da estimulação cerebral profunda, se uma intervenção consegue causar o mesmo efeito que a implantação de um dispositivo. A sua utilização tem sido sobretudo na definição dos alvos a irradiar e nessa área tem sido de extrema importância. Contudo é ainda muito recente, uma vez que se começou a perceber a capacidade dos ultrassons para efeitos de neuromodulação nos primeiros estudos de *tcMRgFUS*, o que é relativamente recente.

Outra área onde a neuromodulação por *tcMRgFUS* poderá ser útil é no mapeamento neuronal. Tem havido nos últimos anos um crescente interesse pelo conhecimento estrutural/funcional do cérebro humano. Há inclusive projetos de milhões de dólares, financiados por governos, como é o caso do “*Brain-Mapping Project*”, que visa mapear o cérebro humano com o intuito de obter respostas para várias questões da atualidade, entre elas a Doença de Alzheimer. Neste sentido, seria muito interessante a conjugação da neuromodulação com *fMRI*. Se houvesse maneira de, por ressonância magnética, quantificar os potenciais de ação provocados pelos ultrassons,

seria possível provocar uma sinapse e de seguida perceber o seu trajeto, juntando a informação estrutural com a funcional. Tanto o efeito *BOLD – Blood Oxygen Level Dependent* – usado em *fMRI* como a tractografia funcionam com princípios físicos diferentes, e portanto a conjugação da neuromodulação com qualquer outra técnica para a quantificação dos potenciais de ação é à partida muito difícil.

Segundo o Dr. *Martin-Fiori* a neuromodulação pode realmente vir a ser muito útil no mapeamento neuronal, como já o é na definição dos alvos de irradiação. Neste ponto é de facto uma mais valia uma vez que o alvo para uma pessoa com tremor essencial não é obrigatoriamente o mesmo para outra com a mesma patologia. Uma outra área onde a neuromodulação poderia ser igualmente importante é no mapeamento das áreas eloquentes do cérebro, na preparação de uma cirurgia ao mesmo. Seria fantástico se fosse possível de o realizar sem se recorrer à craniotomia.

Contudo a neuromodulação não é possível de se realizar com *fMRI* nem o será num futuro tão próximo. Mesmo a realização de *fMRI* durante a intervenção mas em momentos diferentes da irradiação é muito difícil devido à água existente em volta da cabeça do doente e à ausência de uma bobine de crânio.

As irradiações iniciais por *LIFU* não só ajudam a definir o alvo como ajudam a monitorizar o doente. Uma vez que não é possível realizar um electroencefalograma – EEG – durante a intervenção, os efeitos de neuromodulação iniciais e o acompanhamento constante entre irradiações ajudam a perceber se existe algum problema com o doente.

As patologias nas quais se está atualmente a realizar intervenções no *Kinderspital Zurich* são dor neuropática e tremor essencial/Doença de Parkinson. Grande parte dos artigos realizados pelo Dr. *Martin-Fiori* são sobre intervenções nestas duas patologias. A intervenção não difere muito entre as duas patologias contudo os procedimentos pré e pós intervenção são diferentes. A avaliação dos resultados também é diferente. Os doentes que sofrem de tremor essencial/Doença de Parkinson são muito mais fáceis de avaliar, assim como os resultados obtidos. O principal problema na avaliação dos resultados em dor neuropática está no facto da dor sentida por

cada pessoa não ser algo concreto. De todas as intervenções realizadas apenas numa se registou efeitos adversos.

Segundo o Dr. *Martin-Fiori* os danos foram unicamente causados pelo fenómeno de cavitação e não por erro na definição do alvo ou do equipamento.

Este erro resultou uma hemorragia cerebral e o doente em causa manifestou, entre outras lesões, disartria. O doente acabou por recuperar necessitando de fisioterapia para tal.

O fenómeno de cavitação é uma das consequências dos efeitos biológicos dos ultrassons, sendo em alguns casos desejável. Contudo pode provocar lesões muito graves quando acontece de forma não intencional, mesmo havendo um meio para monitorizar este efeito.

Segundo o Dr. *Martin-Fiori* a cavitação pode ocorrer não só dentro das estruturas vasculares mas em qualquer estrutura onde se irradie com ultrassons de alta intensidade. Quando aumentamos a temperatura ao ponto de causarmos coagulação, vai haver evaporação da água dos tecidos coagulados e vão ser criadas cavidades gasosas. Estas cavidades gasosas podem causar cavitação. Irradiações com frequências mais baixas, conseguem mais facilmente passar a calote craniana, são mais fáceis de controlar mas o risco de se provocar o efeito de cavitação é maior.

Tanto a intervenção em tremor essencial/Doença de Parkinson como em dor neuropática consistem na realização de uma talamotomia. Contudo, esta tanto pode ser realizada unilateralmente como bilateralmente. Nos estudos realizados pelo Dr. *Martin-Fiori* alguns doentes foram intervencionados unilateralmente enquanto que outros bilateralmente.

Segundo o Dr. *Martin-Fiori* pela experiência que têm tido a talamotomia é mais eficaz quando realizada bilateralmente. Contudo, em certos casos, realiza-se unilateralmente. A doente de dia 4 de fevereiro foi intervencionada unilateralmente pois era a segunda vez que era intervencionada e na primeira intervenção tinha-se realizado bilateralmente. Noutros casos, alguns doentes quando chegam à *tcMRgFUS* já passaram por outras técnicas e já têm lesões bilaterais, pelo que se irradia apenas um dos tálamos.

Uma das questões principais na realização da intervenção em dor neuropática é a definição do alvo para a *CLT*. Apesar do alvo poder ser ajustado através dos efeitos de neuromodulação, existe um procedimento para achar a sua localização.

Segundo o Dr. *Martin-Fiori* o alvo é definido através de pontos de referencia, tais como a comissura anterior e posterior, os limites internos dos ventrículos laterais, percebendo-se também do tamanho do próprio tálamo, etc.. Sabendo-se as distâncias entre os pontos de referência consegue-se determinar o alvo a irradiar.

Nos resultados obtidos num dos estudos realizados pelo Dr. *Martin-Fiori* em dor neuropática, a média de redução de dor baixou no *follow up* de 71% para 51%. Apesar de não se ter verificado uma reativação dos mecanismos da dor neuropática, esta diminuição na percentagem pode-se dever à reorganização das ligações córtico-talâmicas.

Segundo o Dr. *Martin-Fiori* esta percentagem pode ser algo falaciosa uma vez que os doentes tendem a esquecer o quão mal estiveram, o grau que dor que sofriam e, portanto, a avaliação dos resultados se torna tão difícil. Muitas vezes são os próprios familiares que, enquanto os doentes dizem que a redução da dor não foi significativa, se apercebem da real redução da dor. Estes doentes poderiam voltar a ser intervencionados. Contudo é necessário ganhar mais experiência primeiro, perceber quando esta nova intervenção deve ser feita e em que casos se justifica.

Nos estudos do Dr. *Martin-Fiori* houve alguns doentes que foram excluídos dos estudos. Num dos casos, a intervenção foi interrompida e apenas se atingiu-se os 42º, depois disto o doente foi excluído do estudo. Noutros dois doentes as lesões provocadas foram muito pequenas e estes acabaram por ser excluídos também.

Segundo o Dr. *Martin-Fiori* no primeiro doente apenas se atingiu os 42ºC por problemas técnicos não foi possível ir além desta temperatura por muito que se irradiasse. Este foi o primeiro doente a ser intervencionado e devido à incapacidade de se atingir a temperatura pretendida o exame foi interrompido. Por outras questões de saúde o doente não voltou e foi excluído do estudo. Nos outros dois doentes as lesões provocadas foram muito pequenas. Havia a possibilidade de voltarem a realizar a intervenção

contudo um deles era de idade avançada, morreu pouco depois da intervenção. O segundo recusou-se a ser intervencionado novamente porque segundo o próprio a primeira intervenção não surtiu o efeito desejável. Por estas razões foram excluídos do estudo.

Um dos critérios de inclusão de doentes na amostra num dos estudos do Dr. *Martin-Fiori* foi todas as alternativas disponíveis terem falhado. O facto é que os resultados que estão a ser obtidos são muito positivos em doentes em que todas as outras terapias falharam. Seria interessante ver se haveria diferenças nesta média de redução de dor sem a utilização deste critério.

Segundo o Dr. *Martin-Fiori* os doentes com dor neuropática que estão a ser intervencionados são crónicos. Outro critério de inclusão é ter dor neuropática há pelo menos 2 anos mas há doentes que já a têm há 20 anos e já tentaram de tudo. Por esta razão se se conseguir baixar um valor de dor de 80% para 60% os médicos já ficam satisfeitos e, apesar da dificuldade de avaliar esta redução, os doentes acabam por ficar felizes com os resultados. A questão agora é que tem que se perceber estes resultados a longo prazo, uma vez que os primeiros doentes intervencionados foram há apenas 5 anos.

Uma das aplicações que também é muito promissora apesar de ainda não ter sido testada em humanos é a intervenção em AVC's. Não só em AVC's isquémicos pela irradiação e conseqüente liquefacção do coágulo mas também em AVC's hemorrágicos. Alguns estudos demonstraram que nos dias após a exposição por ultrassons, há uma proliferação endotelial vascular. A grande dificuldade que esta aplicação poderá enfrentar é a realização de intervenções experimentais em seres humanos. Um AVC representa uma emergência, ao contrário de patologias como dor neuropática, tremor essencial/Doença de Parkinson, tumores, etc.. O uso dos ultrassons poderá ajudar bastante na destruição de um coágulo, quando conjugado com terapia trombolítica. Poderá também servir para estancar hemorragias, podendo na teoria ser também utilizado em AVC's hemorrágicos.

Segundo o Dr. *Martin-Fiori* a *tcMRgFUS* poderá ser utilizada para diagnóstico e intervenção dentro da janela terapêutica, em AVC's isquémicos. Contudo é incerta a data para o início da fase de testes clínicos, poderá levar

meses ou anos. Os ultrassons tanto têm a capacidade de dissolver um coágulo como de criar um, podendo desta maneira ser utilizar-se esta aplicação em malformações arterio-venosas e AVC's hemorrágicos.

De facto, não são só as questões clínicas que carecem de resposta. Também na área técnica há diferentes abordagens possíveis. Diferentes transdutores possibilitam diferentes formas de se atingir o pretendido numa intervenção. Os transdutores utilizados atualmente são de 0.65 MHz, contudo já se fala de transdutores de menor frequência, de 0.22 MHz. Estes poderão ser mais próprios para determinadas aplicações.

Segundo o Dr. *Martin-Fiori* o ideal para neurocirurgia é o transdutor de 0.65 MHz, uma vez que alcança pontos focais mais pequenos. Contudo em tumores, onde se tem uma área para coagular maior, são pretendidos pontos focais maiores e nesse sentido o transdutor de 0.22 MHz poderá ser uma boa alternativa.

Infelizmente existe sempre o revés da medalha e se transdutores de mais baixa frequência têm vantagem, têm também desvantagens. Tal como em imagem por ultrassons, feixes de mais baixa frequência atingem maiores profundidades, dão portanto uma imagem mais profunda enquanto que feixes de maior frequência nos mostram com mais detalhe, imagem mais superficial. Esta diferença também se verifica na *tcMRgFUS*. Ou seja, transdutores de mais baixa frequência não só permitem pontos focais maiores como também mais profundos, contudo acarretam outras consequências também.

Segundo o Dr. *Martin-Fiori* as ondas de mais baixa frequência atravessam mais facilmente a calote craniana, com menor atenuação dos ultrassons, conseguindo uma maior transferência de energia para o tecido cerebral no ponto focal. No sistema utilizado atualmente cerca de 80% da energia que se transmite fica retida na calote craniana. Ou seja, o transdutor de 0.65 MHz é pouco eficiente. Já o transdutor de 0.22 MHz, devido à menor frequência consegue ser mais eficiente. Não só é mais eficiente como é muito mais fácil de “guiar”. Contudo tem um grande senão, acarreta um maior risco de cavitação, exatamente porque vamos passar mais energia para o alvo.

O tamanho do ponto irradiado nunca vai corresponder a uma lesão do mesmo tamanho. A lesão que tem origem numa irradiação por ultrassons vai

ser sempre mais pequena. Ao longo dos dias há um “encolhimento” da lesão, as vezes até para metade do tamanho do alvo irradiado.

Segundo o Dr. *Martin-Fiori* uma lesão conjunta de 6 mm, correspondente ao maior diâmetro, provocada por várias irradiações, pode mais tarde encolher até aos 3 mm. Por esta razão, usualmente induz-se uma lesão primária maior que o pretendido, através de 2 ou 3 lesões em conjunto. Isto porque se a lesão gerada for muito pequena o efeito clínico será consequentemente pouco expressivo. Já houve doentes que ficaram com lesões muito pequenas e o efeito não foi o desejado.

Não só o tamanho da lesão é importante mas também a temperatura atingida, o que garante a coagulação e consequente necrose. Nas últimas irradiações, por 2 ou 3 vezes pensou-se que essa irradiação seria a final. Mais tarde em conversa com o físico que operou a RM, ele contava-me que eles têm uma piada, dando nome às últimas irradiações, de “*final sonication*”, “*real final sonication*”, “*second real final sonication*”. Isto acontece pois tem de se ter a certeza que se atingiu necrose, contudo tem que se ter algum cuidado no aumento dos parâmetros. Não convém aumentar os parâmetros de forma significativa para se alcançar necrose de forma rápida, uma vez que dessa forma se potencia o fenómeno de cavitação. O que se faz é de forma lenta e progressiva, aumentar os parâmetros até se atingir a temperatura necessária para causar necrose e irradiar a zona mais que uma vez a esta temperatura.

Segundo o Dr. *Martin-Fiori* os diferentes limites de temperatura para os diferentes tecidos são conhecidos pela experiência que têm ganho mas também se conhece a dose térmica necessária para se alcançar necrose através de um software que calcula a mesma para um morfotipo de encéfalo normal.

O facto desta ser uma técnica não invasiva, sem recurso a radiação ionizante, não necessitar de hospitalização e até prova em contrário, sem efeitos adversos significativos, torna-a uma possível concorrente a muitas outras técnicas. Como já se referiu, não será uma técnica para substituir a quimioterapia nem a radioterapia mas sim para potenciar os efeitos das mesmas, utilizando-se em conjunto. Contudo, existem outras técnicas, como

a estimulação cerebral profunda, que são muito invasivas, acarretam elevados custos e alguns riscos. Nestes casos a *tcMRgFUS* poderá ser uma alternativa.

Segundo o Dr. *Martin-Fiori* a estimulação cerebral profunda é uma técnica bem estabelecida. Apesar de ser muito invasiva, muitos doentes no mundo inteiro já beneficiaram com esta intervenção, enquanto que a *tcMRgFUS* ainda tem muito para provar. Poderá no futuro ser uma alternativa para doentes que não estejam indicados para a estimulação cerebral profunda. Em termos de custos uma intervenção de *tcMRgFUS* custa cerca de 35 000 francos suíços (cerca de 28 000 €), muito menos que a realização de uma cirurgia para a colocação de electrodos, como na estimulação cerebral profunda, 100 000 francos suíços (cerca de 81 000 €). Em doenças neurodegenerativas nas quais a terapêutica passe pela administração de fármacos, a *tcMRgFUS* poderá ser uma alternativa não pela neuromodulação mas pela abertura da barreira hematoencefálica, potenciando assim o efeito dos fármacos.

A evolução que a RM tem registado nos últimos anos possibilitou um meio para guiar e controlar os efeitos dos ultrassons. Permitiu a aplicação dos ultrassons em várias zonas anatómicas. No encéfalo esta aplicação não é assim tão linear, enquanto que em miomas uterinos o transdutor é mais básico e o mecanismo de “condução” do transdutor é um processo mecânico, no encéfalo necessitou-se de construir um transdutor e software próprio. No futuro, a tecnologia poderá permitir maior controlo sobre os efeitos biológicos dos ultrassons, conjugação de técnicas de RM como a *fMRI* com os efeitos de neuromodulação dos ultrassons, etc..

Segundo o Dr. *Martin-Fiori* o mais importante neste momento não é a evolução tecnológica. O mais importante agora é dar tempo à técnica, fazerem-se estudos, ganhar-se experiência. Neste momento, nos encontros europeus e nas conferências, nos simpósios, quando se fala da *tcMRgFUS*, fala-se essencialmente dos alvos. Quais os melhores alvos para cada patologia, os que proporcionam os melhores resultados com os menores efeitos secundários possível. É necessário perceber bem a relação entre os parâmetros e as suas consequências na lesão causada, nos efeitos

causados. A localização e tamanho das lesões causadas, a temperatura atingida, há vários parâmetros que podem variar e está-se a tentar estabelecer uma relação entre eles. Neste momento tem-se tentado perceber, em dor neuropática, a relação do alívio da dor com o tamanho da lesão causada e temperatura atingida. Uma lesão grande implica efeitos secundários expressivos, uma lesão pequena gera poucos resultados, ou seja, tem que se estudar como se pode moldar a lesão e qual o tamanho ideal. Por esta razão há vários parâmetros que podem ser ajustados e mais que tecnologia, esta agora é a prioridade.

Apesar de já se realizar há alguns anos a *tcMRgFUS* em seres humanos no *kinderspital Zurich*, não foram realizadas muitas intervenções, cerca de 20. Foi visível que o procedimento não está ainda rotinado, não está bem padronizado. Esta pode ser a razão pela qual a intervenção dura várias horas e também por alguns dos problemas encontrados, como já foi referido. Ainda assim estes resultados iniciais são muito positivos, reforçando o quão promissora é esta técnica.

O Dr. *Martin-Fiori* realiza o procedimento há 8 anos, em seres vivos há 6 anos. Por problemas burocráticos houve uma pausa nas intervenções em 2010 e estas foram retomadas por volta de 2012. Relativamente aos resultados, o Dr. *Martin-Fiori* está muito satisfeito com os resultados que tem obtido, considera-os muito positivos e considera que esta é uma técnica de facto muito promissora.

Quando se compara esta técnica com as atuais terapias disponíveis nas diferentes patologias tem de se ter em conta alguns pontos. No caso da aplicação em tumores, a *tcMRgFUS* permite que doses muito mais baixas de quimioterapêuticos tenham um efeito maior que as doses utilizadas hoje em dia. Assim como na radioterapia, ao sensibilizar as células tumorais, potencia o efeito da mesma. Desta maneira para além de não se expor o doente a tantas sessões de radioterapia e quimioterapia, as doses tóxicas dos quimioterapêuticos serão evitadas e a exposição à radiação ionizante será minimizada. Também os custos serão muito menores, poupando-se em fármacos, material, recursos humanos, tempo, etc..

Na aplicação em tumores há questões que terão de ser estudadas ainda, como por exemplo a resposta imunitária anti-tumoral. Isto porque a resposta imunitária gerada pela irradiação pulsada de baixa intensidade é diferente da irradiação contínua de alta intensidade. Apesar de aumentos ligeiros da temperatura provocarem apoptose das células tumorais e a apoptose não potenciar uma resposta imunitária anti-tumoral, há a produção de hsp60, que por sua vez induz a apoptose celular tumoral. Desta forma, a resposta imunitária anti-tumoral por irradiação pulsada a baixa intensidade poderá ser tão ou mais efectiva que a de irradiação contínua a alta intensidade.

A grande desvantagem desta técnica é a dificuldade que muitos doentes vão ter em realiza-la. Se existem pessoas com claustrofobia que só de se imaginarem posicionadas dentro da bore rejeitam logo a realização do exame, pior será com a cabeça fixa e dentro de uma “caixa”. A necessidade de se controlar o estado do doente entre irradiações requer que este se encontre consciente, impossibilitando qualquer tipo de sedação que não seja leve. Também em pediatria a aplicação desta técnica será um verdadeiro desafio. Por experiência própria, a simples realização de um exame de tomografia computadorizada nem sempre é fácil em contexto pediátrico. Podemos então imaginar que a intervenção por *tcMRgFUS* em pediatria poderá ser, de facto, muito difícil.

CAPÍTULO 7 – CONCLUSÃO

Há alguns anos que sigo com muita expectativa estudos de investigação sobre esta técnica. Ainda antes de iniciar o mestrado no ramo de imagem por RM, já tencionava fazer a minha tese de mestrado sobre este tema. Felizmente concretizou-se a oportunidade de ir à Suíça presenciar a realização de uma intervenção e falar com quem a realiza. Foi de facto uma experiência espetacular. O sentimento que se vive lá é o de se presenciar o futuro, algo que há poucos anos era impensável. A ideia de se chegar a qualquer parte do corpo, destruir tecidos e potenciando-se efeitos biológicos favoráveis à intervenção, melhorando o prognóstico e diminuindo efeitos adversos de outras técnicas sem se recorrer a um único corte, é quase uma utopia.

É ainda muito cedo para fazer especulações mas é um facto que esta técnica é muito promissora. Há aplicações fora da área da neurologia já em prática clínica, como é o caso dos miomas uterinos, adenomiose e metástases ósseas. No caso das metástases ósseas a aprovação da aplicação foi há pouco tempo, no ano de 2012. Em neurologia, devido aos vários factores já descritos, a data da sua possível implementação na prática clínica continua incerta. Tratando-se da área anatómica em causa percebemos da delicadeza inerente aos estudos e à pouca receptividade dos possíveis doentes. Poderá levar anos, mas este tempo é de facto necessário. Durante a intervenção pude reparar na vagareza com que cada tarefa era levada a cabo. A verdade é que não se trata de vagareza mas sim cuidado e precaução. É normal que a intervenção demore tanto tempo, exatamente por esta razão. No futuro e com as tarefas padronizadas e bem estabelecidas, poderá realizar-se as mesmas com confiança e maior rapidez. O custo poderá também ser menor e com o aumentar dos doentes intervencionados, a aceitação desta técnica não tardará.

É tentador pensar que a *tcMRgFUS* vem para substituir todas as técnicas atuais, a cirurgia, quimioterapia, radioterapia, estimulação cerebral profunda, etc., contudo esta será mais uma técnica a juntar-se ao leque de técnicas disponíveis.

CAPÍTULO 8 – BIBLIOGRAFIA

1. Jolesz F a. MRI-guided focused ultrasound surgery. *Annu Rev Med* [Internet]. 2009 Jan [cited 2013 Aug 1];60:417–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19630579>
2. Ernst M. MRgFUS for functional brain disorders neuropathic pain, Ernest Martin on Vimeo. MRgFUS 1st Symposium; 2010.
3. Fibroids U. From the RSNA Refresher Courses Image-guided Thermal Therapy of. 2007;1819–27.
4. Yoo S-S, Bystritsky A, Lee J-H, Zhang Y, Fischer K, Min B-K, et al. Focused ultrasound modulates region-specific brain activity. *Neuroimage* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Jun 1 [cited 2013 Aug 5];56(3):1267–75. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3342684&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Napoli A, Anzidei M, Ciolina F, Marotta E, Cavallo Marincola B, Brachetti G, et al. MR-Guided High-Intensity Focused Ultrasound: Current Status of an Emerging Technology. *Cardiovasc Intervent Radiol* [Internet]. 2013 Mar 9 [cited 2013 Aug 7]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474917>
6. Insightec Ltd. Insightec [Internet]. 2013. Available from: us.insightec.com
7. Luc Dupont Jasmin, MD P. MedlinePlus [Internet]. Brain Components. 2012 [cited 2013 Sep 3]. Available from: www.medlineplus.gov
8. Philippa A. Tyler, MRCS, FRCR, Elizabeth A. Dick, MRCP, FRCR, M.D. WMG. MR-guided ultrasound ablation gains ground. *Diagnosticimaging*. 2010;
9. Colen RR, Jolesz F a. Future potential of MRI-guided focused ultrasound brain surgery. *Neuroimaging Clin N Am* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Aug [cited 2013 Aug 12];20(3):355–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20708551>
10. Zucconi F, Colombo PE, Pasetto S, Lascialfari A, Ticca C, Torresin A. Analysis and reduction of thermal dose errors in MRgFUS treatment. *Phys Med* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Jun 5 [cited 2013 Aug 12];1–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23746616>
11. Inc. H. HeartVista [Internet]. Available from: <http://www.heartvista.com/jobs.html>

12. Andrew B. Holbrook, Juan M. Santos, Elena Kaye, Viola Rieke and KBP. NIH Public Access. *Magn Reson Med*. 2011;63(2):365–73.
13. Chen L. The Role of MRI-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MRgFUS) in Cancer Therapy.
14. Zadicario E. 10 minutes about Focused Ultrasound Neurosurgery. 2013.
15. Lement GTC, Ynynen KUH. Correlation of Ultrasound Phase With Physical Skull Properties. 2002;28(5):617–24.
16. Christopher W Connor GTC and KH. A unified model for the speed of sound in cranial bone based on genetic algorithm optimization. 2002; Available from: <http://iopscience.iop.org/0031-9155/47/22/302/>
17. Mcdannold N, Park E, Mei C. Evaluation of three-dimensional temperature distributions produced by a low-frequency transcranial focused ultrasound system within ex vivo human skulls. 2011;
18. Mrgfus T, Law US. Transcranial Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery : Current Applications and Progress for Non-Invasive Neurosurgery. 1(1).
19. FUS Foundation. Focused Ultrasound Foundation [Internet]. 2013. Available from: <http://www.fusfoundation.org>
20. Elias DJ. Focused Ultrasound Surgery for Brain Tumors. USA; 2013.
21. Li T, Liu Z. Ablation of benign prostatic hyperplasia using microbubble-mediated ultrasound cavitation. *Med Hypotheses* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Apr [cited 2013 Aug 11];74(4):679–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19945798>
22. Yusof MYM. MRgFUS - Technical Aspects. 2010.
23. Zhou Y. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. 2014;2(1):8–27.
24. Liu H-L, Hsieh H-Y, Lu L-A, Kang C-W, Wu M-F, Lin C-Y. Low-pressure pulsed focused ultrasound with microbubbles promotes an anticancer immunological response. *J Transl Med* [Internet]. 2012 Jan;10:221. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3543346&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
25. Arvanitis CD, Livingstone MS, McDannold N. Combined ultrasound and MR imaging to guide focused ultrasound therapies in the brain. *Phys Med Biol* [Internet]. 2013 Jul 21 [cited 2014 Mar 5];58(14):4749–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23788054>

26. Kruse DE, Mackanos MA, O'Connell-Rodwell CE, Contag CH FK. Short-duration-focused ultrasound stimulation of HSP70 expression. 2009;53(13):3641–60.
27. Cappello F, Di Stefano A, David S, Rappa F, Anzalone R, La Rocca G, et al. Hsp60 and Hsp10 down-regulation predicts bronchial epithelial carcinogenesis in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Cancer* [Internet]. 2006 Nov 15 [cited 2013 Dec 20];107(10):2417–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17048249>
28. Lebret T, Watson RWG, Molinié V, O'Neill A, Gabriel C, Fitzpatrick JM, et al. Heat shock proteins HSP27, HSP60, HSP70, and HSP90: expression in bladder carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2013 Dec 20];98(5):970–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942564>
29. Urushibara M, Kageyama Y, Akashi T, Otsuka Y, Takizawa T, Koike M, et al. HSP60 may predict good pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy in bladder cancer. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Jan;37(1):56–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17095522>
30. Khan S. Review of B cells, CD4+ T cells and CD8+ T cells. 2011.
31. Castellino F, Germain RN. Cooperation between CD4+ and CD8+ T cells: when, where, and how. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2013 Dec 19];24:519–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16551258>
32. Wang S, Samiotaki G, Olumolade O, Feshitan J a, Konofagou EE. Microbubble type and distribution dependence of focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening. *Ultrasound Med Biol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2013 Dec 28];40(1):130–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24239362>
33. Pardridge WM. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRx* [Internet]. 2005 Jan;2(1):3–14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=539316&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
34. Tyler WJ. *Noninvasive Neuromodulation with Ultrasound? A Continuum Mechanics Hypothesis*. SAGE. 2010;
35. Tyler WJ, Tufail Y, Finsterwald M, Tauchmann ML, Olson EJ, Majestic C. Remote excitation of neuronal circuits using low-intensity, low-frequency ultrasound. *PLoS One* [Internet]. 2008 Jan [cited 2014 Feb 24];3(10):e3511. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2568804&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

36. Jeanmonod D, Werner B, Morel A, Michels L, Zadicario E, Schiff G, et al. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain. *Neurosurg Focus* [Internet]. 2012 Jan;32(1):E1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22208894>
37. Infopark P. *A Cirurgia para a doença de Parkinson*. 2000;
38. Scarabino T, Salvolini U. *Atlas of Morphology and Functional Anatomy of the Brain* [Internet]. American Journal Springer; 2003 [cited 2014 Feb 18]. Available from: <http://www.ajnr.org/content/28/7/1421>
39. Pina JAE. *Anatomia Humana da Relação*. LIDEL; 2009.
40. Illustrations NC of M. *Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology*. Comtan; 2002.
41. Society IN. *Neuromodulation* [Internet]. *Neuromodulation: An Emerging Field*. 2014 [cited 2014 Jan 2]. Available from: www.neuromodulation.com
42. Fernanda Fernandes Iorio, Camilla Álvares Di Stasi F dos SB. ELECTROPORATION: A REVIEW. *Rev Fisioter Ser*. 2007;(2):1–10.
43. Felgner PL, Gadek TR, Holm M, Roman R, Chan HW, Wenz M, et al. Lipofection: a highly efficient, lipid-mediated DNA-transfection procedure. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1987 Nov;84(21):7413–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=299306&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
44. Martin E, Werner B. *Focused Ultrasound Surgery of the Brain*. *Curr Radiol Rep* [Internet]. 2013 Mar 27 [cited 2014 Feb 21];1(2):126–35. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40134-013-0013-0>
45. Vykhodtseva N, McDannold N, Hynynen K. Progress and problems in the application of focused ultrasound for blood-brain barrier disruption. *Ultrasonics* [Internet]. 2008 Aug [cited 2014 Feb 13];48(4):279–96. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2569868&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
46. Newton HB. *Handbook of Brain Tumor Chemotherapy*. Academic Press; 2006.
47. Jolesz F. MRI-guided focused ultrasound surgery. *Annu Rev Med* [Internet]. 2009 [cited 2013 Aug 5]; Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.med.60.041707.170303>

48. Heimburger RF. Ultrasound augmentation of central nervous system tumor therapy. *Indiana Med* [Internet]. 1985 Jun;78(6):469–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4020091>
49. APDP. Associação Portuguesa de Doentes de Parkinson [Internet]. 2012. Available from: www.parkinson.pt
50. Souza CFM, Almeida HCP, Batista J, Costa PH, Silveira YSS, Bezerra JCL. A Doença de Parkinson e o Processo de Envelhecimento Motor : Uma Revisão de Literatura. 2011;19(4):718–23.
51. Pinto MDC. Tremor Essencial Visão global da doença. UBI; 2013.
52. Elias WJ, Huss D, Voss T, Loomba J, Khaled M, Zadicario E, et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 15 [cited 2014 Mar 19];369(7):640–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23944301>
53. Horizon N, Centre S. Ultrasound for Parkinson’ s disease, essential tremor and neuropathic pain. 2013;(March).
54. Cassoobhoy A. WebMD. Neuropathic Pain Management. 2013.
55. Bauer R, Martin E, Haegele-Link S, Kaegi G, von Specht M, Werner B. Noninvasive functional neurosurgery using transcranial MR imaging-guided focused ultrasound. *Parkinsonism Relat Disord* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Jan [cited 2014 Mar 20];20 Suppl 1:S197–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262180>
56. resofusalomar. resofusalomar [Internet]. Available from: <http://www.resofusalomar.es/>
57. The Crankshaft’s staff. what-when-how.com. 2014.
58. Werner EM-FB. Functional Neurosurgery with MR-Guided HIFU. Jolesz FA, editor. New York, NY: Springer New York; 2014 [cited 2014 Apr 1];(1). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-7657-3>