

LUCIANA SANCHEZ RAFFIN

**Avaliação das lesões císticas da neurocisticercose
na difusão e espectroscopia de prótons
pela ressonância magnética**

Tese apresentada ao Departamento de Neurologia da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Alberto Bacheschi

Co-orientadora: Profa. Dra. Claudia da Costa Leite

São Paulo

2004

Dedicatória

*Dedico este trabalho, assim como todas as conquistas na minha jornada, a meus pais **Orlando e Neusa**, a meus irmãos **Orlando Jr. e Fernanda** e a meu marido **Cesar**.*

Não tenho palavras ou jeito para agradecimentos efusivos, mas sei que, conhecendo como me conhecem, sabem que no meu (ainda que calado) coração vocês representam toda a força que preciso para seguir em frente, relevando as eventuais dificuldades. O que tenho de mais claro na minha vida é que se todos têm direito a um milagre eu recebi cinco.

Agradecimentos especiais

*Ao **Prof. Dr. Luis Alberto Bacheschi** pela orientação, confiança, apoio e constante estímulo, tornando-se para mim um exemplo de profissional e pessoa.*

*À **Profa. Dra. Cláudia da Costa Leite** pelo apoio, hospitalidade e generosidade em receber-me e incentivar-me a progredir. Sua ajuda e co-orientação foram fundamentais para a realização deste trabalho. Sua dedicação e profissionalismo são admiráveis.*

*À **Maria Concepcion Garcia Otaduy** pelo tempo dispensado (e paciência), ajudando-me a analisar e entender os dados obtidos. Sua capacidade profissional e constante estímulo tornaram este trabalho menos árduo.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri pela oportunidade, ensino e estímulo, além de propiciar minha vinda para São Paulo.

Ao Dr. Luis Portela pelo apoio e orientação no início da minha vida profissional em São Paulo.

Ao Dr. Luis dos Ramos Machado, ao Dr. Antonio José Livramento, ao Dr. José Paulo Nóbrega e à Dra. Christina Funatso Coelho pelo encaminhamento de pacientes e confiança no potencial deste trabalho.

Aos colegas neurocirurgiões, em especial Dr. José Erasmo Dal'Col Lucio, Dr. Guilherme Gregório, Dr. Pedro Augusto Santana, Dr. Ricardo Fontes e Dr. Roger Schmidt Brock, por se preocuparem, mesmo durante uma estressante rotina, em enviar-me pacientes do pronto-socorro.

Aos amigos e colegas Maria Tereza, Maria Olívia, Marcelo Guedes, Marcelo Valente, Leandro Lucatto e Edson Amaro Jr., que com bom humor e agradável companhia transformaram tempos de trabalho em amizade.

Aos biomédicos e funcionários do setor de ressonância magnética do departamento de radiologia, em especial Fabio Wanmeyl, Eduardo R. Arantes, Priscila S. Basso, Wanda Feliciano, Tito Carlos Escobar Moldef, Elizabete Paola Ibarra, Sonia Silva de Souza pela colaboração na aquisição do material.

Às senhoras Angélica e Eliane da biblioteca do INRAD pelo pronto auxílio na busca de referências bibliográficas.

Ao senhor Erli Vieira Soares Jr. pela ajuda em lidar com prazos, compromissos e toda a burocracia.

Aos professores e colaboradores do departamento de radiologia da Universidade Federal de Goiás pelo estímulo ao aprendizado durante meu período de residência médica.

Aos pacientes que se prontificaram em participar deste estudo.

A todos aqueles que de uma forma ou de outra participaram de minha formação e deste trabalho. Tive sorte em contar com pessoas maravilhosas durante esta jornada e se seus nomes não constam desta lista estão, com certeza, nos meus pensamentos.

A todos o meu muito obrigada.

Sumário

	página
Lista de abreviaturas	vii
Lista de tabelas	viii
Lista de figuras	ix
Lista de gráficos	x
Resumo	xi
Summary	xii
1. CONSIDERAÇÕES GERAIS	1
1.1. Introdução	2
1.2. Quadro clínico	4
1.3. Diagnóstico laboratorial	6
1.3.1. Líquido cefalorraqueano	6
2. IMAGEM NA NEUROCYSTICERCOSE	8
2.1. Difusão	13
2.2. Espectroscopia de prótons	24
3. OBJETIVOS	36
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	38
4.1. Características gerais da amostra	40
4.2. Metodologia	43
4.3. Análise dos dados	45
4.4. Análise estatística	46
5. RESULTADOS	48
5.1. Análise da difusão	49
5.2. Análise da espectroscopia de prótons	50
5.3. Análise das lesões tumorais estudadas para comparação ..	58
6. DISCUSSÃO	62
6.1. Caracterização da casuística estudada	63
6.2. Ressonância magnética	65
6.2.1. Difusão	65
6.2.2. Espectroscopia de prótons	70
6.3. Considerações finais	79
7. CONCLUSÕES	81
8. ANEXOS	83
9. REFERÊNCIAS	98

Lista de abreviaturas

AA Ci =	aminoácidos do citosol ou citosólicos
Ace =	acetato
Ala =	alanina
CDA =	coeficiente de difusão aparente
Co =	colina
Cr =	creatina
DP =	densidade de prótons
FLAIR =	<i>fluid attenuated inversion recovery</i>
Fov =	<i>field of view</i>
FSE =	<i>fast spin echo</i>
Glx =	glutamina / glutamato
Lac =	lactato
LCR =	líquido cefalorraqueano
Lip =	lipídeos
Mi =	mio-inositol
Naa=	n-acetil-aspartato
Nex =	número de médias
PRESS =	<i>point resolved spectroscopy</i>
RM =	ressonância magnética
ROI =	<i>region of interest</i>
SE =	<i>spin echo</i> ou eco de spins
SIDA =	síndrome da imunodeficiência adquirida
SNC=	sistema nervoso central
STEAM =	<i>stimulated echo acquisition mode</i>
Succ =	succinato
TC =	tomografia computadorizada
TE =	tempo de eco
TM =	transferência de magnetização
TR =	tempo de repetição

Lista de tabelas

		página
Tabela 1	Comportamento predominante do sinal na difusão em lesões encefálicas de diversas etiologias	24
Tabela 2	Achados da espectroscopia de prótons em lesões encefálicas de diversas etiologias	35
Tabela 3	Diâmetros entre lesões com gráficos espectroscópicos inadequados e adequados	52
Tabela 4	Relação entre diâmetro mínimo da lesão e a probabilidade de análise espectroscópica adequada	53
Tabela 5	Diâmetro das lesões que só apresentavam metabólitos inespecíficos (1) e das que apresentavam pelo menos um metabólito específico (2)	54
Tabela 6	Diâmetro das lesões que apresentavam apenas um metabólito específico ou metabólitos inespecíficos (1) e das que apresentavam pelo menos dois metabólitos específicos (2)	55
Tabela 7	Comparação entre os achados de difusão obtidos no grupo de neurocisticercose (n=38) e no grupo de tumores (n=16)	59
Tabela 8	Comparação entre lipídeos nas lesões de neurocisticercose e tumores	60
Tabelas 9 e 10	Comparação entre succinato e alanina nas lesões de neurocisticercose e tumores	60
Tabela 11	Comparação entre lactato nas lesões de neurocisticercose e tumores	61
Tabelas 12 e 13	Comparação entre acetato e aminoácidos do citosol nas lesões de neurocisticercose e tumores	61

Lista de figuras

	página
Figura 1 Exemplos de lesões císticas de diferentes etiologias com realce anelar	13
Figura 2 Exemplo de diferença de sinal entre cisto aracnóideo (1) e tumor epidermóide (2) na seqüência ponderada em difusão e CDA	18
Figura 3 Exemplo de gráfico espectroscópico em parênquima cerebral normal	26
Figura 4 Exemplos do comportamento das lesões císticas da neurocisticercose e dos abscessos na difusão	67
Figura 5 Exemplo do comportamento de um tumor cístico - astrocitoma anaplásico (1) e neurocisticercose (2) na difusão e mapa de difusão	68
Figura 6 Exemplos de gráficos espectroscópicos encontrados nos abscessos e neurocisticercose	73
Figura 7 Diferenças entre lipídeos e aminoácidos citosólicos nos tempos de eco curto (30 ms) e longo (135 ms), mostrando inversão dos últimos no TE longo	75

Lista de gráficos

		página
Gráfico 1	Frequência cumulativa dos pacientes em função da idade	41
Gráfico 2	Relação entre CDA e presença ou ausência de escólex nas lesões císticas	50
Gráfico 3	Frequência individual dos metabólitos encontrados na análise espectroscópica de 27 lesões císticas neurocisticercóticas	51
Gráfico 4	Relação entre diâmetro da lesão avaliada e a probabilidade de se obter um gráfico espectroscópico adequado à análise	53
Gráfico 5	Relação entre o diâmetro da lesão e a detecção de pelo menos dois metabólitos específicos	56
Gráfico 6	Diferenças de diâmetro entre lesões com dois ou mais metabólitos específicos (grupo 1), menos de dois metabólitos específicos (grupo 2) e lesões com impossibilidade de análise do gráfico obtido na espectroscopia (grupo 3)	57

Resumo

Raffin LS. *Avaliação das lesões císticas da neurocisticercose na difusão e espectroscopia de prótons pela ressonância magnética* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004. 113 p.

OBJETIVO: O objetivo deste estudo é descrever as características do sinal nas lesões císticas da neurocisticercose nas imagens ponderadas em difusão e os metabólitos encontrados na espectroscopia de prótons.

MATERIAL E MÉTODOS: Estudaram-se 38 pacientes (39 lesões) com neurocisticercose, usando-se difusão e espectroscopia de prótons. Os exames foram realizados em um magneto de 1,5 T (Signa Horizon LX: GE Medical Systems). A difusão foi realizada no plano axial, com múltiplos cortes com seqüência eco planar. A espectroscopia de prótons utilizou a seqüência PRESS (*point-resolved spectroscopy*) com TR of 1500 ms e TE de 30/135 ms.

RESULTADOS: Os cistos apresentaram intensidade de sinal similar a do líquido cefalorraqueano (LCR) na difusão e valores de CDA sobreponíveis, variando de 1,36 a 3,18 x 10⁻³ mm²/s. Os picos detectáveis na espectroscopia foram lactato (96,3%), succinato (48%), alanina (40%), lipídeos (15%), aminoácidos citosólicos (7,5%) e acetato (3,7%).

CONCLUSÃO: As lesões císticas da neurocisticercose apresentaram hipossinal na difusão e os picos encontrados na espectroscopia de prótons, em ordem decrescente de freqüência, foram lactato, succinato, alanina, lipídeos, aminoácidos citosólicos e acetato.

Palavras chave: difusão, espectroscopia de prótons, neurocisticercose, ressonância magnética, sistema nervoso central.

Summary

Raffin LS. *Evaluation of the cystic lesions of the neurocysticercosis on diffusion and magnetic resonance proton spectroscopy* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2004. 113 p.

PURPOSE: The objective of this study is to describe the signal behavior of cystic neurocysticercotic lesions on diffusion-weighted imaging (DWI) and single voxel proton spectroscopy findings. **MATERIALS AND METHODS:** We studied 38 patients (39 lesions) with neurocysticercosis, using diffusion-weighted images and proton MR spectroscopy. The examinations were performed on a 1.5 T scanner (Signa Horizon LX: GE Medical Systems). DWI was performed in the axial plane, using a multisection single shot echo planar pulse sequence. The single voxel proton spectroscopy technique used was the point-resolved spectroscopy (PRESS) sequence with a TR of 1500 ms, short and long TE of 30/135 ms. **RESULTS:** The cysts presented similar signal intensity to the CSF on DWI, with comparable ADC values, ranging from 1.36 to 3.18 x 10⁻³ mm²/s. The detectable peaks were lactate (96.3%), succinate (48%), alanine (40%), lipids (15%), cytosolic amino acids (7.5%) and acetate (3.7%). **CONCLUSION:** The cysts of neurocysticercosis presented hyposignal on DWI and peaks of lactate, succinate, alanine, lipids, cytosolic amino acids and acetate in proton spectroscopy, in decreasing order of frequency.

Key words: diffusion weighted images, Proton MR Spectroscopy, neurocysticercosis, magnetic resonance image, central nervous system.

1 - Considerações gerais

1.1 INTRODUÇÃO

A cisticercose humana é um importante problema de saúde pública nos países em desenvolvimento e ocorre pela infestação com o estágio larval da *Taenia solium* ⁽¹⁾.

No ciclo teníase/cisticercose, o homem representa o hospedeiro definitivo desse cestóide que habita o tubo digestivo. O verme adulto é composto pela cabeça ou escólex, na qual há ganchos usados para sua fixação à mucosa intestinal, e uma longa cadeia de segmentos, o estróbilo, sendo cada segmento conhecido como proglote. No terço médio do estróbilo, os proglotes maduros contêm os órgãos reprodutores masculinos e femininos; no terço distal, os proglotes estão preenchidos por ovos viáveis e são liberados com as fezes ⁽²⁾.

Os porcos, hospedeiros intermediários, ingerem esses ovos que contêm embriões ou oncosferas, as quais são liberadas de seus invólucros no tubo digestivo e penetram na parede intestinal, tendo acesso à corrente sanguínea. Os embriões podem estabelecer-se em qualquer tecido, desenvolvendo-se e tornando-se larvas adultas ou cisticercos. O ciclo completa-se quando o homem ingere a carne de porco contaminada com ovos, sem cocção adequada ⁽²⁾.

Se o homem assume o papel de hospedeiro intermediário, ingerindo os ovos em alimentos contaminados, as oncosferas são liberadas no intestino, penetram na mucosa, caem na corrente sanguínea e estabelecem-se nos tecidos, onde se transformam em cisticercos ⁽²⁾. Os embriões podem alcançar qualquer tecido, mas apresentam acentuado tropismo pelo sistema nervoso central, dando origem à forma mais grave desta doença: a neurocisticercose ⁽³⁾.

O *cysticercus cellulosae* ocupa o espaço subaracnóideo, parênquima encefálico, terceiro ventrículo e aqueduto ⁽⁴⁾. O *cysticercus racemosus* desenvolve-se em locais mais amplos como cisternas da base, sylviana e ventrículos laterais ⁽⁴⁾.

A cisticercose humana, pela via de infestação oral-fecal, está relacionada com a precária rede de saneamento básico e com os hábitos de higiene inadequados, além do baixo nível sócio-econômico-cultural da população ⁽⁵⁾. Medidas que busquem a correção desses fatores e a interrupção do ciclo teníase/cisticercose são consideradas o melhor método de reduzir a incidência da neurocisticercose ⁽⁶⁾.

A doença é endêmica na América do Sul e na América Central, Ásia e África e é influenciada pela prevalência da teníase intestinal na população ^(1,5). No Brasil, a neurocisticercose é endêmica nos estados de São Paulo, Minas Gerais, Paraná e Goiás; porém, os dados epidemiológicos disponíveis fundamentam-se em levantamentos feitos em serviços especializados, de níveis terciários, que não refletem a verdadeira prevalência populacional ^(5,7,8). Em um desses estudos, realizado em 1989, a análise de duzentas

necropsias revelou uma incidência de 3% de neurocisticercose ⁽⁸⁾. Spina-França *et al.* demonstraram que sua incidência se mantém expressivamente alta nas últimas cinco décadas, com tendência a acréscimo nas últimas três décadas, fato que pode ser explicado apenas parcialmente pelo avanço no diagnóstico da doença ⁽⁶⁾.

A notificação da neurocisticercose não é compulsória no Brasil, exceto em determinadas regiões (Ribeirão Preto-SP e Paraná) ⁽⁹⁾. O coeficiente de prevalência da neurocisticercose em Ribeirão Preto, em 1995, foi de 54 casos para 100.000 habitantes ⁽⁹⁾. Schenone *et al.* estimam que a prevalência média dessa doença na América Latina seja de cem casos para 100.000 habitantes ⁽⁹⁾.

1.2 QUADRO CLÍNICO

Os pacientes com cisticercose são clinicamente classificados como sintomáticos ou assintomáticos. Os primeiros são divididos em quatro subgrupos, de acordo com a localização do parasita: forma disseminada (pele, vísceras e músculos), oftalmocisticercose (olhos e órbitas), neurocisticercose e forma mista ⁽¹⁰⁾. Comumente, o parasita pode desenvolver-se no parênquima encefálico e espaço liquórico e, com menor frequência, na medula ou canal vertebral e tronco cerebral ^(11,12). Dependendo do compartimento que ocupar desenvolverá diferentes síndromes clínico-patológicas.

A neurocisticercose apresenta uma grande variação de manifestações clínicas, não havendo quadro patognomônico ⁽⁵⁾. Os sintomas variam conforme o número de lesões, a fase do desenvolvimento e involução do parasita, a localização do parasita e a resposta imune do hospedeiro ^(5,13). As síndromes mais comuns são: epiléptica, de hipertensão intracraniana, síndromes localizadas variadas; as menos comuns são os distúrbios mentais e, dentre eles, a depressão ^(5,10,14). A epilepsia é uma apresentação comum, sendo a neurocisticercose a causa mais freqüente de epilepsia de início tardio em zonas endêmicas ^(1,5). Embora raramente seja a *causa mortis* direta, a neurocisticercose tem um importante impacto sócio-econômico devido à incapacidade temporária ou permanente causada em indivíduos em idade produtiva, bem como pelo alto custo de seu diagnóstico e tratamento ⁽¹³⁾.

São descritas ainda complicações vasculares relacionadas à doença de pequenos vasos, as quais se manifestam como infartos lacunares, em geral em território de artérias lentículo-estriadas ⁽¹⁵⁾. O comprometimento de grandes vasos é raro e tem relação com a intensa aracnoidite envolvendo vasos das cisternas da base, cistos adjacentes aos grandes vasos e com a fase encefalítica aguda da doença ⁽¹⁵⁾.

1.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

1.3.1 LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO

O líquido cefalorraqueano (LCR) é a parte do compartimento aquoso do sistema nervoso central (SNC) mais acessível em seres humanos ao estudo de fenômenos neuroimunológicos ⁽¹⁶⁾. Apesar de invasivo, na neurocisticercose continua válido afirmar ser o estudo do LCR importante para o diagnóstico, acompanhamento evolutivo e controle da terapêutica ⁽¹⁶⁾. Em 1911 Moses, no Brasil, demonstrou pela primeira vez, no LCR de pacientes com neurocisticercose, a presença de anticorpos específicos mediante a reação de fixação do complemento (RFC) ⁽¹⁶⁾.

Em 1940 Lange, no Brasil, introduziu o conceito de “Síndrome do LCR na Neurocisticercose” ⁽¹⁷⁾. Caracterizou ele, como elemento de segurança diagnóstica, a positividade no LCR da RFC para cisticercose e, como elemento indicativo ou sugestivo, a presença persistente de células eosinófilas acompanhando hipercitose ⁽¹⁷⁾.

Esse conceito ampliado persiste até a data atual, com a introdução de novas reações imunológicas, como imunofluorescência, hemaglutinação passiva, Elisa e Western Blot ^(16,18). Para maior segurança diagnóstica, pelo menos duas reações imunológicas devem ser realizadas ^(16,19). Atualmente, as de maior sensibilidade e especificidade são a reação imunoenzimática e o Western Blot ⁽¹⁶⁾. A detecção de antígenos liberados pelo parasita pode ser método útil para o diagnóstico, já que podem aparecer antes da produção de anticorpos e permitir um diagnóstico precoce da afecção ⁽¹⁶⁾. Essa pesquisa

está sendo realizada em nosso meio por teste de aglutinação, usando células de *Staphylococcus* – proteína A, sensibilizadas com anticorpos antilíquido vesicular de *T. sollium* ou *T. crassiceps* ⁽¹⁶⁾.

Existem fatores de interferência na intensidade da apresentação da síndrome do LCR na neurocisticercose. Atuam isoladamente ou em associação, como: formas clínicas da afecção, tempo de doença, corticoterapia–dependência, derivação ventricular, multiplicidade de achados de neuroimagem e tratamento medicamentoso ⁽¹⁶⁾.

Quanto à imunidade celular, seus elementos componentes não fornecem subsídios específicos para o diagnóstico, porém permitem a caracterização da atividade do processo inflamatório e podem ajudar na compreensão da relação parasita-hospedeiro ⁽²⁰⁾.

2 - Imagem na neurocisticercose

Antes da tomografia computadorizada (TC), eram utilizados métodos pouco efetivos, como a radiografia de crânio - que detecta apenas formas calcificadas ou alterações decorrentes de hipertensão intracraniana grave - e métodos invasivos, como a pneumoencefalografia, a ventriculografia e a angiografia - que detectam sinais secundários produzidos por lesões expansivas, como distorção do sistema ventricular ou de vasos cerebrais e desvios da linha mediana ⁽²¹⁾.

Com a introdução da TC, esses procedimentos foram substituídos para benefício dos pacientes, que passaram a ser submetidos a exames mais seguros, menos invasivos e com maior resolutividade diagnóstica pela visualização direta das lesões ⁽²¹⁾. A TC é um método acessível que permite o acompanhamento evolutivo das lesões e a correlação das alterações inflamatórias com o quadro clínico e laboratorial ⁽²²⁾. Em 1990, Machado *et al.* publicaram uma classificação para a neurocisticercose baseada na TC, composta por quatro tipos diferentes de estágios dependendo do aspecto de imagem do cisticerco ⁽²²⁾. O tipo I não demonstrava alterações na TC, sendo o diagnóstico feito através de exames laboratoriais do LCR. O tipo II mostrava cistos de morfologia regular, sem sinais de edema ou alterações inflamatórias. O tipo III mostrava cistos parenquimatosos associados a alterações inflamatórias e/ou à presença de sinais de degeneração cística:

perda da definição dos contornos, realce anelar ou nodular e edema localizado. Finalmente, o tipo IV evidenciava calcificações nodulares ⁽²²⁾.

A ressonância magnética (RM) surgiu como uma revolução na imagenologia do SNC, devido à excelente resolução e contraste entre os tecidos e à sua capacidade de obter imagens multiplanares. Mostra-se superior à TC no diagnóstico de lesões císticas e na caracterização de seu conteúdo, baseando-se na intensidade de sinal ⁽²³⁾. Seqüências específicas com o FLAIR (*Fluid-attenuated Inversion Recovery*) e a DP (densidade de prótons) mostram-se altamente sensíveis tanto na detecção dos cistos como na diferenciação entre o conteúdo de “água livre” (semelhante ao LCR) ou água ligada a macromoléculas, considerada patológica, tendo a seqüência FLAIR melhor resolução que a ponderação em DP ⁽²⁴⁾.

Mesmo a seqüência FLAIR sendo considerada muito sensível para a detecção de lesões parenquimatosas, quando as lesões ocupam o espaço subaracnóideo pode haver dificuldade diagnóstica. Recentemente, Braga *et al.* desenvolveram uma forma de cisternografia por RM não invasiva, de fácil execução e de baixo custo, utilizando a hiperintensidade líquórica observada na seqüência FLAIR, após a inalação contínua de oxigênio a 100% ⁽²⁵⁾. Tal efeito artefactual torna mais evidente a detecção de lesões nos sulcos, cisternas e superfície cortical ⁽²⁵⁾. No entanto, não há efeito semelhante no espaço intraventricular ⁽²⁵⁾. Para a caracterização de cistos intraventriculares, Govindappa *et al.* mostraram que seqüências 3D-CISS (*3 dimensional constructive interference in steady state*) são mais sensíveis que as seqüências *spin-eco* tradicionais ⁽²⁶⁾.

A neurocisticercose apresenta estágios patológicos progressivos que podem ser identificados e caracterizados pela RM. São eles: - estágio 1: invasão do tecido pelo parasita causando lesão edematosa com hipersinal nas seqüências ponderadas em T2 ou mesmo um pequeno nódulo com realce; - estágio 2: forma vesicular representada por lesões císticas de sinal similar ao LCR, sem reação do parênquima circundante; - estágio 3: fase coloidal, onde há o início da morte do parasita com aumento do sinal do conteúdo cístico e reação inflamatória adjacente; - estágio 4: forma granular nodular que representa o fim da degeneração, vista como um nódulo isoíntenso ou isodenso (RM e TC, respectivamente), com realce homogêneo ou heterogêneo e fenômenos inflamatórios perilesionais; - estágio 5: forma nodular calcificada correlacionada com a calcificação residual da lesão (melhor avaliada na TC), representada por calcificação grosseira arredondada encefálica ^(27,28). Quando comparada com a TC, a RM é superior em demonstrar a extensão das reações pericísticas, mas inferior em identificar as calcificações ⁽²⁹⁾. Schorth *et al.* consideram a RM superior à TC na análise de lesões infecciosas cerebrais por permitir a detecção mais precoce e mais detalhada do processo; porém, sublinham que, no caso da neurocisticercose, a RM pode apresentar apenas lesão cística inespecífica, e a TC pode mostrar os cistos e granulomas calcificados, uma forma de apresentação típica da doença ⁽³⁰⁾.

Ramos *et al.* sugerem que a RM deveria ser a modalidade de escolha para a avaliação inicial da neurocisticercose, pois demonstra melhor a lesão, particularmente da fase ativa, e pode dispensar o uso do contraste

endovenoso ⁽³¹⁾. Quanto ao papel do meio de contraste na RM nos casos de neurocisticercose, Chang *et al.* estudaram 17 pacientes com neurocisticercose e concluíram que a fase pré-contraste fornece informação suficiente para o diagnóstico e que o contraste pode ser reservado para casos selecionados, nos quais a clínica sugira meningite ou os exames pré-contraste revelem lesões granulomatosas ou cistos com edema periférico ⁽³²⁾.

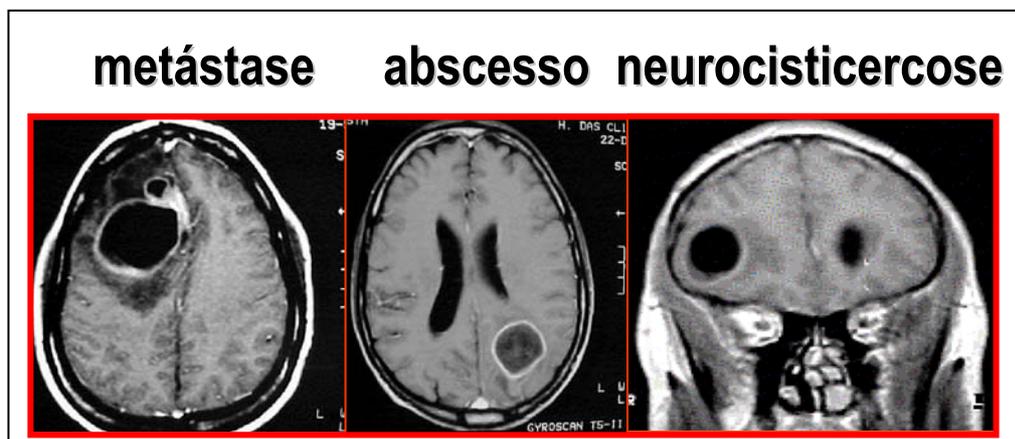
Em alguns pacientes, os exames de seguimento por RM mostram edema perilesional ou realce periférico em formas calcificadas consideradas residuais e que podem estar relacionadas com o processo de resolução, inflamação persistente ou atividade epiléptica ^(33,34).

Os critérios diagnósticos revisados para a neurocisticercose propostos por Del Brutto *et al.* incluem dois graus de certeza diagnóstica, definitivo e provável, baseando-se em combinações de achados de imagem (TC e RM), testes imunológicos, visualização direta do parasita por fundoscopia ou achados histológicos, resolução após terapia adequada ou espontânea e manifestações clínicas ⁽³⁵⁾. Segundo esses critérios diagnósticos, os estudos de imagem assumem papéis importantes, sendo o achado de lesão cística com escólex considerado um critério definitivo para o diagnóstico. Lesões císticas sem escólex, lesões com realces anelares ou nodulares, múltiplas ou únicas e calcificações arredondadas parenquimatosas são consideradas altamente sugestivas ⁽³⁵⁾.

Quando a neurocisticercose se apresenta como lesão cística única com realce anelar e edema periférico, o diagnóstico diferencial deve ser feito

com outras patologias, como lesões neoplásicas e inflamatórias. Em alguns casos, o diagnóstico final não é possível devido à sobreposição dos achados nos exames de TC e RM ⁽³⁶⁾ (**figura 1**). O uso complementar de novas seqüências e técnicas da RM (como difusão e espectroscopia de prótons) no diagnóstico diferencial têm-se mostrado útil.

Figura 1- Exemplos de lesões císticas de diferentes etiologias com realce anelar



Imagens ponderadas em T1 pós-contraste mostram lesões císticas com realce anelar de diferentes etiologias.

2.1 DIFUSÃO

As moléculas de um componente fluido apresentam um movimento translacional randômico microscópico chamado movimento browniano, responsável pela difusão molecular ⁽³⁷⁾. Tal movimento é influenciado pela temperatura e viscosidade do solvente ⁽³⁷⁾. Imagens ponderadas em difusão baseiam-se nos movimentos brownianos, cuja medida em sistemas

biológicos é referida como coeficiente de difusão aparente (CDA) ⁽³⁸⁾. O coeficiente de difusão da água nos tecidos biológicos é metade do da água pura, decorrente do tamanho celular e das estruturas intracelulares ⁽³⁷⁾. Alterações no movimento browniano, inerentes a processos patológicos, representam restrição à difusão ⁽³⁸⁾.

Stejaskal e Tanner, em 1965, descreveram os princípios da seqüência de difusão, utilizando dois pulsos gradientes com magnitude semelhante e direções opostas. Os gradientes são aplicados em três eixos ortogonais que, combinados, informam a magnitude do CDA ⁽³⁹⁾. Esses princípios são combinados com técnicas de localização espacial utilizada na RM para aquisição das imagens ponderadas em difusão ⁽³⁸⁾.

A geração de sinal nas imagens de RM depende da defasagem e refasagem das moléculas durante a aplicação dos pulsos magnéticos. A refasagem completa ocorre apenas em moléculas estacionárias, as moléculas em movimento apresentam erro de refasagem e perda de sinal ⁽³⁸⁾. Conseqüentemente, os tecidos com difusão livre terão baixo sinal nas imagens ponderadas em difusão e os com difusão restrita apresentarão alto sinal. Na prática, imagens ponderadas em difusão são obtidas pela incorporação de pulsos de gradientes magnéticos fortes dentro de uma seqüência *spin-eco* ⁽⁴⁰⁾. O peso da contribuição da difusão na imagem depende da força e duração desse gradiente, assim com o peso da contribuição do T2 depende do tempo de eco da seqüência ⁽⁴⁰⁾.

Mesmo com seus princípios descritos na década de 60, a difusão só foi introduzida na prática clínica na década de 90 devido à necessidade de

aparelhos capazes de gerar altos gradientes magnéticos. As seqüências iniciais aplicavam os pulsos gradientes em uma seqüência básica ponderada em T2 *spin-eco*, aumentando o tempo de exame. Tal fato prejudicava sua sensibilidade pois, sendo a difusão uma seqüência especialmente sensível a movimentos, a movimentação externa do paciente ou os movimentos internos fisiológicos, como a pulsação liquórica, poderiam causar uma “pseudodifusão” ^(39,41). Com o desenvolvimento de gradientes mais altos, a difusão pôde ser feita com seqüências rápidas (*eco planar*, *single shot gradient* e *single shot fast spin eco*), reduzindo o tempo de exame e os artefatos de movimentos ⁽³⁹⁾.

A intensidade de sinal das imagens de difusão não é puramente dependente do CDA. Há contribuição da ponderação T2 e, em menor grau, da densidade de *spins* ⁽⁴²⁾. Tal efeito é referido com T2 *shine through* ⁽⁴²⁾. Burdette *et al.* relataram que a contribuição de cada ponderação pode variar com o tempo em lesões isquêmicas, sendo a contribuição máxima do CDA nos primeiros três dias e na fase subaguda predomina a contribuição T2 ⁽⁴²⁾. Para a retirada do efeito T2 *shine through*, cria-se, matematicamente, uma imagem, em que a intensidade de sinal é baseada unicamente no CDA: o mapa de CDA ⁽⁴²⁾. Para tal operação, usam-se seqüências com diferentes valores de “b” (sendo “b” considerado o gradiente de difusão), com diferentes graus de ponderação em difusão, pois quanto maior o valor “b” maior a ponderação em difusão, e aplicam-se equações exponenciais para a estimativa dos valores do CDA ⁽⁴²⁾. Na prática clínica, são usadas medidas entre dois e sete pontos de “b” para estimar esses valores, sendo a primeira

mais rápida ⁽⁴³⁾. Embora a estimativa baseada em dois pontos de “b” possa superestimar levemente os valores do CDA, quando comparada com a de seis pontos de “b”, essa diferença não prejudica sua acurácia e a economia de tempo justifica seu uso ⁽⁴³⁾.

A obtenção de mapas de CDA requer níveis complexos de processamento de dados; porém, o erro diagnóstico que pode ser criado pelo efeito T2 *shine through* torna importante a avaliação do mapa CDA em conjunto com as demais seqüências ^(39,42). Apesar de haver essa “contaminação” com T2, não existe correlação entre o coeficiente de difusão e os tempos de relaxamento T1 e T2 nos tecidos ⁽⁴⁰⁾.

A importância da difusão no diagnóstico de lesões isquêmicas agudas é bem aceita e novas aplicações vêm sendo estudadas, como no diagnóstico diferencial entre cisto aracnóide e tumor epidermóide, nas lesões infecciosas (abscessos, encefalite herpética, doença de Creutzfeldt-Jakob), nos traumas, nas doenças desmielinizantes (esclerose múltipla, encefalomielite disseminada aguda), anóxia cerebral global, MELAS – *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and strokelike episodes*, paralisia supranuclear progressiva e trombose venosa cerebral ^(38,39, 44,45,46,47).

Engelter *et al.* encontraram variações da difusão na substância branca - pequenas porém significativas - entre jovens e idosos, predominantemente acima de sessenta anos, que parecem refletir alterações estruturais próprias do envelhecimento, potencialmente associadas à ampliação dos espaços perivasculares, gliose e

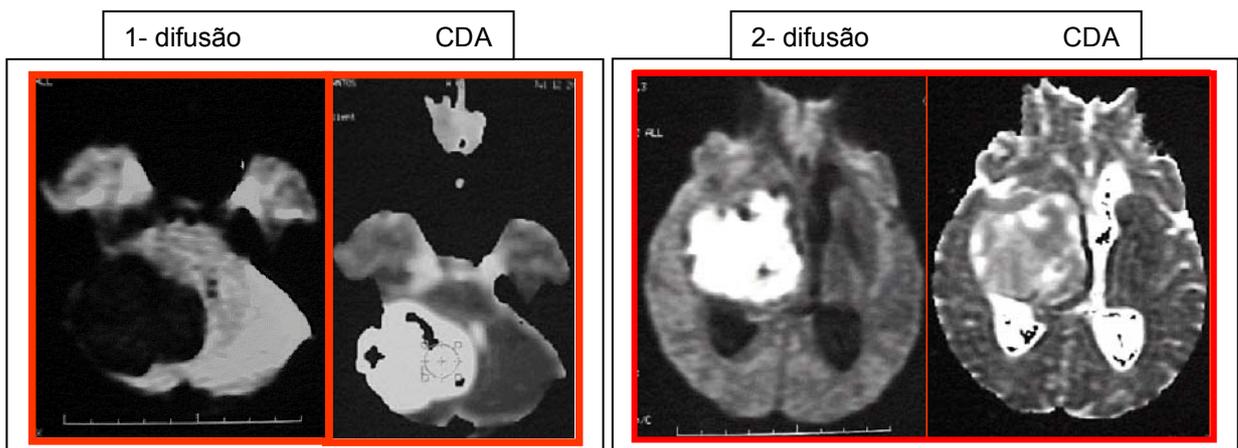
desmielinização resultantes de lesões vasculares menores ⁽⁴⁸⁾. Os referidos autores não encontraram valores significativamente diferentes entre o tálamo e outras regiões aferidas (substância branca frontal e occipital bilateral) ⁽⁴⁸⁾. Outros estudos revelam que na substância, cinzenta a difusão é isotrópica e menor que na substância branca, onde a difusão é variável e depende da orientação das fibras e do campo magnético, fenômeno conhecido como anisotropia ⁽⁴⁰⁾. Embora controverso, o motivo da anisotropia parece ser a restrição causada pelas membranas axonais e seu componente mielínico adjacente ^(40,48). Tal fato foi usado para avaliar tumores e o parênquima circundante ⁽⁴⁹⁾. Brunberg *et al.* encontraram diferenças significativas na anisotropia da difusão entre regiões de edema da substância branca e tumores ⁽⁴⁹⁾. Sugeriu-se que, no edema, as membranas de mielina estão intactas e mantêm a anisotropia; por outro lado, a proliferação tumoral causa destruição da mielina e anula sua influência sobre a anisotropia ⁽⁴⁹⁾.

Devido à necessidade de aprimoramento tecnológico, a aplicação das seqüências de difusão no diagnóstico de patologias cerebrais desenvolveu-se no final da década de 80 e, notadamente, na de 90. Já no início de sua utilização, demonstrou sua habilidade em adicionar informações ao diagnóstico diferencial, as quais se baseiam em na sua forma própria de contraste na RM.

Em 1986, Le Bihan *et al.* reportaram que os altos valores do CDA nos astrocitomas císticos, similares ao observado nos cornos anteriores dos ventrículos laterais, relacionavam-se, provavelmente, com sua natureza cística que permitia livre difusão ⁽³⁷⁾.

Em 1990, Tsuruda *et al.* analisaram a contribuição da difusão no diagnóstico diferencial entre cistos extra-axiais e tumores epidermóides e concluíram que seu uso era útil na caracterização e diferenciação de cisto aracnóide e tumor epidermóide ⁽⁵⁰⁾ (**figura 2**). É sabido que os tumores epidermóides representam um grupo heterogêneo de neoplasias com comportamento de sinal distinto na TC e nas imagens ponderadas em T1 na RM, variando de baixos coeficientes de atenuação a coeficientes semelhantes à água no primeiro método e de hipo a hipersinal no segundo, dependendo do conteúdo lipídico e dificultando, em alguns casos, o seu diagnóstico por imagem ⁽⁵¹⁾.

Figura 2 - Exemplo de diferença de sinal entre cisto aracnóide (1) e tumor epidermóide (2) na seqüência ponderada em difusão e mapa de CDA.



Cisto aracnóide (1) apresenta hipossinal na difusão e hipersinal no mapa de CDA, ao contrário do tumor epidermóide (2) que apresenta hipersinal em ambas as imagens.

Em 1993, Tien *et al.* estudaram o valor da difusão em diferenciar partes sólidas, císticas e edema vasogênico peritumoral no glioma cerebral de alto grau, baseando-se na diferença da difusão da água em cada componente ⁽⁵²⁾. Concluíram que essa seqüência é capaz de diferenciar os vários componentes tumorais, assim como distinguir tumor que não se realça de edema peritumoral. Quanto aos componentes císticos/necróticos, são áreas que mostraram baixo sinal na difusão, alto sinal no mapa de CDA, similar ao LCR, e valores de CDA variando de $1,7 - 3,8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ⁽⁵²⁾.

Em 1996, Ebisu *et al.* analisaram o sinal de um abscesso cerebral na difusão, no mapa de CDA e os valores do CDA, verificando que se apresentava alto na difusão, baixo no mapa de CDA e baixo valor do CDA ($0,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ⁽⁵³⁾. Foi realizado também um estudo do conteúdo aspirado do abscesso *in vitro* com resultados semelhantes à avaliação *in vivo*. Tais achados permitiram aos autores concluir que a difusão era útil em diferenciar tumores necróticos de abscesso cerebral ⁽⁵³⁾.

Em 1997, Krabbe *et al.* estudaram 28 pacientes com tumores intracranianos de diferentes etiologias (quinze tumores primários, sete metástases, cinco meningiomas e um abscesso cerebral) ⁽⁵⁴⁾. Os componentes císticos/necróticos dos tumores variaram de $0,75 - 3,1 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$. O abscesso mostrou valor de CDA sobreponível tanto ao das áreas líquidas dos tumores como ao de suas áreas sólidas ($1,88 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$), sendo diagnosticado no pré-operatório como glioma de alto grau. Tal achado difere dos demais relatos da literatura referentes à difusão e ao CDA dos abscessos ⁽⁵⁴⁾.

Em 1998, Kim *et al.* avaliaram cinco pacientes com abscessos cerebrais e quatro com tumores císticos/necróticos, tendo encontrado marcado hipersinal nos primeiros e hipossinal nos últimos, em seqüências baseadas em difusão ⁽⁵⁵⁾.

Em 1999, Noguchi *et al.* examinaram dois pacientes com abscessos cerebrais piogênicos, 12 pacientes com metástases encefálicas e seis pacientes com gliomas de alto grau ⁽⁵⁶⁾. Todas as porções císticas/necróticas dos tumores apresentaram hipossinal na difusão e altos valores de CDA ($2,20 - 3,20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); os valores dos CDA dos abscessos variaram de $0,58 - 0,70 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, apresentando essas lesões hipersinal na difusão. Tais variações foram significativas ($p < 0.01$), permitindo o diagnóstico diferencial ⁽⁵⁶⁾.

Em 1999, Desprechins *et al.* reportaram dois casos de abscessos cerebrais com baixo sinal na difusão, alto sinal no mapa de CDA e valores de CDA de $0,29$ e $0,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ⁽⁵⁷⁾. Por outro lado, em revisão retrospectiva de dez casos de tumores, o sinal das áreas císticas/necróticas foi similar ao LCR na difusão ⁽⁵⁷⁾.

Em 2000, Schaefer *et al.* fizeram um relato dos achados da difusão em várias patologias, referindo-se ainda às diferenças de comportamento entre abscessos e tumores císticos/necróticos ⁽³⁹⁾. Reportaram a aplicação da difusão para diferenciar empiemas e efusões subdurais, com importante implicação na terapêutica correta ⁽³⁹⁾.

Holtas *et al.*, em 2000, reportaram um caso de metástase de adenocarcinoma de pulmão com alto sinal na difusão e baixos valores de CDA ($0,55 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), interpretado a princípio como abscesso ⁽⁵⁸⁾. A explicação dada pelos autores foi de necrose precoce de células tumorais com edema intracelular ⁽⁵⁸⁾.

Em 2000, Park *et al.* estudaram 39 lesões císticas em 33 pacientes, havendo, dentre eles, 12 casos de neurocisticercose ⁽⁵⁹⁾. Seus achados ratificaram os relatos pregressos e confirmaram a utilidade da difusão no diagnóstico diferencial entre tumores epidermóides e cistos aracnóides, abscessos e tumores císticos. Em desacordo, estava o resultado do CDA de duas das sete metástases que mostraram hipersinal similar ao abscesso na difusão. Levantou-se a hipótese de que um conteúdo espesso como o pus poderia ser o responsável por esse comportamento. As lesões cisticercóticas mostraram intensidade de sinal variável de baixa a alta, com CDA variando de $1,01 - 3,64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Dentre as que apresentaram hipersinal, três lesões estavam na fase coloidal e uma, na fase vesicular. Outras lesões também na fase coloidal e vesicular não mostraram tal achado ⁽⁵⁹⁾.

Ainda em 2000, Ketelslegers *et al.* estudaram um abscesso ao longo do tempo e evidenciaram alterações no conteúdo com áreas de hipo e hipersinal, com CDA variável entre o primeiro e o segundo exame, no intervalo de três semanas pós-tratamento ⁽⁶⁰⁾.

Em 2001, Guo *et al.* relataram o estudo realizado em cinco abscessos ⁽⁶¹⁾. Embora todos apresentassem hipersinal na difusão, dois pequenos abscessos tinham valores de CDA mais altos, essencialmente semelhantes

aos da substância branca, sugerindo que não havia restrição significativa. Como explicação, supôs-se que o pequeno tamanho da lesão poderia gerar efeito de volume parcial com a substância branca circundante quando aferida com o ROI (*region of interest*), elevando, falsamente, os valores do CDA. Uma explicação alternativa foi a de que tal diferença poderia ser decorrente do conteúdo desses abscessos ⁽⁶¹⁾.

Em 2001, Benito-Léon *et al.* avaliaram nove lesões císticas com realce anelar (três metástases, três gliomas de alto grau e três abscessos), obtendo valores de CDA significativamente mais baixos nos abscessos ($0,52 - 0,66 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) que nos tumores ($2,70 - 3,00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), achados esses consistentes com a maioria dos abscessos previamente descritos ⁽⁶²⁾.

Em 2001, Bergui *et al.* relataram os achados na difusão em 24 pacientes com lesões intracranianas (19 intra-axiais e cinco extra-axiais) ⁽⁶³⁾. Os cinco abscessos, dois tumores epidermóides e um único colesteatoma mostraram forte hipersinal. Um caso de neurocisticercose, dois cistos aracnóides e oito casos de tumores apresentaram hipossinal. Três casos de tumores exibiram sinais intermediários, similares ao parênquima. Dois casos de lesões dismielinizantes com realce periférico anelar tinham sinal moderadamente hiperintenso. Nesse estudo, o mapa e valores de CDA não foram calculados ⁽⁶³⁾.

Em 2001, Raffin *et al.* relataram o resultado de um estudo preliminar no qual foram avaliados 16 cistos de neurocisticercose que apresentaram hipossinal na difusão ⁽⁶⁴⁾.

Em 2002, Chang *et al.* estudaram 11 pacientes com abscessos (dez piogênicos e uma toxoplasmose) e 15 pacientes com tumores císticos ou necróticos, primários do cérebro e metastáticos, comparando a eficácia da difusão com a RM convencional no diagnóstico diferencial ⁽⁶⁵⁾. Concluíram que a difusão apresenta um maior grau de confiabilidade em comparação com a RM convencional, mesmo quando feita após o uso de contraste, para diferenciar tumores necróticos de abscessos piogênicos. A toxoplasmose apresentada mostrou baixo sinal na difusão ⁽⁶⁵⁾.

Em 2002, Chan *et al.* publicaram o resultado da análise da difusão de sete abscessos, oito metástases císticas, seis glioblastomas multiformes e quatro linfomas, buscando diferenciar o tumor infectado do abscesso ⁽⁶⁶⁾. As cavidades dos abscessos mostraram-se hiperintensas (CDA de 0,42 +/- 0,15 x 10⁻³ mm²/s), ao contrário das tumorais que se mostraram hipointensas. No entanto, suas paredes tiveram comportamento oposto, com marcado hipersinal nos tumores e de iso a hipossinal nos abscessos. Os autores analisaram, ainda, a utilidade da perfusão no diagnóstico entre as lesões estudadas e observaram que as paredes dos abscessos eram hipoperfundidas e as dos tumores, hiperperfundidas. Formularam a hipótese de que tais fatos combinados auxiliariam no diagnóstico diferencial entre tumores infectados com hipersinal na difusão e abscessos ⁽⁶⁶⁾.

Os achados na difusão das diferentes lesões referidas na revisão bibliográfica apresentada encontram-se sumarizados na **tabela 1**.

Tabela 1 – Comportamento predominante do sinal na difusão em lesões encefálicas de diversas etiologias

Lesões	Sinal na difusão
Tumores (áreas císticas/necróticas)	Hipossinal
Cisto aracnóide	Hipossinal
Efusão subdural	Hipossinal
Toxoplasmose	Hipossinal
Neurocisticercose	Hipossinal
Epidermóide	Hipersinal
Abscesso	Hipersinal
Empiema	Hipersinal
Colesteatoma	Hipersinal

2.2 ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS

A aquisição de imagens por RM e a espectroscopia de prótons por RM partilham dos mesmos princípios físicos, diferindo no modo como os dados são processados e apresentados ⁽⁶⁷⁾. Ambas as técnicas têm sido aplicadas à biologia e à medicina desde a década de 70. Porém, enquanto a primeira evoluiu rapidamente, a última apresentou um desenvolvimento mais expressivo na década de 90, com o uso de seqüências rápidas e

automatizadas ⁽⁶⁸⁾. Existem vários elementos que podem ser avaliados na espectroscopia, como hidrogênio, fósforo, carbono, sódio e flúor ⁽⁶⁹⁾.

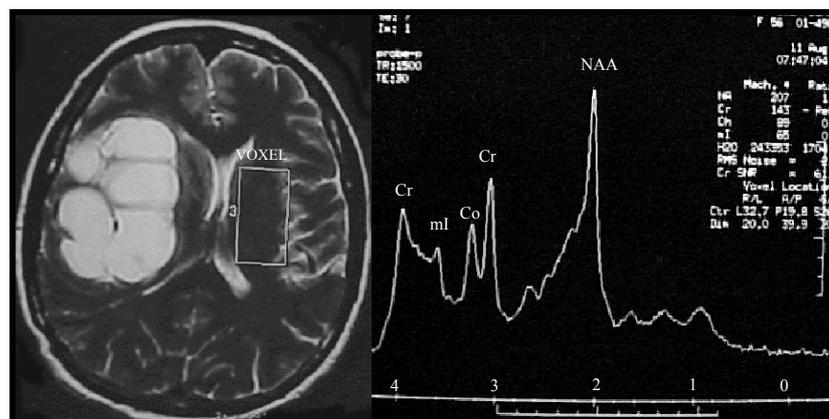
O preceito básico da espectroscopia de prótons por RM baseia-se no fato de que cada átomo ressona em sua própria frequência de precessão (frequência de Larmor) pelas propriedades magnéticas diferentes de seus núcleos ⁽⁶⁷⁾. Mesmo átomos com números atômicos semelhantes apresentarão frequências de ressonância diferentes devido à interação com os elétrons ao seu redor ⁽⁶⁷⁾. A precessão dos elétrons cria um campo magnético (B') que interage com o campo magnético original (B°) ⁽⁶⁷⁾. Assim, cada átomo experimenta um campo magnético próprio e efetivo ($B^\circ - B'$), gerando uma pequena mudança na frequência de Larmor ⁽⁶⁷⁾. Tal fenômeno, chamado *chemical-shift* ou mudança química, é a base da espectroscopia de prótons ⁽⁶⁷⁾. Trata-se de uma técnica sensível apenas a compostos químicos tissulares que apresentem mobilidade, como a água, elementos fontes/componentes dos ciclos de energia e alguns aminoácidos ⁽⁶⁹⁾. Esses preceitos técnicos são associados a seqüências para localização espacial, basicamente, de dois tipos: STEAM (*stimulated echo acquisition mode*) e PRESS (*point resolved spectroscopy*). Atualmente, a técnica PRESS é a mais utilizada, pois permite a obtenção de gráficos com tempos de eco curto e longo e oferece o dobro da relação sinal/ruído quando comparada com a técnica STEAM ⁽⁷⁰⁾.

Embora informações úteis possam ser adquiridas com o uso da espectroscopia de prótons, existem algumas limitações, como em casos de lesões pequenas nas quais pode haver contaminação por tecido cerebral

circundante ⁽⁷¹⁾. A concentração dos metabólitos é expressa em índices (ou como a relação entre dois metabólitos) e, se há aumento do índice, pode ser impossível saber se é decorrente do aumento de um ou da redução do outro metabólito ⁽⁷¹⁾. O número de metabólitos detectados é limitado por sua concentração (mínima de 0,5 a 1,0 mM) e pelo campo magnético nos equipamentos de aplicação clínica ^(71,72).

Como resultado, não são obtidas imagens mas, gráficos expressos em amplitude do pico do metabólito *versus* frequência de precessão em partícula por milhão (ppm) nos eixos “y” e “x”, respectivamente (**figura 3**). Os principais metabólitos detectados, no tecido encefálico normal, pela espectroscopia de prótons *in vivo* são: N-acetil-aspartato (Naa), creatina total (Cr), colina total (Co), mio-inositol (Mi) e glutamato/glutamina (Glx) ⁽⁷²⁾.

Figura 3 - Exemplo de gráfico espectroscópico obtido em parênquima cerebral normal



Iniciando a leitura do gráfico da direita para a esquerda, observamos os principais picos representados por N-acetil-aspartato, glutamato/glutamina, creatina, colina e mio-inositol.

O N-acetil-aspartato (Naa) representa o primeiro e maior pico visualizado no gráfico da espectroscopia, iniciando-se a leitura da direita para a esquerda. Ressona em 2,02 ppm e sua função no parênquima cerebral não é bem definida. É aceito como um marcador da densidade e viabilidade neuronal e axonal, e sua redução é sinal de dano a esses elementos. Existem ainda dois picos de menor importância do Naa em 2,5 e 2,6 ppm ^(70,72).

O glutamato e a glutamina (Glx) ressonam entre 2,1 e 2,55 ppm, representados por um complexo de pequenos picos ^(70,72). A glutamina representa um marcador astrocitário, participa do ciclo de oxirredução e produção do lactato, representando, ainda, via importante de consumo de amônia ^(70,72). O glutamato é um neurotransmissor, visto como uma neurotoxina quando sua concentração excede aquela necessária para sua função como tal ⁽⁷²⁾. É convertido pelos astrócitos em glutamina e ainda participa do ciclo de oxirredução, assim como a glutamina ^(70,72). A elevação do Glx parece refletir a função de neuroproteção dos astrócitos, onde a glutamina sintetase remove o excesso potencialmente tóxico do glutamato e o transforma em glutamina, que é um produto relativamente inócuo ⁽⁷²⁾.

O pico da creatina (Cr) representa a soma da creatina e fosfocreatina, ressona em 3,02 ppm, com pico secundário em 3,94 ppm. Representa um marcador do metabolismo energético encefálico e parece permanecer em concentração estável (considerada 1), sendo usada como denominador das relações na determinação dos outros metabólitos ^(70,72).

A colina total (Co) ressona em 3,22 ppm e representa a soma da fosforilcolina, glicerofosforilcolina e colina livre ^(70,72). É marcador do *turnover* da membrana celular, refletindo sua síntese e degradação ^(70,72).

O mio-inositol (Mi) é um açúcar que parece se localizar exclusivamente nos astrócitos e é reconhecido com osmolito cerebral ou regulador do volume celular. É também aceito como marcador astrocitário ^(69,71). Ressona em 3,56 e 4,06 ppm. Há outro açúcar, isômero do mio-inositol, chamado scylloinositol e que ressona em 3.36 ppm ^(70,72).

O tempo de eco selecionado interfere nos metabólitos identificados na espectroscopia, pois os metabólitos possuem diferentes tempos de relaxamento T2 ⁽⁷⁰⁾. Os elementos com T2 curto são melhor avaliados com tempo de eco curto, como, a título de exemplo, lipídeos, glutamina e mio-inositol ⁽⁷⁰⁾.

Com a idade, há variações na concentração dos metabólitos, evidenciada pelo aumento da colina e do mio-inositol até os oito meses de vida, normalizando-se até os dois anos ⁽⁷²⁾. Crianças até 14 anos apresentam espectro semelhante ao do adulto, embora a relação Naa/Cr seja até 20% maior ⁽⁷²⁾. Nos idosos (sessenta - noventa anos), a relação Naa/Cr é cerca de 20% menor e a relação Co/Cr é 10% maior em relação ao do adulto ⁽⁷²⁾. Christiansen *et al.* compararam dois grupos de voluntários saudáveis: oito pessoas de vinte - trinta anos e oito de sessenta - oitenta anos e encontraram Naa em maior concentração na região occipital do grupo mais jovem ⁽⁷³⁾. Os outros metabólitos não apresentaram diferenças significativas ⁽⁷³⁾. Esses autores avaliaram também as diferenças regionais

entre os metabólitos e encontraram concentrações de Naa mais altas na região occipital que nas outras regiões examinadas (lobos frontal e temporal e gânglios da base) ⁽⁷³⁾. McLean *et al.* avaliaram, quantitativamente, os metabólitos (Naa, Cr, Mi, Glx, Co) na substância cinzenta e branca, usando espectroscopia de prótons com tempo de eco curto e encontraram maior concentração de metabólitos na substância cinzenta, com exceção da colina ⁽⁷⁴⁾. O cerebelo apresenta menor concentração de Naa e maior concentração de Co e Cr que o encéfalo e a ponte apresenta maior concentração de Co ⁽⁷⁰⁾. Frente a essas variações, todo gráfico deve ser avaliado de forma comparativa, existindo na literatura tabelas para cada região e faixa etária.

Como uma técnica nova de exame, a espectroscopia de prótons ainda apresenta pontos a serem estudados, como os metabólitos e suas funções específicas. Entretanto, representa uma fonte valiosa de informações sobre o metabolismo cerebral *in vivo* e permite o estudo não invasivo em pacientes com diferentes doenças encefálicas.

Em 1989, Bruhn *et al.* estudaram várias lesões na espectroscopia de prótons, incluindo um cisto aracnóide, verificaram que o gráfico obtido não apresentava os metabólitos usuais vistos no parênquima normal ou em lesões sólidas, sendo composto apenas por pequeno pico de lactato ⁽⁷⁵⁾.

Em 1992, Gupta *et al.* estudaram dois tuberculomas na espectroscopia de prótons utilizando TE curto e observaram um grande pico em 1,28 ppm, atribuído a lipídeos ⁽⁷⁶⁾.

Em 1994, Harada *et al.* avaliaram um caso de abscesso e encontraram lipídeos e lactato, além de Naa e colina pela contaminação do voxel com parênquima ⁽⁷⁷⁾.

Em 1995, Kohli *et al.* reportaram um caso de cisto hidático avaliado pela espectroscopia de prótons *in vivo* e *in vitro*, evidenciando lactato, alanina, acetato e piruvato ⁽⁷⁸⁾.

Em 1995, Poptani *et al.* avaliaram 34 pacientes com lesões císticas intracranianas e encontraram ressonâncias de aminoácidos citosólicos, lactato, alanina e acetato nos sete abscessos estudados, lactato e um pico indefinido em 1,8 ppm nos sete cistos epidermóides ⁽⁷⁹⁾. Um caso de meningeoma cístico mostrou colina, lactato e alanina; um caso de schwannoma cístico mostrou lipídeo/lactato e dois casos de cistos aracnóides mostraram apenas lactato. O padrão espectroscópico dos tumores sólidos mostrou aumento da colina, lipídeo/lactato, e índices variáveis de Cr e Naa; porém, em tumores císticos, detectou-se apenas pequeno pico de colina como parte da necrose ou degeneração cística ⁽⁷⁹⁾. No mesmo ano, os autores publicaram outro estudo semelhante, ampliando sua casuística para 120 pacientes ⁽⁸⁰⁾. Encontraram alanina em 12 dos 13 casos de meningeoma, lactato nos casos de tumor epidermóide, craniofaringeoma e cisto aracnóide, lipídeos no cisto dermóide, ressonâncias de aminoácidos citosólicos, lactato, alanina e acetato nos abscessos. Em 11 casos de tuberculomas, ressonância de lipídeos foi o único achado. Nas lesões tumorais, os achados foram lactato, lipídeos, aumento da colina e redução ou ausência dos picos de Naa e Cr ⁽⁸⁰⁾.

Em 1995, Chang *et al.* estudaram 26 pacientes portadores de síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e apresentando lesões encefálicas, dentre as quais 11 casos de toxoplasmose e quatro casos de criptococomas, manifestados como lesões císticas com realce periférico ⁽⁸¹⁾. Os achados na toxoplasmose foram depleção dos metabólitos usuais e presença de lactato/lipídeos. Na criptococose, os achados foram picos menores de lactato e redução dos metabólitos, embora não tão acentuados como na toxoplasmose. Não foram descritos picos relacionados com aminoácidos do citosol, succinato ou acetato ⁽⁸¹⁾.

Em 1996, Grand *et al.* estudaram quarenta pacientes com lesões císticas: 35 decorrentes de tumores císticos/necróticos e cinco, de abscessos ⁽⁸²⁾. Identificaram lactato e lipídeos na parte necrótica do tumor e acetato, lactato, alanina, succinato e aminoácidos (valina, leucina e isoleucina) em todos os casos de abscessos ⁽⁸²⁾.

Em 1997, Chang *et al.* revisaram os achados na espectroscopia e difusão em lesões focais cerebrais na SIDA, tendo evidenciado lactato e lipídeos na toxoplasmose e criptococomas e apenas lipídeos nos tuberculomas ⁽⁸³⁾.

Em 1997, Kim *et al.* apresentaram 15 casos de lesões císticas (oito abscessos e sete lesões tumorais), definindo padrões espectroscópicos ⁽⁸⁴⁾. Em sete casos de abscessos, encontraram-se combinações de ressonâncias atribuídas a lactato, aminoácidos (valina, leucina e alanina) e ácidos orgânicos (acetato e succinato). Também foram detectados picos de metabólitos indefinidos em 2,2 ppm, 2,9 ppm, 3,2 ppm, 3,4 ppm e 3,8 ppm.

Em apenas um caso de abscesso, foram identificadas ressonâncias atribuídas a lactato e aminoácidos. Não há especificação quanto ao fato desse paciente estar ou não com algum tipo de tratamento antibiótico. Em seis casos de tumores, apenas pico do lactato foi definido. Em um caso, um pico amplo em 0,9 ppm foi definido e atribuído a lipídeos e/ou aminoácidos. Neste trabalho, avaliou-se um caso de neurocisticercose, porém foi excluído da análise ⁽⁸⁴⁾.

E 1998, Ravi *et al.* estudaram 24 pacientes com abscessos piogênicos e encontraram aspartato, aminoácidos citosólicos (valina, leucina e isoleucina), lactato, lipídeos, acetato, alanina, glutamato/glutamina, lisina, glicina e piruvato, sem evidências de succinato ⁽⁸⁵⁾. Lactato e aminoácidos estiveram presentes em todas as lesões examinadas. Em dois pacientes submetidos a tratamento clínico, a espectroscopia após quatro semanas pós-antibioticoterapia revelou apenas lactato ⁽⁸⁵⁾.

Em 1998, Chang *et al.* estudaram quarenta lesões intracranianas císticas de diversas etiologias, neoplásicas e não neoplásicas ⁽⁸⁶⁾. Dentre elas, quatro casos de neurocisticercose que mostraram lactato, succinato, alanina, lipídeos, acetato em ordem decrescente de frequência e um pico indefinido em 3,3 ppm. As demais lesões seguiram os padrões referidos na literatura, com exceção de ausência de picos definidos em um cisto aracnóideo ⁽⁸⁶⁾. Ainda nesse ano, Jayasundar *et al.* compararam os achados na espectroscopia de prótons em granulomas relacionados com a tuberculose, neurocisticercóticos e inespecíficos, sugerindo que os marcadores dessas lesões poderiam ser, respectivamente, lipídeos, baixa

relação sinal/ruído sem metabólitos definidos e reduzidos níveis dos metabólitos normais do encéfalo ⁽⁸⁷⁾.

Em 1999, Burtscher e Holtas compararam as diferenças na espectroscopia de prótons em abscessos não tratados e tratados ⁽⁸⁸⁾. O padrão dos primeiros confirma o espectro específico reportado previamente, enquanto os últimos mostraram alterações após antibioticoterapia, permanecendo apenas o pico atribuído ao lactato ⁽⁸⁸⁾.

Ainda em 1999, Grand *et al.* estudaram abscessos e tumores necróticos *in vivo* e *in vitro*, procurando definir a importância dos aminoácidos citosólicos (valina, leucina e isoleucina) no diagnóstico de abscessos ⁽⁸⁹⁾. Concluíram que, *in vitro*, é possível determinar a existência de tais aminoácidos em ambas as lesões, porém sua concentração é insuficiente para sua detecção *in vivo* nos tumores, sendo detectada em todos os abscessos analisados. Enfatizaram que a presença de aminoácidos citosólicos se aplica apenas a infecções bacterianas. Ponderaram também que ressonâncias de acetato e succinato, não detectadas em tumores necróticos *in vivo*, seriam úteis ao diagnóstico diferencial entre eles e lesões infecciosas ⁽⁸⁹⁾.

Em 2000, Shukla-Dave *et al.* avaliaram a acurácia da espectroscopia de prótons no diagnóstico diferencial de 51 lesões císticas intracranianas ⁽⁹⁰⁾. O diagnóstico pré-operatório foi baseado unicamente nos padrões espectrográficos obtidos. O diagnóstico correto foi feito em todos os 21 casos de abscessos, 19 dos vinte casos de tumores, nos três casos de cistos hidáticos e nos três casos de cistos aracnóides. Foi errôneo em um

caso de xantogranuloma e um caso de infarto, tendo sido diagnosticados como gliomas, e foi inconclusivo em um caso de glioblastoma multiforme (no qual se definiu apenas pico de lactato), em um caso de cisto gliopendimário e em um caso de neurinoma do acústico. Nos casos de diagnóstico correto, os picos definidos em cada patologia coincidiram com os já descritos previamente, com exceção da presença de succinato ao invés de piruvato em um cisto hidático ⁽⁹⁰⁾.

Em 2001, Gupta *et al.* reportaram a aplicação da espectroscopia de prótons e da transferência de magnetização (TM) no diagnóstico diferencial entre abscessos piogênicos e tuberculomas ⁽⁹¹⁾. Os últimos apresentaram menores índices de TM em sua parede, lactato e lipídeos na espectroscopia na ausência de aminoácidos. Todos os abscessos avaliados mostraram lactato, lipídeos e aminoácidos. Observaram, ainda, a presença de glicina (3,56 ppm) em 15 dos 33 abscessos avaliados ⁽⁹¹⁾.

Também em 2001, Pandit *et al.* relataram os achados da espectroscopia de prótons com tempos de eco curto e longo (35 ms e 144 ms, respectivamente) em um caso de neurocisticercose, onde encontraram picos de aminoácidos citosólicos (valina, leucina e isoleucina), lactato, alanina e succinato, aumento da colina e redução do N-acetil-aspartato e creatina ⁽⁹²⁾.

Os achados na espectroscopia de prótons das diferentes lesões referidas na revisão bibliográfica apresentada encontram-se sumarizados na **tabela 2**.

Tabela 2 – Achados da espectroscopia de prótons em lesões encefálicas de diversas etiologias

Lesões	Achados na espectroscopia de prótons
Cisto aracnóide	Lac
Tuberculoma	Lip
Toxoplasmose	Lip e Lac
Criptococose	Lip e Lac
Cisto hidático	Lac, Ala, Ace, Succ, Piruvato
Abscesso	Lip, Lac, AA Ci, Ala, Ace, Succ, (em um relato, adicionaram aspartato, lisina, glicina, glutamato/glutamina e piruvato)
Neurocisticercose	Lac, Succ, Ala, Lip, Ace, AA Ci
Tumor sólido	↑ Co, Lip e Lac
Tumor cístico/necrótico	Co
Meningeoma cístico	Co, Lac, Ala
Epidermóide	Lac
Cisto dermóide	Lip
Craniofaringeoma	Lac
Schwanoma cístico	Lip e Lac

AA Ci = aminoácidos do citosol ou citosólicos, Ace = acetato, Ala = alanina, Co = colina, Lac = lactato, Lip = lipídeos, Succ =succinato.

3 - Objetivos

3.1 OBJETIVOS

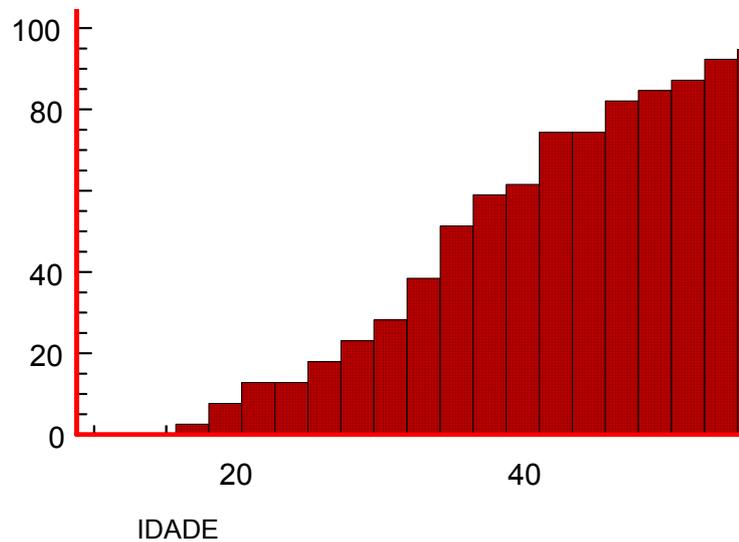
- 1) Estudar as características de sinal das lesões císticas da neurocisticercose na seqüência ponderada em difusão e calcular os respectivos valores dos CDA.
- 2) Estudar a freqüência individual e a combinação de metabólitos nessas lesões císticas na espectroscopia de prótons por RM.
- 3) Avaliar a possibilidade de se obter um perfil na difusão e na espectroscopia de prótons que caracterize a neurocisticercose e seja útil ao diagnóstico diferencial com outras lesões císticas.

4 - Casuística e Métodos

Para este estudo foram avaliados, prospectivamente, 38 pacientes com neurocisticercose, provenientes do Ambulatório de Neurocisticercose e do Pronto Socorro do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-USP), no período de julho de 2000 a novembro de 2002. Esses pacientes foram incluídos nesta casuística por apresentarem lesões císticas da neurocisticercose (portanto, nas fases patológicas vesicular e coloidal), com diagnóstico definitivo ou provável, segundo os critérios diagnósticos revisados de Del Brutto ⁽³⁵⁾, nas topografias intraparenquimatosa, intraventricular e racemosa. Foram excluídos do estudo os pacientes que, no momento do exame, não apresentavam lesões císticas e, sim, as formas nodular granular ou calcificada, mesmo com diagnóstico clínico e/ou laboratorial positivo para neurocisticercose. Os exames de RM foram solicitados pelos médicos responsáveis pelos pacientes, sendo as seqüências de difusão e espectroscopia de prótons acrescentadas em razão desta pesquisa, com o consentimento do médico responsável. Todos os pacientes concordaram com a realização do exame e o único paciente com idade inferior a 18 anos teve o consentimento dado pela mãe, que acompanhou o exame. No momento do exame, nenhum paciente estava sob tratamento específico com antiparasitários.

4.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

Nos 38 pacientes selecionados, estudaram-se 39 lesões, pois, em um paciente (número 1 e 2 – vide anexo 1); duas lesões grandes foram aproveitadas no estudo. Foram estudadas 38 lesões na difusão (em um paciente, não foi realizada por motivos técnicos) e 39 lesões na espectroscopia de prótons (delas, ou seja, das lesões escolhidas para o posicionamento do voxel, 16 estavam na fase vesicular - sem nítidos sinais inflamatórios pericísticos; 13 estavam na fase coloidal - com edema e realce pericísticos, ainda que discreto; seis eram racemosas e quatro intraventriculares). Dos 38 pacientes, 28 (74%) eram homens, com variação estimada de 66 a 82%, usando-se intervalo de confiança de 95 %, e dez eram mulheres (26 %), com variação estimada entre 18 a 34%, usando-se intervalo de confiança de 95%. As idades variaram de 17 a sessenta anos (mediana 36 anos). A freqüência cumulativa dos pacientes em função da idade encontra-se no **gráfico 1**. Do total de pacientes, 29 apresentavam epilepsia (76,3%); quatro, hipertensão intracraniana (10,5%), quatro, síndromes mistas (hipertensão intracraniana + déficits focais + epilepsia) (10,5%) e um apresentava cefaléia (2,6%).

Gráfico 1- Frequência cumulativa dos pacientes em função da idade

Em 27 (71%) pacientes havia duas ou mais lesões e em 11 (29%) a lesão era única. Em 23 pacientes (60%), pelo menos uma lesão apresentava escólex e em 27 (71%) pelo menos uma lesão apresentava realce, tênue ou acentuado. É importante salientar que os critérios para a escolha da lesão na qual se posicionou o voxel ou volume de interesse para a espectroscopia ou se mensuraram os valores do CDA foram o diâmetro e a localização, assim a presença de escólex ou realce não teve influência neste estudo. Quanto à localização, 23 pacientes (60,5%) apresentaram apenas uma localização da lesão/das lesões, sendo em 12 casos (31,5%) intraparenquimatosas; em sete (18,5%), racemosas e em quatro (10,5%), intraventriculares. Quinze pacientes (39,5%) apresentaram forma mista, 14 (36,8%) casos combinando a forma intraparenquimatosa com a racemosa e um (2,7%), intraventricular e intraparenquimatosa.

Quanto ao diagnóstico de neurocisticercose, os pacientes foram divididos em dois grupos: com diagnóstico provável e definitivo, segundo os critérios de Del Brutto. Os dois grupos foram estudados e analisados de forma semelhante. Trinta e três pacientes (87%) tinham diagnóstico definitivo, determinado pela presença de escólex, biópsia da lesão ou pela presença de múltiplas lesões em diferentes estágios de evolução, associada a LCR positivo (ELISA reagente) e epidemiologia consistente. Cinco deles (13%) tinham diagnóstico provável de neurocisticercose, baseados em critérios clínicos, epidemiológicos e LCR positivo (ELISA reagente). Oito pacientes foram submetidos à biópsia, sendo sete positivas, revelando parede de cisticerco. Em um paciente (CR), a biópsia mostrou parênquima cerebelar (tratava-se de cisto de IV ventrículo) com sinais de hemorragia. Esse paciente, natural de zona endêmica, apresentava longo histórico de tratamento para cistos intraventriculares, com derivação ventricular por hipertensão intracraniana, ELISA no LCR altamente reativo para neurocisticercose e foi reinternado, após três meses do referido exame com novo cisto ventricular, então observado e tratado por via endoscópica. O diagnóstico definitivo de neurocisticercose foi aceito e supôs-se que a biópsia negativa não teve amostragem correta. Tal lesão apresentou comportamento na difusão e picos na espectroscopia semelhantes aos obtidos em cistos cisticercóticos com diagnóstico definitivo. Em trinta pacientes, foi obtido o ELISA no LCR, tendo sido positivo para neurocisticercose em 27 pacientes e negativo, em três. Em quatro pacientes,

o LCR não foi colhido, tendo como justificativa o quadro de hipertensão intracraniana.

4.2 METODOLOGIA

Todos os exames de RM (incluindo a espectroscopia de prótons e difusão) foram realizados no Departamento de Radiologia do HC-USP, em magneto de 1,5 T (Signa Horizon LX: GE Medical System), capaz de aquisições ecoplanares. As imagens ponderadas em difusão foram realizadas no plano axial, com seqüência de pulso *single shot* eco planar, utilizando-se TR=9999 ms, TE=105 ms, NEX (número de excitações) =1, FOV (campo de visão) =24x19 cm, matriz 96x128, múltiplos cortes (trinta) de 5,0 mm de espessura sem intervalos. Aplicou-se elevado gradiente de difusão ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$) nos três eixos direcionais (X,Y, Z), obtendo-se a somatória vetorial dos eixos para a análise. Não se fizeram análises separadas para cada eixo do gradiente de difusão. Os mapas de coeficiente de difusão aparente (CDA) foram calculados através do método de estimativa linear em escala logarítmica, com b de 0 e 1000 s/mm^2 . Os valores numéricos dos CDA foram calculados em uma lesão escolhida para cada paciente, exceto em um paciente (paciente 1 e 2 – vide anexo 1) com duas lesões grandes em topografias diferentes, no qual se realizaram duas medidas (uma em cada lesão). Calcularam-se, também, os CDA do LCR nos ventrículos laterais (cornos anteriores e posteriores, evitando-se os plexos

coróides) e do parênquima cerebral normal contralateral à lesão aferida para comparação.

A espectroscopia de prótons com voxel (volume de interesse) único foi feita com seqüência de localização PRESS (*Point-resolved spectroscopy*), utilizando-se TR fixo de 1500 ms e TE variável de 30 e 135 ms para a análise de metabólitos com *J-coupled* tais como aminoácidos citosólicos e lactato, que apresentam inversão de fase com a utilização TE de 135 ms. Por fatores técnicos, em um paciente obteve-se apenas TE de 30 ms, conferindo informações suficientes sem prejuízo da análise. Previamente, o sinal da água foi suprimido por um pulso de saturação frequência-seletivo, na faixa de ressonância da água, aceitando-se como satisfatória a largura do pico da água variando entre 2 a 6 Hz. A homogeneização do campo foi satisfatória em todos os casos. O voxel foi manualmente localizado na lesão maior e melhor posicionada, evitando-se, quando possível, proximidade com a superfície óssea. O tamanho do volume de interesse variou de acordo com as dimensões das lesões avaliadas, que tiveram entre 0,5 a 6,5 cm, assim como o número de aquisições e o tempo de cada seqüência. Quanto menor o volume de interesse utilizado, maior o número de aquisições (e maior o tempo da seqüência) para melhor qualidade do espectro obtido. Os demais parâmetros técnicos da espectroscopia foram mantidos.

Após a difusão e a espectroscopia de prótons, realizaram-se seqüências convencionais sem contraste axial SE pesada em T1 (TR 500ms/ TE 14ms/ NEX2), FSE pesada em T2 (TR 4500ms/ TE 100ms/ NEX2) e

FLAIR (TR 8402ms/ TE 142ms/ TI 2100ms/ NEX2). Após o uso de contraste (Gadolinium: 1,0mMol/Kg), obtiveram-se seqüências pesadas em T1 nos planos axial, coronal e sagital.

Analisaram-se, para comparação, 16 pacientes com lesões tumorais císticas ou parcialmente císticas, seguindo-se o mesmo protocolo adotado para as lesões neurocisticercóticas. As lesões estudadas para comparação foram quatro astrocitomas anaplásicos (AA), um astrocitoma pilocítico (AP), quatro glioblastomas multiformes (GBM), um meningioma papilífero, um neurocitoma central, um hemangioblastoma e quatro metástases (vide anexo 8). Dos 16 pacientes, 15 tiveram confirmação anatomopatológica e um, com tumor de tronco cerebral, teve seu diagnóstico baseado nos exames de imagem e quadro clínico.

4.3 ANÁLISE DOS DADOS

A análise das imagens ponderadas em difusão foi feita visualmente pela autora, por uma experiente neurorradiologista (C.C.L.) e pelo orientador (L.A.B.), comparando-se o sinal da lesão estudada com o LCR, assim como os valores de CDA. Foram consideradas lesões hipointensas as que exibiam sinal semelhante ou apenas ligeiramente superior ao LCR e hiperintensas, aquelas que exibiam sinal maior que o do tecido encefálico.

Os gráficos espectroscópicos obtidos foram avaliados qualitativamente pela autora e pela física especializada em espectroscopia a serviço do Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas (M.C.G.O.), com

conhecimento prévio do diagnóstico. Não se fizeram análises quantitativas, sendo avaliada apenas a presença de um determinado pico ou o perfil espectroscópico da lesão estudada. Em 28 pacientes, foi feita análise com *software* específico de pós-processamento (SAGE, GE, Medical Systems) para confirmação dos picos existentes, 27 análises tendo sido consideradas adequadas. A designação dos picos foi feita com base na literatura existente. Os picos encontrados nas lesões foram separados em específicos (aminoácidos citosólicos, alanina, succinato e acetato) e inespecíficos (lipídeos e lactato), com base no fato de que os primeiros são essencialmente vistos em lesões infecciosas, como abscessos e neurocisticercose, e os últimos são encontrados em várias lesões de diferentes etiologias, como infecciosas, inflamatórias, dis/demielinizantes e tumorais.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente, procedeu-se a uma análise descritiva da população em estudo quanto ao sexo e idade, sendo as proporções de pacientes do sexo masculino e feminino expressas em intervalos de confiança de 95%.

As variáveis do presente estudo foram testadas em relação à sua aderência à distribuição normal (Gaussiana). Não tendo havido aderência satisfatória, optou-se, nas comparações entre pacientes e entre variáveis no mesmo paciente, pela utilização de testes não paramétricos.

As diferenças foram testadas com o uso do teste de Kruskal-Wallis ou teste de Mann-Whitney. As diferenças entre variáveis no mesmo paciente foram testadas por meio do teste de Friedman e do teste de Wilcoxon. As proporções foram testadas através de tabelas de contingência, aplicando-se o teste exato de Fisher. As correlações entre variáveis foram testadas com a determinação do coeficiente “Rho” de Spearman (R_s).

As influências de variáveis explicativas sobre variáveis estabelecidas como resposta foram testadas inicialmente, por meio de análise univariada, com a utilização dos testes já descritos. Quando houve significância, as influências foram testadas posteriormente procurando-se ajustar modelos de regressão logística binária e ordinal, sendo as estimativas obtidas pelo método *log likelihood* / *maximum likelihood*.

Em todos os testes, foi adotado o nível de significância de 0,05.

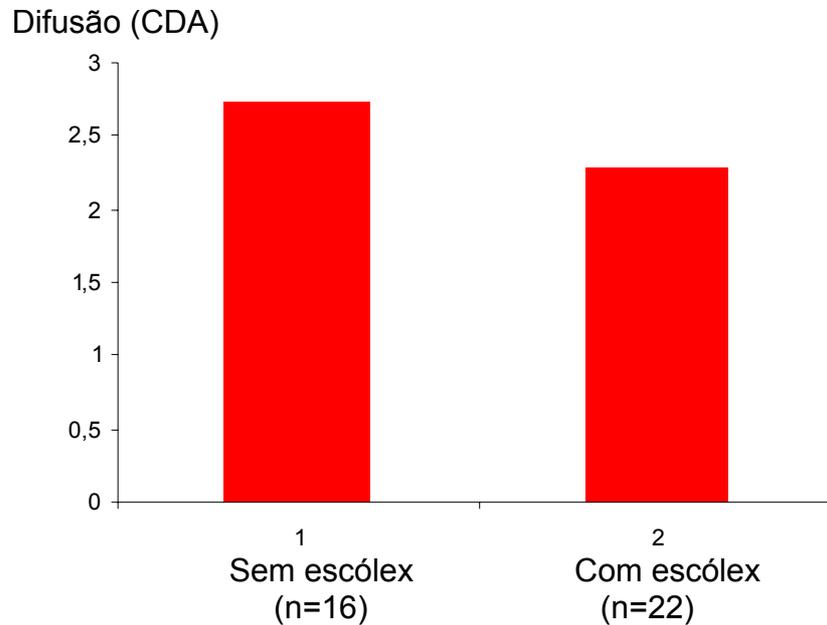
5 - Resultados

5.1 ANÁLISE DA DIFUSÃO

Todas as lesões císticas sem e com realce exibiram hipossinal na difusão, similar ou ligeiramente superior ao do LCR. Não houve variação relacionada com a topografia ou com o número de lesões quanto ao sinal na difusão. Os valores do CDA das lesões variaram de $1,36$ a $3,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (mediana $2,57 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), do LCR variaram de $1,12$ a $3,28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (mediana $2,50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) e do parênquima cerebral contralateral à lesão, de $0,67$ a $0,91 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (mediana $0,79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$).

Avaliou-se o valor do CDA das lesões em relação à presença ou ausência do escólex. A difusão comportou-se como variável com aderência inadequada à distribuição normal, optando-se pela utilização de teste não paramétrico. Verificou-se associação significativa entre os valores do CDA e a presença/ausência do escólex, com tais valores sendo discreta, porém significativamente menores nas lesões com escólex presente (**gráfico 2**).

Gráfico 2 - Relação entre CDA e presença ou ausência de escólex nas lesões císticas

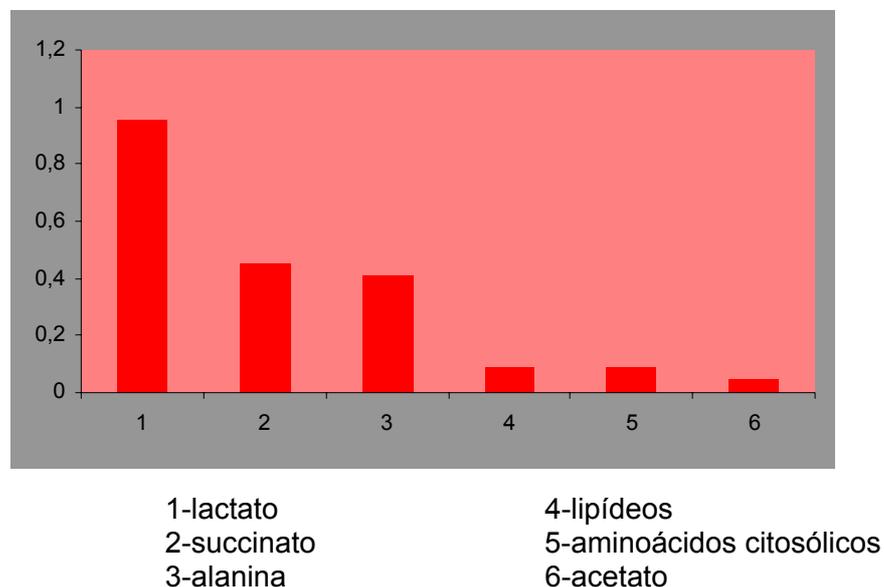


5.2 ANÁLISE DA ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS

Devido à dificuldade de avaliação da espectroscopia de lesões muito pequenas ou localizadas próximo a superfícies ósseas, gerando gráficos ruidosos, inadequados para a análise mesmo com o auxílio de programa específico de pós-processamento, apenas 27 das 39 lesões foram avaliadas. O lactato foi o metabólito mais freqüente (96,3%), seguido por succinato (48%), alanina (40%), lipídeos (15%), aminoácidos citosólicos (7,5%) e acetato (3,7%). A freqüência individual dos metabólitos está expressa no **gráfico 3**. O lactato foi detectado com metabólito único em cinco lesões (18,5%). As combinações mais freqüentes foram lactato e succinato; lactato,

succinato e lipídeos; lactato e lipídeos/aminoácidos citosólicos e lactato, succinato, alanina e lipídeos/aminoácidos citosólicos, cada qual identificada em três casos. As combinações de lactato e alanina e lactato, succinato e alanina foram identificados em dois casos cada. As demais combinações foram constatadas em um caso cada: lactato, alanina e aminoácidos citosólicos; lactato, succinato e lipídeos/aminoácidos citosólicos; lactato e lipídeos; lactato, alanina e acetato e lactato, succinato, alanina e aminoácidos citosólicos. Alanina isolada foi identificada em um caso.

Gráfico 3 - Frequência individual dos metabólitos encontrados na análise espectroscópica de 27 lesões císticas neurocisticercóticas



Durante a análise dos resultados obtidos na espectroscopia de prótons, observou-se que o diâmetro dos cistos foi o fator que mais limitou a obtenção de gráficos adequados. Avaliando-se sua relação com a

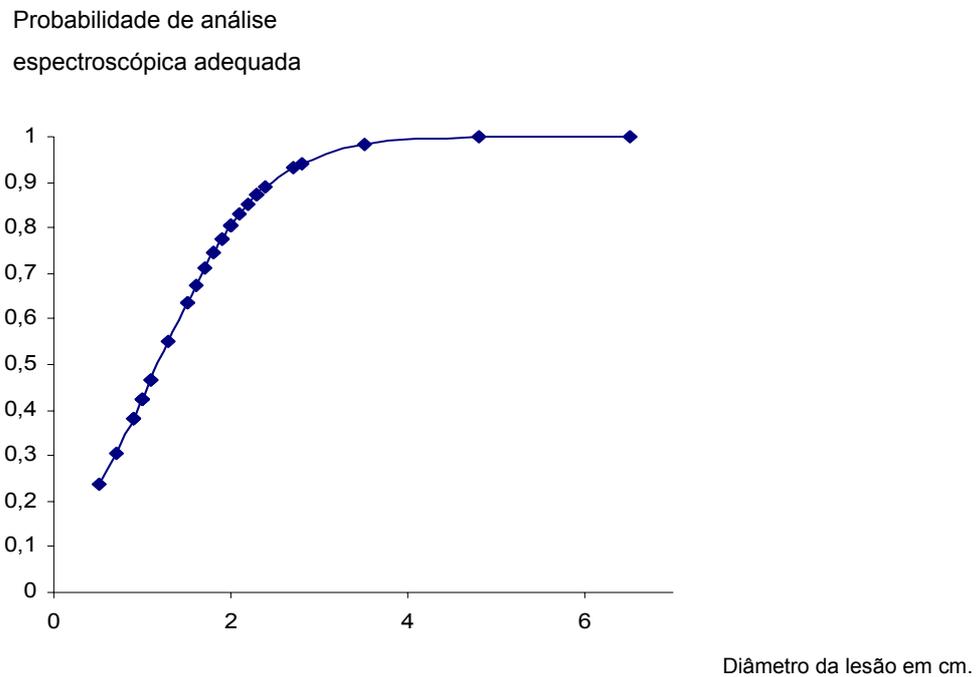
probabilidade de gráfico espectroscópico adequado, observou-se que havia diferenças de diâmetro significativas entre as lesões desses dois grupos (**tabela 3**). Para verificar a relação entre o diâmetro da lesão e a probabilidade de um gráfico espectroscópico adequado à análise, procurou-se ajustar um modelo de regressão logística, tendo como variável explicativa o diâmetro da lesão e como variável resposta, o sucesso ou insucesso da análise espectroscópica. O modelo escolhido ajustou-se adequadamente aos dados observados ($\chi^2 = 8,881$, $p = 0,0029$), sendo possível estabelecer a relação citada, como expressa no **gráfico 4**.

Tabela 3 - Diâmetros entre lesões com gráficos espectroscópicos inadequados e adequados

	inadequados	adequados	
Média	1,325	2,18519	
DP	0,39572	1,21488	
Mediana	1,2	2	p=0,002
Limites	0,9 a 1,9	0,5 a 6,5	Teste de Mann-Whitney

Diâmetros expressos em cm.

Gráfico 4 - Relação entre diâmetro da lesão avaliada e a probabilidade de se obter um gráfico espectroscópico adequado à análise



Tais achados estatísticos possibilitaram a determinação de um diâmetro mínimo (*cut-off*) para se prever o sucesso da espectroscopia. Esse diâmetro, para uma probabilidade de análise espectroscópica adequada com especificidade de 100% e sensibilidade de 67%, foi de 2,0 cm (**tabela 4**).

Tabela 4 - Relação entre diâmetro mínimo da lesão e a probabilidade de análise espectroscópica adequada

Diâmetro	Sensibilidade	Especificidade
0,4	100%	0%
1,7	78%	75%
2	67%	100%

O diâmetro da lesão foi avaliado quanto à probabilidade de se detectar pelo menos um ou de se detectarem pelo menos dois metabólitos específicos na espectroscopia, observando-se que, nas 27 espectroscopias adequadas à análise, 18 apresentaram pelo menos um metabólito específico e nove apenas metabólitos inespecíficos. Não houve diferença significativa entre as medianas dos dois grupos (**tabela 5**). Não foi possível obter um modelo de regressão logística que se ajustasse adequadamente aos dados observados ($\chi^2= 2,507$, $p= 0,1133$). Entre as lesões cujo espectro foi considerado satisfatório para análise, não há relação significativa entre o diâmetro e a detecção de pelo menos um metabólito específico. A partir do momento em que o espectro foi considerado adequado para a análise, existiu a probabilidade de se detectar um metabólito específico. Das 27 espectroscopias analisadas, oito casos apresentaram pelo menos dois metabólitos específicos e os 19 restantes, um ou nenhum (já referidos previamente). Observou-se diferença significativa entre as medianas dos dois grupos (**tabela 6**).

Tabela 5 - Diâmetro das lesões que só apresentavam metabólitos inespecíficos (1) e das que apresentavam pelo menos um metabólito específico (2)

	1	2
Média	1,73333	2,41111
DP	0,57446	1,39279
Mediana	2	2,05
Limites	0,7 a 2,4	0,5 a 6,5

$p=0,1771$ (teste de Mann-Whitney)

Diâmetros expressos em cm.

Tabela 6 - Diâmetro das lesões que apresentavam apenas um metabólito específico ou metabólitos inespecíficos (1) e das que apresentavam pelo menos dois metabólitos específicos (2)

	1	2
Média	1,78421	3,1375
DP	0,71279	1,64398
Mediana	2	2,45
Limites	0,5 a 3,5	2 a 6,5

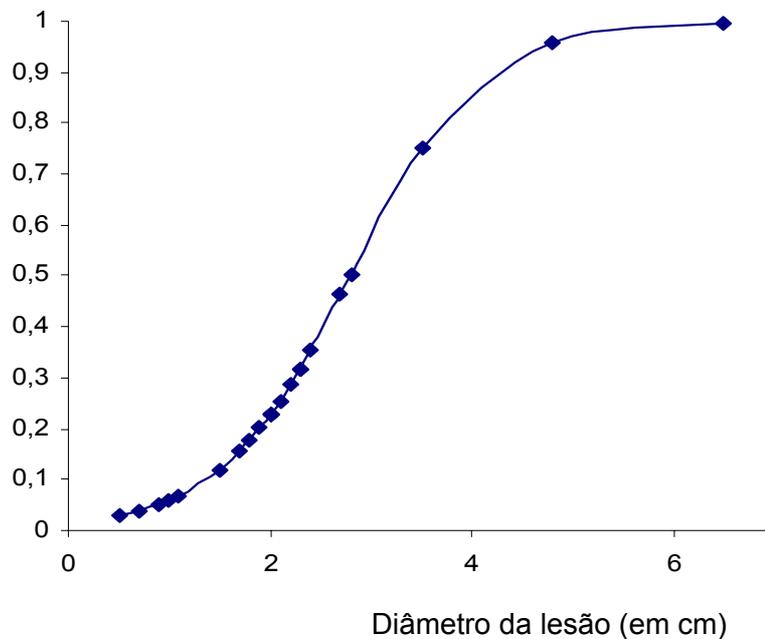
p=0,0086 Teste de Mann-Whitney

Diâmetros expressos em cm.

Procurou-se ajustar um modelo de regressão logística tendo como variável explicativa o diâmetro da lesão e como variável resposta, a detecção ou não de pelo menos dois metabólitos específicos. O modelo de regressão logística escolhido ajustou-se adequadamente aos dados observados ($\chi^2= 8,202$, $p= 0,0042$), indicando a existência de associação significativa entre as variáveis citadas, ilustrada pelo **gráfico 5**.

Gráfico 5 - Relação entre o diâmetro da lesão e a detecção de pelo menos dois metabólitos específicos

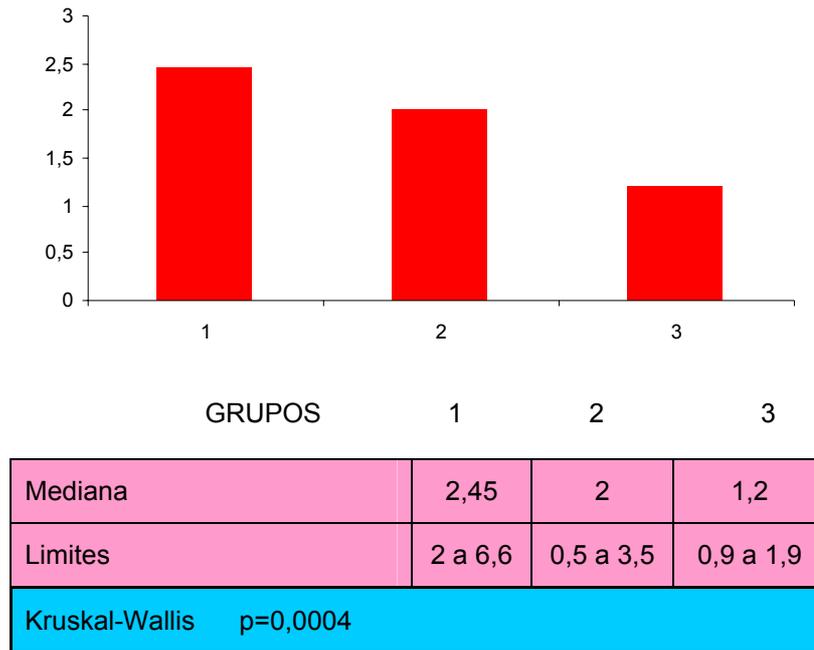
Probabilidade de detecção de pelo menos dois metabólitos específicos.



De forma análoga, foi feita uma análise multifatorial verificando-se a relação entre o diâmetro da lesão e a detecção de dois ou mais metabólitos específicos (grupo 1), menos de dois metabólitos específicos (grupo 2) e a impossibilidade de análise do gráfico obtido na espectroscopia (grupo 3). Inicialmente, checou-se a possível diferença nos diâmetros da lesão nos três grupos designados acima, com uso da estatística não paramétrica de Kruskal-Wallis. A seguir, procurou-se ajustar um modelo de regressão logística ordinal, tendo-se como evento ou variável resposta um dos três grupos descritos e como variável explicativa, o diâmetro da lesão. Houve diferenças significativas entre os diâmetros das lesões dos três grupos, como se mostra no **gráfico 6**.

Gráfico 6 - Diferenças de diâmetro entre lesões com dois ou mais metabólitos específicos (grupo 1), menos de dois metabólitos específicos (grupo 2) e lesões com impossibilidade de análise do gráfico obtido na espectroscopia (grupo 3)

Gráfico da mediana dos grupos de lesões.



Diâmetros expressos em cm.

Testaram-se possíveis associações entre a localização da lesão (intraparenquimatosa, intraventricular e racemosa) e a detecção de metabólitos específicos, procurando-se analisar tabelas de contingência através do teste exato de Fisher. Não se observou associação significativa entre essas variáveis.

5.3 ANÁLISE DAS LESÕES TUMORAIS ESTUDADAS PARA COMPARAÇÃO

Em relação ao grupo comparativo de tumores do parênquima cerebral (n=16), não foi feita diferenciação entre tipo histológico, sendo avaliados em conjunto tumores malignos e benignos, primários e metastáticos.

Na análise da difusão, observou-se que as lesões desse grupo apresentavam hipossinal, com exceção de duas lesões metastáticas (com sítio primário no pulmão) que apresentaram hipersinal, com valores de CDA menores que as 14 lesões restantes (a saber: 0,8 e 1,13 x 10⁻³ mm² /s). Os valores dos CDA, nesse grupo de tumores, variaram de 0,8 a 3,08 x 10⁻³ mm² /s, com mediana de 2,85 x 10⁻³ mm² /s. Fez-se a comparação entre a difusão obtida no grupo de neurocisticercose (n=38) e aquela constatada no grupo de tumores (n=16), observando-se que seus achados eram sobreponíveis, ambos exibindo hipossinal nessa seqüência (exceto pelas duas lesões metastáticas previamente relatadas). As medianas dos valores de CDA dos grupos comparados não demonstraram diferença significativa com p= 0,1344 (**tabela 7**).

Tabela 7 - Comparação entre os achados de difusão obtidos no grupo de neurocisticercose (n=38) e no grupo de tumores (n=16)

	Neurocisticercose (n=38)	Tumores (n=16)	
Média	2,473157895	2,595625	
DP	0,499194515	0,665762408	p=0,1344 Teste de Mann-Whitney
Mediana	2,615	2,85	
Mín	1,36	0,8	Diferença não significativa
Máx	3,18	3,08	

A espectroscopia de prótons, nesse grupo de tumores (direcionando-se a análise para as áreas císticas/necróticas), mostrou a presença de lipídeos em 15 lesões (93%) e de lactato em 13 (81%), sendo que 12 casos mostraram esses metabólitos combinados (75%). Em nove casos, detectou-se Naa e em sete colina, fato que pode ser explicado por contaminação do voxel com margem da lesão ou parênquima circundante, devido aos contornos irregulares de tais tumores. Não foram caracterizados succinato, alanina, acetato ou aminoácidos citosólicos.

Para a comparação entre os achados de espectroscopia, criou-se um subgrupo de pacientes com neurocisticercose (n=19) e que apresentavam gráficos espectroscópicos considerados adequados. Excluíram-se os gráficos ruidosos (insuficientes para a determinação de metabólitos) e os casos nos quais não foi possível a definição entre lipídeos e aminoácidos do citosol. A análise comparativa dos dois grupos mostrou os achados abaixo apresentados.

- Os lipídeos predominavam nas lesões tumorais, com uma diferença significativa (**tabela 8**).

Tabela 8 - Comparação entre lipídeos nas lesões de neurocisticercose e tumores

	Lip +	Lip -	
NC	4	15	19
TU	15	1	16
	19	16	35
	0,210526	0,9375	
p<0.001	Teste χ^2		

- A ausência de succinato e alanina nas lesões tumorais e seu achado na neurocisticercose determinaram uma diferença significativa entre tais patologias (**tabelas 9 e 10**).

Tabela 9 e 10 - Comparação entre succinato e alanina nas lesões de neurocisticercose e tumores

	Succ +	Succ -	
NC	9	10	19
TU	0	16	16
	9	26	35
	1	0,3846154	
p=0,001	Teste exato de Fisher		

	Ala +	Ala -	
NC	8	11	19
TU	0	16	16
	8	27	35
	1	0,407407	
p=0,004	Teste exato de Fisher		

- O lactato foi encontrado em ambos os grupos em incidência similar, não oferecendo diferença significativa (**tabela 11**).

Tabela 11 - Comparação entre lactato nas lesões de neurocisticercose e tumores

	Lac +	Lac -
NC	18	19
TU	13	16
	31	35
	0,580645	0,25
p=0,312	Teste exato de Fisher	

- A comparação entre aminoácidos do citosol e acetato também não favoreceu um diagnóstico, sem diferença significativa entre os grupos (**tabelas 12 e 13**).

Tabelas 12 e 13 - Comparação entre aminoácidos do citosol e acetato nas lesões de neurocisticercose e tumores

	AACI+	AACI -
NC	2	19
TU	0	16
	2	35
	1	0,515152
p=0,489	Teste exato de Fisher	

	Acet +	Acet -
NC	1	18
TU	0	16
	1	34
	1	0,529412
p=0,999	Teste exato de Fisher	

6 - Discussão

6.1 CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA ESTUDADA

Comparando-se nossa amostra com outras amostras nacionais relevantes, observou-se que houve predomínio do sexo masculino, fato divergente de Takayanagui *et al.*, que encontraram leve predominância do sexo feminino, porém em acordo com Netto *et al.*, Almeida-Pinto *et al.* e Amaral *et al.*, que encontraram maior número de pacientes do sexo masculino ^(13,93,94,95). Gomes e Sotelo *et al.*, em seus estudos sobre neurocisticercose não encontraram diferença significativa entre os gêneros ^(96,97). Em relação à faixa etária notou-se concentração de pacientes na quarta década, em razoável acordo com Gomes, cujo grupo etário de maior incidência esteve entre 21 e quarenta anos, Sotelo *et al.* que encontraram um pico de incidência entre 25 e 35 anos, e Amaral *et al.*, onde a mediana da faixa etária foi de 32,3 anos ^(95,96,97).

A localização isolada mais freqüente das lesões neste estudo foi a intraparenquimatosa, semelhante ao relatado por Gomes e Amaral *et al.* ^(95,96). Entretanto, em alguns relatos da literatura, a forma intraparenquimatosa isolada foi encontrada em apenas 20% dos casos ^(98,99). Lotz *et al.* afirmam que a neurocisticercose é, predominantemente, uma doença do espaço subaracnóideo (forma racemosa) ⁽¹⁰⁰⁾. Em relação às

formas mistas, a mais freqüente neste estudo foi a associação entre a intraparenquimatosa e a racemosa, divergindo de Amaral *et al.* e Gomes, cuja associação mais comum foi a forma intraparenquimatosa e intraventricular ^(95,96).

A apresentação clínica mais freqüente foi a síndrome epiléptica, seguida pela síndrome de hipertensão intracraniana. Tais achados estão em concordância com Takayanagui *et al.* ⁽⁹³⁾. Netto *et al.* encontraram, em análise de necropsias, 50% dos casos na forma assintomática ⁽¹³⁾. A ausência da forma assintomática neste estudo deve-se ao fato de que os pacientes eram provenientes do ambulatório específico para neurocisticercose, para onde já haviam sido encaminhados de outros setores de triagem pela epidemiologia e sintomas sugestivos. Os pacientes com formas graves, como a hipertensiva e a meníngea, estavam hospitalizados no momento do exame. Um paciente apresentou hemiparesia esquerda como quadro clínico, sendo diagnosticado infarto agudo na difusão em topografia frontoparietal direita. Esse paciente apresentava a forma racemosa da neurocisticercose, com lesões nas cisternas da base, inclusive adjacente às artérias carótidas internas. Tal apresentação clínica é conhecida como forma apoplética da neurocisticercose e sua base fisiopatológica relaciona-se com a arterite ou periarterite, envolvendo vasos de pequeno e médio calibre e, mais raramente, de grande calibre ^(15,93,101).

6.2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Dado que não existe um quadro clínico específico para neurocisticercose e que os exames complementares do LCR disponíveis na prática diária, os quais são de importância extrema no diagnóstico, podem ser negativos, os exames de imagens, principalmente a RM, passaram a representar ferramenta diagnóstica essencial, fazendo parte dos critérios diagnósticos de forma definitiva ⁽³⁵⁾. No estudo de Gomes, em que 165 pacientes com neurocisticercose foram analisados com RM e TC, relatou-se que a RM foi capaz de definir a presença de sinais sugestivos da doença em 100% dos casos, além de detectar a presença de escólex em lesões císticas intraventriculares ⁽⁹⁶⁾.

Os casos nos quais as lesões neurocisticercóticas apresentam-se como lesões císticas únicas com realce anelar e edema periférico constituem um dilema diagnóstico, pois devem ser diferenciadas de outras lesões, tais como tumores e abscessos, que se mostram de forma similar nas seqüências morfológicas ponderadas em T1 e T2. No entanto, há algumas diferenças nas seqüências funcionais, como a difusão e espectroscopia de prótons, que podem ser usadas como auxílio no diagnóstico diferencial.

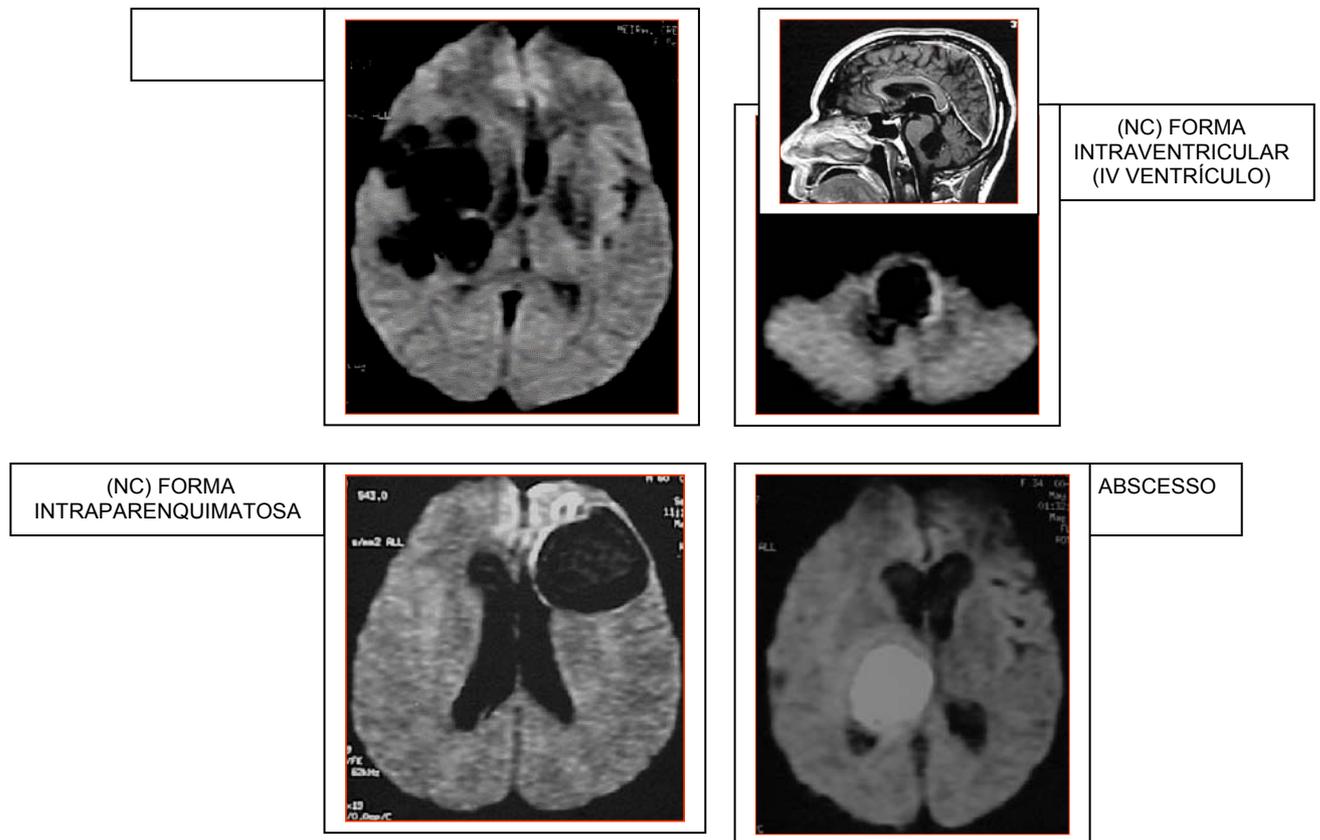
6.2.1 DIFUSÃO

Os cistos cisticercóticos estudados apresentavam sinal semelhante ou ligeiramente superior ao do LCR na difusão, sempre hipossinal. Os valores

do CDA também foram sobreponíveis, sendo que o CDA das lesões variou de $1,36$ a $3,18 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (mediana $2,57 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) e o do LCR variou de $1,12$ a $3,28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (mediana $2,50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), indicando ausência de restrição à difusão no interior dessas lesões, independente da topografia da lesão ou da presença de edema ou realce periférico. A intensidade de sinal e os valores de CDA encontrados foram compatíveis com os achados de Bergui *et al.* e com os dados das lesões hipointensas descritas por Park *et al.* ^(59,63). Os últimos autores, entretanto, relataram lesões hiperintensas na fase coloidal, bem como uma lesão vesicular também hiperintensa, achado não evidenciado em nosso estudo. Tal discrepância talvez possa ser explicada, em parte, por características morfológicas e bioquímicas diferentes dos cisticercos asiáticos. No entanto, tal explicação é puramente hipotética e carece de confirmação que correlacione os achados da difusão com os aspectos anatomopatológicos e bioquímicos específicos. Outro ponto que merece destaque no relato de Park *et al.* são os valores de CDA apresentados por duas lesões com hipersinal: $1,19$ e $1,01 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, maiores que os observados pelos mesmos autores para os abscessos ($0,48$ a $0,95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), embora com comportamento de sinal semelhante ao deles na difusão ⁽⁵⁹⁾.

Neste estudo, o comportamento dos cistos cisticercóticos na difusão foi significativamente diferente daquele da maioria dos casos de abscessos apresentados na literatura, permitindo o diagnóstico diferencial como ilustrado na **figura 4**.

Figura 4- Exemplos do comportamento das lesões císticas da neurocisticercose (NC) e dos abscessos na difusão



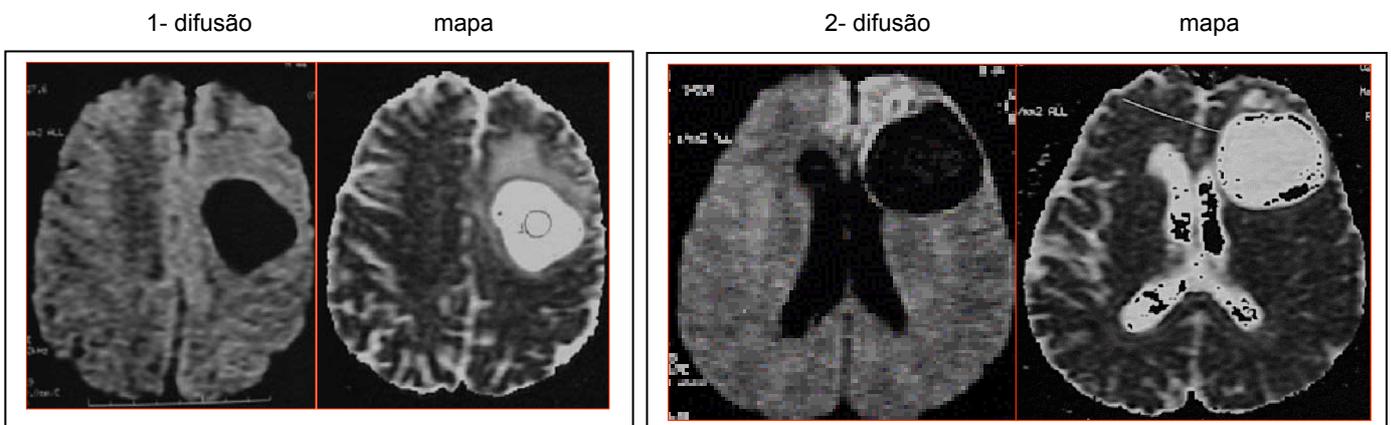
As lesões da NC apresentam hipossinal nas imagens ponderadas em difusão, ao contrário do abscesso que apresenta hipersinal.

Ebisu *et al.* avaliaram o aspirado de abscessos *in vitro*, e obtiveram o mesmo sinal (hipersinal) que *in vivo*, sugerindo que a restrição à difusão provém da hiper celularidade e da viscosidade do seu conteúdo, causadas pela fibrina ⁽⁵³⁾. Na literatura, escreve-se um caso de abscesso que apresentou hipossinal, e autores subseqüentes apontaram problemas técnicos ou metodológicos que poderiam explicar tal discrepância ^(54,57). Em

outro relato, Guo *et al.* encontraram altos valores de CDA (ao redor de 1,00) em dois pequenos abscessos, valores significativamente maiores que os descritos por outros autores. Formularam a hipótese de que tal achado poderia ser gerado por efeito de volume parcial elevando falsamente o CDA (61).

Por outro lado, os valores do CDA dos cistos de neurocisticercose são, na maioria dos casos, sobreponíveis aos dos tumores císticos ou necróticos (**figura 5**).

Figura 5- Exemplo do comportamento de um tumor cístico - astrocitoma anaplásico (1) e neurocisticercose (2) na difusão e mapa de difusão



Ambas as lesões apresentadas exibem hipossinal na seqüência ponderada em difusão e hipersinal no mapa de difusão.

As cavidades nos tumores císticos/necróticos contêm fluido seroso com menor número de células inflamatórias que nos abscessos, o que causaria menor redução no movimento molecular (55). Porém, como para os abscessos, há casos de tumores que se comportam de maneira diferente.

Dois dos casos de tumores metastáticos aqui referidos apresentaram hipersinal na difusão, com baixos valores de CDA. Park *et al.* relataram dois casos de tumores císticos metastáticos que apresentaram hipersinal na difusão ⁽⁵⁹⁾. Holtas *et al.* descreveram um caso de adenocarcinoma metastático com hipersinal na difusão e Chang *et al.* referiram um caso de tumor primário (astrocitoma de baixo grau) também com hipersinal ^(58,65). As explicações para tal achado poderiam estar relacionadas com o conteúdo muito espesso, porém não purulento, das lesões evidenciadas na análise patológica ou ainda com necrose precoce com edema intracelular produzindo a restrição à difusão ^(58,65).

Os tumores aqui estudados apresentaram comportamento de sinal similar ao sinal predominante descrito na literatura. Observando-se o comportamento do sinal na difusão entre o grupo de tumores estudados e dos cistos da neurocisticercose, constatamos que ambos apresentam hipossinal e as medianas dos valores de CDA desses grupos não demonstraram diferença significativa.

Observamos, ainda, que houve associação significativa entre os valores do CDA e a presença/ausência do escólex, com tais valores sendo discreta, porém significativamente menores nas lesões com escólex. Na revisão bibliográfica realizada, não encontramos menção a tal achado. Dentre as possíveis explicações para esse evento, citamos que o cisticerco com escólex representa a fase viável do parasita, com conteúdo menos viscoso que nas fases nas quais se inicia sua degeneração.

6.2.2 ESPECTROSCOPIA DE PRÓTONS

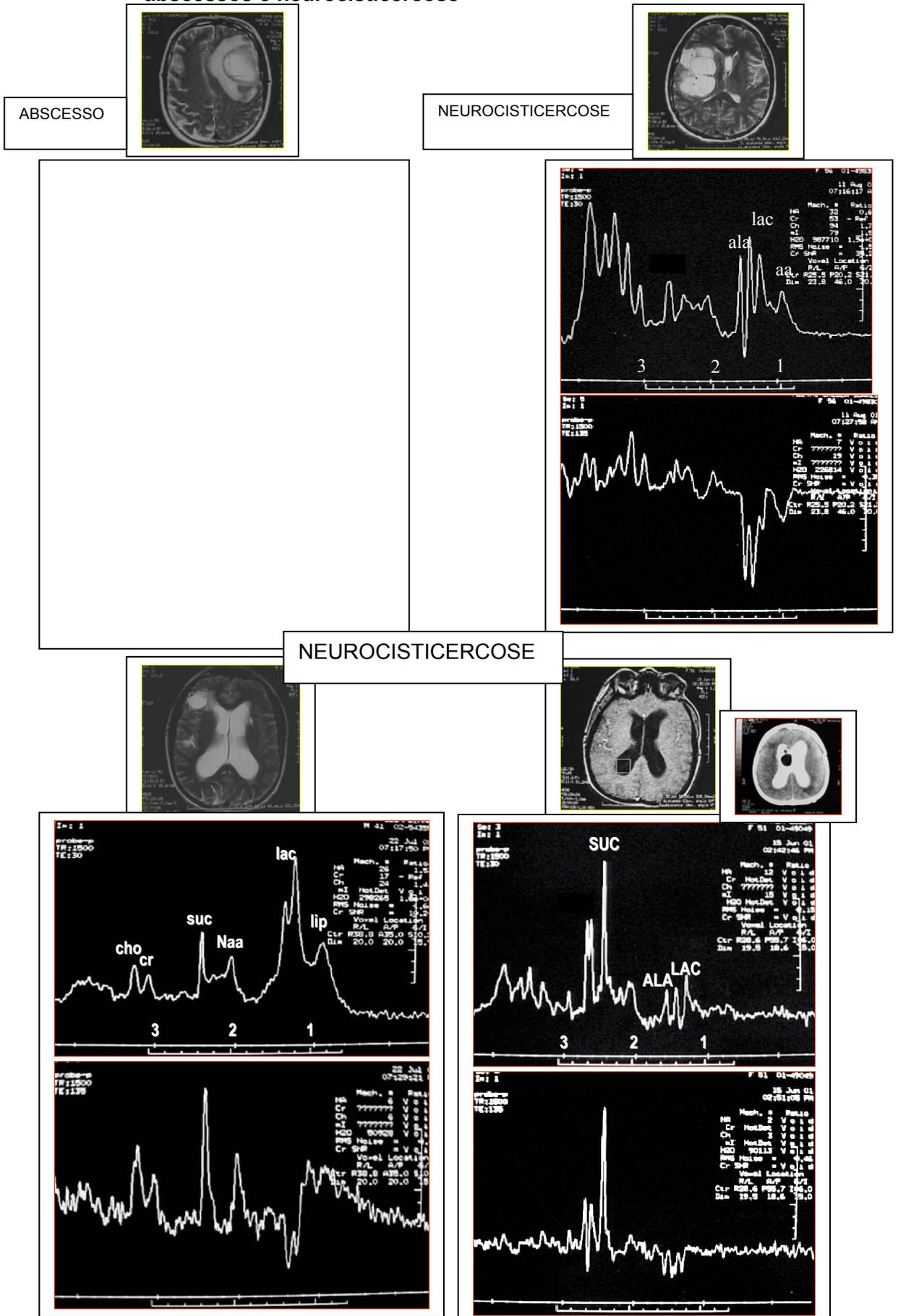
A espectroscopia de prótons fornece informações bioquímicas que podem ajudar no diagnóstico diferencial entre massas císticas cerebrais. Sugeriu-se que a colina poderia representar um marcador de tumores císticos, assim como que o acetato e o succinato estariam relacionados com lesões infecciosas e os aminoácidos poderiam diferenciar entre abscessos e outras lesões infecciosas ^(79,80,84,88).

Quanto às lesões infecciosas já avaliadas, os abscessos apresentam um espectro característico mostrando produtos intermediários ou finais da via de glicólise anaeróbica e fermentação, tais como lactato, succinato, acetato, alanina e também aminoácidos citosólicos (valina, leucina, isoleucina), os últimos sendo produtos da proteólise exercida por enzimas liberadas por neutrófilos ^(84,88). O cisto hidático apresenta espectro similar aos abscessos, ressaltando-se que em um trabalho foi detectado piruvato e em outro, succinato ^(78,90). No trabalho de Chang *et al.*, os cistos de neurocisticercose mostraram ressonâncias de lactato, succinato, alanina, lipídeos e acetato em ordem decrescente de frequência, sem evidências de aminoácidos citosólicos ⁽⁸⁶⁾. Já Pandit *et al.* referiram os mesmos picos em um cisto cisticercótico na fase vesicular, destacando-se que não havia acetato e foram identificados aminoácidos citosólicos ⁽⁹²⁾. Em outro relato o achado predominante na neurocisticercose, no qual não se definiu a fase patológica do cisto avaliado, foi o espectro ruidoso sem metabólitos definidos ⁽⁸⁷⁾.

Em nosso estudo, os achados variaram desde espectros ruidosos até picos definidos, semelhantes aos relatados por Chang *et al.* e Pandit *et al.*^(86,92). O lactato foi o metabólito mais freqüente (96,3%), seguido por succinato (48%), alanina (40%), lipídeos (15%), aminoácidos citosólicos (7,5%) e acetato (3,7%). O lactato foi detectado com metabólito único em cinco lesões (18,5%). As combinações mais freqüentes foram lactato e succinato; lactato, succinato e lipídeos; lactato e lipídeos/aminoácidos citosólicos e lactato, succinato, alanina e lipídeos/aminoácidos citosólicos, cada qual identificada em três casos. As combinações de lactato e alanina e lactato, succinato e alanina foram identificados em dois casos cada. As demais combinações foram constatadas em um caso cada: lactato, alanina e aminoácidos citosólicos; lactato, succinato e lipídeos/aminoácidos citosólicos; lactato e lipídeos; lactato, alanina e acetato e lactato, succinato, alanina e aminoácidos citosólicos. Alanina isolada foi identificada em um caso. O principal fator limitante para a obtenção de gráficos espectroscópicos considerados adequados à análise foi o diâmetro da lesão. Pequenas lesões geravam gráficos ruidosos, inadequados para leitura. Foi possível determinar um diâmetro mínimo de 2,0 cm como fator de se prever o sucesso na análise espectroscópica. Na literatura compilada não encontramos um valor determinado com o mesmo propósito. Observou-se também que o diâmetro da lesão influenciava na detecção de metabólitos considerados específicos. Quando maior o diâmetro da lesão maior a probabilidade de se detectar pelo menos dois metabólitos específicos, favorecendo o diagnóstico adequado.

Os picos detectados na espectroscopia de prótons parecem refletir o metabolismo da lesão ou do microorganismo em questão. O exemplo clássico é o abscesso, onde os metabólitos lactato, acetato e succinato representam produtos intercambiáveis da via anaeróbia glicolítica de obtenção da energia nas bactérias ⁽¹⁰²⁾. Metabólitos semelhantes são vistos nos cistos da neurocisticercose; assim, por extensão, podem representar produtos de seu metabolismo (**figura 6**). A *T. sollium* tem um complexo metabolismo respiratório, e dados de Cervantes-Vasquez sugerem que o cisticerco é capaz de utilizar a via aeróbica ou anaeróbica (como via alternativa), conforme a disponibilidade do oxigênio do meio ⁽¹⁰³⁾.

Figura 6- Exemplos de gráficos espectroscópicos encontrados nos abscessos e neurocisticercose



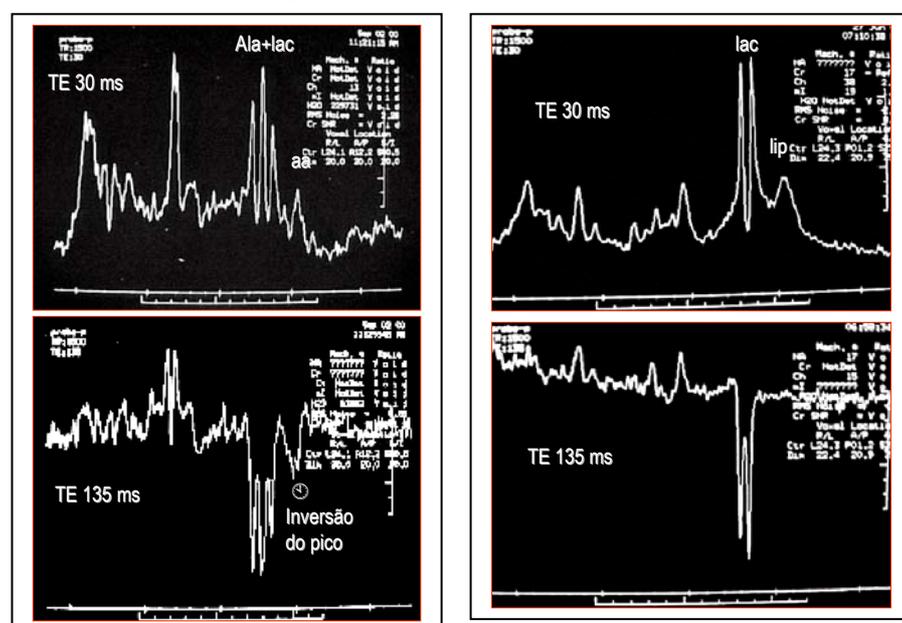
Grand *et al.* sugeriram que a presença de aminoácidos citosólicos em uma lesão poderia ser usada como diagnóstico de abscessos na espectroscopia ⁽⁸⁹⁾. Contudo, frente aos achados de Pandit *et al.* e aos de nosso estudo, não é possível distinguir entre abscesso e neurocisticercose apenas com base na detecção desses metabólitos ⁽⁹²⁾. Além disso, Chen *et al.* isolaram 18 diferentes aminoácidos no fluido do cisto da cisticercose em análise espectroscópica *in vitro*, sendo a alanina o aminoácido dominante, entre outros como treonina, glicina, prolina e valina ⁽¹⁰⁴⁾.

Os aminoácidos não são exclusivos das lesões infecciosas descritas, quando é feita a análise *in vitro*. Sutton *et al.* evidenciaram valina, alanina, taurina e glicina em amostras de tumores de fossa posterior ⁽⁷¹⁾. Urenjak *et al.* detectaram uma série de aminoácidos - entre eles, a alanina, arginina, aspartato, glutamina, taurina e glicina - estudando culturas de células cerebrais de ratos; porém, tais metabólitos não são detectados em tumores no exame *in vivo* ⁽¹⁰⁵⁾. Desse modo, os esforços para a adequada detecção dos aminoácidos citosólicos não devem ser poupados, pois podem permitir o diagnóstico diferencial entre neurocisticercose e abscesso de outras lesões infecciosas, como cisto hidático, criptococomas, tuberculomas e toxoplasmose, nas quais esses aminoácidos não foram encontrados, ou mesmo de tumores, como previamente exposto.

Em dois de nossos casos, foi possível definir de forma indiscutível a presença de aminoácidos, através dos critérios de localização dos picos no gráfico espectroscópico (0,9 ppm) e sua inversão com o uso de TE de 135 ms. Em quatro casos, verificou-se que os picos nessa topografia refletiam a

presença de lipídeos, evidenciada pela morfologia do pico e a ausência de inversão no TE longo (135 ms) (**figura 7**). Em outros quatro casos, não foi possível fazer essa diferenciação, porque, embora fossem vistos picos em 0,9 ppm no TE de 30 ms, não houve inversão definida no TE de 135 ms ou a mesma não foi vista em função da linha de base ruidosa do gráfico. Tal fato poderia representar a presença de lipídeos, aminoácidos ou ainda macromoléculas. As últimas ressonam em 0,9 ppm e são vistas apenas no TE curto (30 ms), apresentando redução do sinal ou desaparecimento no TE longo (135 ms) em função do curto tempo T2 ⁽¹⁰⁶⁾.

Figura 7- Diferenças entre lipídeos e aminoácidos citosólicos nos tempos de eco curto (30 ms) e longo (135 ms), mostrando inversão dos últimos no TE longo



Observam-se picos acima da linha de base no TE curto (aminoácidos do citosol em 0,9 ppm, lactato em 1,3 ppm, alanina em 1,4 ppm) e que sofrem inversão da fase, com pico abaixo da linha de base no TE longo.

A espectroscopia de prótons, no grupo de tumores, ainda que pequeno, direcionando-se a análise para as áreas císticas/necróticas, mostrou a presença de lipídeos em 93% das lesões e de lactato em 81%, sendo que 12 casos mostraram esses metabólitos combinados (75%), achados que de forma geral refletem o descrito na literatura em geral. Não foram caracterizados succinato, alanina, acetato ou aminoácidos citosólicos.

Neste estudo, optou-se por diferenciar os metabólitos identificados na espectroscopia de prótons em dois grupos: específicos e inespecíficos. Os específicos (aminoácidos citosólicos -valina, leucina e isoleucina - alanina, acetato e succinato), como já referido, *in vivo* são evidenciados apenas em lesões infecciosas (com exceção da alanina, que pode ser detectada em meningiomas e síndrome de Leigh) e representam produtos relacionados com o metabolismo de microorganismos ^(107,108). Quando se analisa a comparação entre os achados da espectroscopia, isto é, entre o grupo de tumores e neurocisticercose, observa-se que a presença de succinato e alanina foi capaz de permitir a distinção entre essas etiologias, ratificando tal afirmação. No entanto, em relação ao acetato e aminoácidos do citosol, não foram verificadas diferenças significativas, embora também sejam considerados metabólitos específicos, marcadores de lesões infecciosas. Tal fato pode ser explicado pelo número pequeno de cisticercos que exibiam tais metabólitos, prejudicando a análise estatística. É provável que diferenças significativas possam ser encontradas, se for analisado um grupo maior de lesões portadoras desses componentes.

Os metabólitos inespecíficos (lactato e lipídeos), que são detectados em lesões de etiologias diferentes, não são úteis, isoladamente, ao diagnóstico diferencial ^(107,108). A presença de lactato, encontrada de forma similar em ambos os grupos comparados, está de acordo com essas referências. Porém, notou-se diferença significativas em relação à presença de lipídeos, que se dá com maior incidência nas lesões tumorais. Relata-se que, quando em tumores, os lipídeos parecem ter relação com necrose celular e que seu predomínio em tais lesões quando comparado com a neurocisticercose pode estar relacionado com esse fato ⁽¹⁰⁹⁾. No entanto, tal explicação é hipotética, fazendo-se necessária a correlação anatomopatológica.

O lactato está relacionado com processos que aumentem a demanda energética, impeçam a capacidade celular de fosforilação oxidativa, ou com ambos, como, por exemplo, tumores malignos e benignos, infartos e certas deficiências congênitas metabólicas ^(108,110,111). Sutton *et al.* encontraram aumento do lactato e piruvato (que são produtos intercambiáveis no ciclo respiratório anaeróbio) em tecidos tumorais estudados *in vitro* e sugerem que tal achado é fruto do metabolismo anaeróbico dos tumores em condições de hipóxia ⁽⁷¹⁾. O aumento da taxa glicolítica resulta no acúmulo de piruvato que se converte em lactato devido à redução da atividade do ciclo tricarboxílico em tumores ⁽⁷⁹⁾.

Os lipídeos produzem picos em 0,8 ppm, 1,2 ppm, 1,5 ppm e 6,0 ppm e são encontrados em várias lesões, a título de exemplo, infecciosas e tumorais ⁽¹⁰⁸⁾. Sua presença foi constatada com maior freqüência em

tumores de “alto grau”, apresentando uma maior correlação com esses tumores que o lactato ^(109,111).

Devido ao pequeno tamanho da maioria das lesões analisadas, o voxel de estudo incluía margem com tecido cerebral circundante, sendo identificados picos de Naa, Co e Cr, embora reduzidos em comparação com o lado normal aferido. Tais metabólitos representam marcadores intracelulares neuronais e não contribuem para o gráfico obtido em lesões císticas ou paucicelulares, sendo sua presença explicada por contaminação do volume de interesse com as bordas da lesão. Em 19 destes casos com contaminação com as bordas das lesões, detectou-se aumento da colina, sem nítida relação com a presença de edema periférico ou realce. Pandit *et al.* relataram achado semelhante em uma lesão neurocisticercótica ⁽⁹²⁾. A colina representa um marcador do *turnover* da membrana e da densidade celular e sua elevação é comum em várias patologias, como tumores, trauma, injúria hipóxico-isquêmica, doenças dis/demielinizantes ou inflamatórias *lato sensu*, sendo o denominador comum dessas lesões o infiltrado de células inflamatórias e graus variados de gliose ^(112,113). Esse achado nas lesões da neurocisticercose pode refletir as alterações inflamatórias perilesionais que acompanham a involução do parasita, composta por macrófagos, neutrófilos e por uma reação tipo corpo estranho com células gigantes multinucleadas, observadas nas seqüências habituais, como edema e impregnação pelo contraste ⁽¹³⁾.

6.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As lesões císticas cerebrais representam um dilema diagnóstico, sendo importante o diagnóstico etiológico para seu tratamento adequado. Especificamente em relação à neurocisticercose, a RM convencional, mesmo sendo de extrema ajuda quanto à topografia e morfologia da lesão, pode não permitir o diagnóstico diferencial de outras lesões císticas, como abscessos e tumores císticos/necróticos.

Os cistos da neurocisticercose, neste estudo, apresentaram hipossinal na difusão e achados na espectroscopia de prótons que variavam, em função do diâmetro da lesão, desde gráficos com qualidade insuficiente para análise, picos inespecíficos (lipídeos e lactato) até picos específicos (aminoácidos citosólicos, alanina, acetato, succinato).

Quanto à aplicação na prática diária das seqüências aqui estudadas, pesando-se a relação custo e benefício, é nossa opinião que, na análise de lesões císticas pequenas, menores que 2,0 cm, a difusão deve ser aplicada em detrimento da espectroscopia de prótons pois, enquanto a primeira é realizada em um tempo mínimo (cerca de 30 s), a segunda exige um tempo de exame muito maior (principalmente se considerarmos que o tempo aumenta de forma inversamente proporcional ao tamanho da lesão), além do fato de que a chance de obtenção de gráficos passíveis de análise, que influenciem o diagnóstico final, diminui. É importante salientar que só a difusão não é capaz de distinguir entre neurocisticercose e tumores císticos,

embora, neste estudo, ela tenha sido útil para distinguir entre neurocisticercose e abscessos.

Quando a dúvida diagnóstica se refere a uma lesão maior que 2,0 cm e com hipossinal na difusão, com possíveis diagnósticos de neurocisticercose ou tumor cístico, a espectroscopia de prótons pode trazer informações valiosas, pois a presença de picos específicos de lesões infecciosas, já referidos previamente, fala a favor da primeira lesão.

Acreditamos que as seqüências que trazem informações funcionais - como a difusão e a espectroscopia de prótons - devem ser adicionadas, sempre que possível, ao protocolo de estudo de tais lesões, pois são capazes de fornecer dados que, somados às seqüências convencionais, permitem, na maioria dos casos, o diagnóstico diferencial. É importante ter em mente que são relatadas exceções na literatura, que as modalidades diagnósticas aqui apresentadas não são absolutas e que pode haver casos atípicos com sobreposição de achados.

O estudo sistemático das lesões císticas da neurocisticercose, abscessos e tumores císticos ou necróticos é da maior relevância para que se possa estabelecer a sensibilidade e especificidade dos achados de RM, particularmente na difusão e espectroscopia de prótons.

7 - Conclusões

A análise de 39 lesões císticas de 38 pacientes com neurocisticercose permitiu obter as conclusões abaixo apresentadas.

- 1) As lesões císticas mostraram hipossinal nas imagens ponderadas em difusão com altos valores de CDA.
- 2) Na espectroscopia de prótons, apresentaram lactato, succinato, alanina, lipídeos, aminoácidos citosólicos e acetato, em ordem decrescente de frequência.
- 3) As características em conjunto da difusão e espectroscopia de prótons permitem estabelecer um perfil particular para os cistos da neurocisticercose.

8 - Anexos

ANEXO 1- Relação de dados sobre os pacientes e as lesões de neurocisticercose estudadas.

	Paciente	Sexo	Idade	Diagnóstico Definitivo	Escólex	Lesões	Localização IP	Rac	IV	IP+Rac	IP+IV	Rac+IV	Diâmetro
1	VJS	1	60	1	0	1	0	0	0	0	1	0	4,8
2	VJS	1	60	1	0	1	0	0	0	0	1	0	2,3
3	FMB	0	37	1	1	0	1	0	0	0	0	0	2,8
4	SLR	0	19	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0,9
5	GCM	1	21	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0,5
6	GS	1	30	1	1	1	0	0	0	1	0	0	2
7	JFC	1	43	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1
8	CAA	1	31	1	1	0	1	0	0	0	0	0	2
9	SRP	0	38	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1,1
10	JDS	1	35	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1,3
11	MMF	1	27	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1,5
12	AR	1	32	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1,5
13	GPT	1	46	1	0	1	0	0	0	1	0	0	2
14	JCS	1	43	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1,1
15	MFS	0	33	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2,4
16	ACF	1	38	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1
17	SGSJ	1	54	1	1	1	0	0	0	1	0	0	2
18	DPB	1	43	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0,9
19	JAS	1	28	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0,9
20	CR	0	21	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2,7

continua

ANEXO 1 (conclusão)- Relação de dados sobre os pacientes e as lesões de neurocisticercose estudadas.

	Paciente	Sexo	Idade	Diagnóstico Definitivo	Escólex	Lesões	Localização IP	Rac	IV	IP+Rac	IP+IV	Rac+IV	Diâmetro
21	JVS	1	35	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1,8
22	IPS	1	35	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1,9
23	ACG	1	32	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
24	AJS	1	39	1	1	1	0	0	0	1	0	0	2
25	EMS	1	32	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1,8
26	MLI	0	51	1	0	1	0	0	1	0	0	0	2,2
27	CSM	0	56	1	0	1	0	1	0	0	0	0	6,5
28	OMB	1	50	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1
29	NDB	1	25	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
30	IMS	0	47	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1
31	GOL	1	17	1	0	0	0	0	1	0	0		2,3
32	JLL	1	47	1	0	1	0	1	0	0	0	0	2,1
33	VMF	0	18	1	1	0	0	0	1	0	0	0	1,7
34	PEMS	1	36	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0,7
35	EB	1	41	1	0	1	0	0	0	1	0	0	2,3
36	RPM	1	42	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1,9
37	ZJS	0	28	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1,6
38	DRS	1	35	1	0	1	0	1	0	0	0	0	1,9
39	STJ	1	54	1	0	1	0	1	0	0	0	0	3,5

IP= intraparenquimatosa

Rac= racemosa

IV= intraventricular

ANEXO 2 - Relação de achados da difusão e espectroscopia de prótons nas lesões neurocisticercóticas.

	Paciente	Difusão (CDA x 10 ⁻³ mm ² /s) Lesão	LCR	PARENQ	Espectroscopia Excluído	Metabólitos					
						Lac	Succ	Ala	Lip	AACi	Ace
1	VJS	3,1	2,95	0,75	1	1	0	1	0	1	0
2	VJS	2,53	2,95	0,75	1	1	1	0	0	0	0
3	FMB	2,75	2,5	0,84	1	1	1	1			0
4	SLR	1,36	1,79	0,79	0						
5	GCM	1,45	2,43	0,84	1	1	0	1	0	0	0
6	GS	1,87	1,12	0,83	1	1	0	0	0	0	0
7	JFC	2,55	2,19	0,74	1	1	0	0			0
8	CAA	2,57	2,56	0,78	1	1	1	0			0
9	SRP	2,29	1,96	0,75	1	1	1	0	1	0	0
10	JDS	1,48	1,52	0,71	0						
11	MMF	2,69	2,78	0,86	0						
12	AR	2,28	2,15	0,72	1	1	0	0	0	0	0
13	GPT	3,08	2,87	0,79	1	1	0	0	0	0	0
14	JCS	1,84	1,47	0,87	0						
15	MFS	2,8	3,24	0,88	1	1	0	0	1	0	0
16	ACF	2,03	2,77	0,81	0						
17	SGSJ	2,42	2,22	0,8	1	1	0	1	0	0	1
18	DPB	2,7	2,72	0,84	1	1	1	0	1	0	0
19	JAS	2,27	1,79	0,73	0						
20	CR	2,89	2,21	0,68	1	1	1	1	0	0	0

continua

AA Ci = aminoácidos do citosol ou citosólicos, Ace = acetato, Ala = alanina, Co = colina, Lac = lactato, Lip = lipídeos, Succ =succinato, LCR = líquido cefalorraqueano, PARENQ = parênquima.

ANEXO 2 (conclusão) - Relação de achados da difusão e espectroscopia de prótons nas lesões neurocisticercóticas.

	Paciente	Difusão (CDA x 10 ⁻³ mm ² /s) Lesão	LCR	PARENQ	Espectroscopia Excluído	Metabólitos					
						Lac	Succ	Ala	Lip	AACi	Ace
21	JVS	2,97	2,9	0,76	0						
22	IPS	2,86	2,4	0,74	1	1	1	0	0	0	0
23	ACG	2,46	2,68	0,67	1	1	1	1			0
24	AJS	2,98	3,06	0,81	1	1	0	1	0	0	0
25	EMS	3,02	2,75	0,82	1	0	0	1	0	0	0
26	MLI	2,77	3,23	0,84	1	1	1	1	0	0	0
27	CSM	3,13		0,78	1	1	1	1	0	1	0
28	OMB	1,93	2,7	0,83	0						
29	NDB	2,7	2,38	0,84	1	1	0	0			0
30	IMS	2	3,17	0,79	0						
31	GOL	3,18	2,91	0,72	1	1	0	0	0	0	0
32	JLL	2,66	3,22	0,75	1	1	1	1			0
33	VMF				1	1					
34	PEMS	2,09	2,44	0,91	1	1	0	0			0
35	EB	2,67	3,28	0,73	1	1	1	0	1	0	0
36	RPM	1,96	1,86	0,88	0						
37	ZJS	2,95	2,4	0,71	0						
38	DRS	2,77	2,48	0,81	0						
39	STJ	1,93	2	0,8	1	1	1	0	0	0	0

AA Ci = aminoácidos do citosol ou citosólicos, Ace = acetato, Ala = alanina, Co = colina, Lac = lactato, Lip = lipídeos, Succ =succinato, LCR = líquido cefalorraqueano, PARENQ = parênquima.

ANEXO 3- Relação entre diâmetro das lesões de neurocisticercose e a probabilidade de se conseguir um gráfico espectroscópico adequado à análise.

Diâmetro	Probabilidade de análise espectro
0,5	0,236246381
0,7	0,303938212
0,9	0,381341529
0,9	0,381341529
0,9	0,381341529
1	0,422753529
1	0,422753529
1	0,422753529
1	0,422753529
1,1	0,465280465
1,1	0,465280465
1,3	0,551233058
1,5	0,634230709
1,5	0,634230709
1,6	0,673220658
1,7	0,709955102
1,8	0,744129572
1,8	0,744129572
1,9	0,775550437
1,9	0,775550437
1,9	0,775550437
2	0,804128461
2	0,804128461
2	0,804128461
2	0,804128461
2	0,804128461
2	0,804128461
2	0,804128461
2,1	0,829866017
2,2	0,852840561
2,3	0,873186759
2,3	0,873186759
2,3	0,873186759
2,4	0,891079171
2,7	0,932071003
2,8	0,942205185
3,5	0,9819779
4,8	0,99805177
6,5	0,999895822

ANEXO 4- Relação entre o diâmetro das lesões neurocisticercóticas e a presença de pelo menos um metabólito específico.

	Diâmetro	Diâmetro	
Pelo menos 1 específico			Pelo menos 1 específico
0	0,7	0,5	1
0	1	0,9	1
0	1,5	1,1	1
0	1,7	1,8	1
0	2	1,9	1
0	2	2	1
0	2	2	1
0	2,3	2	1
0	2,4	2	1
		2,1	1
		2,2	1
		2,3	1
		2,3	1
		2,7	1
		2,8	1
		3,5	1
		4,8	1
		6,5	1

ANEXO 5- Relação entre o diâmetro das lesões neurocisticercóticas e a presença de mais de um metabólito específico.

Mais de 1 específico detect		Mais de 1 específico detect	
0	2,3	4,8	1
0	0,5	2,8	1
0	2	2	1
0	1	2,7	1
0	2	2	1
0	1,1	2,2	1
0	1,5	6,5	1
0	2	2,1	1
0	2,4		
0	0,9		
0	1,9		
0	2		
2 ou mais específicos	1,8		
	2		
0	2,3		
0	1,7		
0	0,7		
0	2,3		
0	3,5		

ANEXO 6- Relação entre o diâmetro das lesões neurocisticercóticas e a presença de pelo menos dois metabólitos específicos.

Diâmetro	Prob detecção de pelo menos 2 específicos
0,5	0,027906
0,7	0,037658
0,9	0,050641
1	0,058628
1,1	0,067784
1,5	0,11903
1,7	0,155533
1,8	0,176979
1,9	0,200679
2	0,226679
2	0,226679
2	0,226679
2	0,226679
2	0,226679
2	0,226679
2	0,226679
2	0,226679
2,1	0,254973
2,2	0,285495
2,3	0,31811
2,3	0,31811
2,3	0,31811
2,4	0,352613
2,7	0,46434
2,8	0,503004
3,5	0,749565
4,8	0,957302
6,5	0,996806

ANEXO 7- Relação entre a difusão nas lesões neurocisticercóticas e a presença de escólex.

Escólex	Difusão *	Difusão *	Escólex
	Lesão	Lesão	
0	3,1	2,75	1
0	2,53	1,36	1
0	2,29	1,45	1
0	3,08	1,87	1
0	2,8	2,55	1
0	2,7	2,57	1
0	2,89	1,48	1
0	2,46	2,69	1
0	2,77	2,28	1
0	3,13	1,84	1
0	2,7	2,03	1
0	3,18	2,42	1
0	2,66	2,27	1
0	2,67	2,97	1
0	2,77	2,86	1
0	1,93	2,98	1
		3,02	1
		1,93	1
		2	1
		2,09	1
		1,96	1
		2,95	1

*(CDA x 10⁻³ mm²/s)

ANEXO 8- Relação de dados sobre pacientes do grupo comparativo.

pacientes	idade	diagnóstico	sexo	biópsia	Diâmetro (cm)	realce
JFP	23	astrocitoma anaplásico	M	0	4	1
JRS	35	astrocitoma pilocítico	M	1	4	1
JO	44	astrocitoma anaplásico	M	1	5,4	1
NRC	29	glioblastoma multiforme	M	1	6	1
CO	44	astrocitoma anaplásico	F	1	5	1
JC	71	meningeoma papilífero	F	1	6,4	1
MES	31	neurocitoma central	M	1	8	1
NJM	61	metástase	M	1	5,8	1
OBS	55	metástase	M	1	5	1
JS	53	hemangioblastoma	M	1	5,6	1
SMG	40	glioblastoma multiforme	F	1	7	1
MEO	48	glioblastoma multiforme	F	1	6,8	1
LS	43	metástase	F	1	3	1
FC	69	metástase	M	1	4,1	1
LPS	59	glioblastoma multiforme	F	1	3	1
SMSC	28	astrocitoma anaplásico	F	1	7,4	1

M = masculino, F = feminino.

ANEXO 9- Relação de achados da difusão e espectroscopia de prótons nas lesões do grupo comparativo.

pacientes	ESPECTROSCOPIA						difusão	(CDA) x 10 ⁻³ mm ² /s	
	Lip	Lact	Ace	AACi	Succ	Ala	lesão	LCR	parênquima
J.F.P.	1	1	0	0	0	0	2,49	1,96	0,89
J.R.S.	1	1	0	0	0	0	3	1,16	
J.O.	1	1	0	0	0	0	2,98	2,51	0,78
N.R.C.	1	1	0	0	0	0	2,84	2,74	0,76
C.O.	1	1	0	0	0	0	2,44	2,24	0,88
J.C.	1	1	0	0	0	0	2,86	2,56	0,81
M.E.S.	1	0	0	0	0	0	2,82	3,07	0,76
N.J.M.	1	1	0	0	0	0	2,86	2,67	0,73
O.B.S.	1	0	0	0	0	0	3,05	2,89	1,12
J.S.	1	1	0	0	0	0	2,77	3,12	0,97
S.M.G.	1	1	0	0	0	0	2,87	3	0,77
M.E.O.	1	1	0	0	0	0	3,08	3,29	0,92
L.S.	1	0	0	0	0	0	0,8	2,07	0,79
F.C.	0	1	0	0	0	0	1,13	3,37	0,73
L.P.S.	1	1	0	0	0	0	2,58	3,01	1,17
S.M.S.C.	1	1	0	0	0	0	2,96	3,93	1,1

AA Ci = aminoácidos do citosol ou citosólicos, Ace = acetato, Ala = alanina, Co = colina, Lac = lactato, Lip = lipídeos, Succ =succinato.

ANEXO 10- Relação entre os valores de CDA na difusão das lesões neurocisticercóticas e nas lesões tumorais.

Difusão NC (lesão)*	Difusão TU (lesão)*
3,1	2,49
2,53	3
2,75	2,98
1,36	2,84
1,45	2,44
1,87	2,86
2,55	2,82
2,57	2,86
2,29	3,05
1,48	2,77
2,69	2,87
2,28	3,08
3,08	0,8
1,84	1,13
2,8	2,58
2,03	2,96
2,42	
2,7	
2,27	
2,89	
2,97	
2,86	
2,46	
2,98	
3,02	
2,77	
3,13	
1,93	
2,7	
2	
3,18	
2,66	
2,09	
2,67	
1,96	
2,95	
2,77	
1,93	

NC = NEUROCISTICERCOSE, TU = TUMORES.
 *(CDA x 10⁻³ mm²/s).

ANEXO 12 -



HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL 3671
SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 11-10-2000, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 647/00 intitulado: **"Avaliação por espectroscopia de prótons por ressonância magnética e difusão de lesões císticas parenquimatosas e intraventriculares da neurocisticercose"**, apresentado pelo(a) pesquisador(a) **Dra. Luciana Sanchez Raffin**, do Departamento de Neurologia, bem como Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

CAPPesq, 13 de Outubro de 2000.

Prof. Dr. Luiz Alberto Bacheschi
Orientador

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da Comissão de Ética Para
Análise de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

Prof. Dr. Ricardo M. M. Filho
... do Departamento de Neurologia

9 - Referências ¹

¹ De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação, 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

-
- 1- Singh G. Neurocysticercosis in south-central America and the Indian subcontinent. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1997;55:349-356.
 - 2- Lewis SL. Neurocysticercosis: general aspects. In: Sotelo, J.; Lewis, S.L. *Case studies in neurocysticercosis*, Congress of American Academy of Neurology, 2000, 2BS.009 p.1-6.
 - 3- Agapejev S. *Epidemiologia e importância do estudo da neurocisticercose em nosso meio.* In: Congresso Brasileiro de Neurologia, 20, 2002, Florianópolis. CD-ROM.
 - 4- Rabiela-Cervantes MT, Rivas-Hernández A, Rodríguez-Ibarra J. *et al.* Anatomopathological aspects of human brain cysticercosis. In: Flisser A; Willms K; Lacleste JP, et al. *Cysticercosis: present state of knowledge and perspectives.* New York: Academic Press; 1982. p.179-200.
 - 5- Teive HAG, Minguetti G, Sasaki MGM. et al. Neurocisticercose Artigo de revisão. *Rev Bras Neurol.* 1997;33:147-153.
 - 6- Spina-França A, Livramento JA, Machado LR. Cysticercosis of the central nervous system and cerebrospinal fluid. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1993;51:16-20.
 - 7- Camargo NJ. *Epidemiological status of the teniasis/cysticercosis in the State of Paraná (south region of Brazil) and the control strategies.* In

-
- PAHO/WHO. *Teniasis/cysticercosis complex: future trends toward its control*. Geneva: WHO; 1995.
- 8- Almeida MC, Couto LAAM, Silva LHF, Carvalho SS. Correlação diagnóstica anatomoclínica. Aferição retrospectiva do diagnóstico clínico em necropsias. *Rev Saúde Publ.* 1989;23:285-91.
- 9- Takayanagui OM, Silva AAC, Santiago RC, Odashima NS, Terra VC, Takayanagui AM. Notificação compulsória da neurocisticercose em Ribeirão Preto – SP. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1996;54:557-64.
- 10- Zenteno-Alanis GH. A classification of human cysticercosis. In: Flisser A, Willms K, Lacleite JP, et al. *Cysticercosis: present state of knowledge and perspectives*. New York: Academic Press; 1982. p.107-26.
- 11- Leite CC, Jinkins JR, Excobar BE, Magalhães AC, Gomes GC, Dib G, Vargas SA, Zee C, Watanabe AT. MR imaging of intramedullary and intradural-extramedullary spinal cysticercosis. *Am J Roentgenol.* 1997;169:1713-7.
- 12- Arruda WO, Ramina R, Pedrozo AA, Meneses MS. Brainstem cysticercosis simulating cystic tumor lesion a case report. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1994;52:431-4.
- 13- Netto MRM, Gasparetto EL, Faoro LN. et al. Neurocisticercose estudo clínico e patológico de 27 casos de necropsia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58:883-9.
- 14- Forlenza OV, Vieira Filho AH, Machado LR, Nobrega JP, Barros NG. Transtornos depressivos associados à neurocisticercose. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1998;56:45-52.

-
- 15- Kohli A, Gupta R, Kishore J. Anterior cerebral artery territory infarction in neurocysticercosis: evaluation by MR angiography and in vivo proton MR spectroscopy. *Pediatr Neurosurg.* 1997;26:93-6.
 - 16- Pardini AX, Machado LR, Livramento JA, Vaz AJ. Cysticercus antigens in cerebrospinal fluid samples with neurocysticercosis. *J Clin Microbiol.* 2001;39:3368-72.
 - 17- Lange O. Síndrome liquórica da cisticercose encéfalo-meníngea. *Rev Neurol Psiquiat.* 1940;6:35-48.
 - 18- Garcia E, Ordóñez G, Sotelo J. Antigens from *Taenia crassiceps cysticerci* used in complement fixation, enzyme-linked immunosorbent assay, and Western Blot (Imunoblot) for diagnosis of neurocysticercosis. *J Clin Microbiol.* 1995;33:3324-5.
 - 19- Livramento JA. Contribuição de reações de imunofluorescência no líquido cefalorraqueano ao estudo da neurocisticercose. *Arq Neuro-Psiquiat.* 1981;39:261-78.
 - 20- Machado LR. *Líquido cefalorraqueano e neurocisticercose e neurocisticercose: aspectos evolutivos da resposta inflamatória celular* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1987.
 - 21- Rodriguez-Carbajal J, Boleaga-Durán B. Neuroradiology of human cysticercosis. In: Flisser A, Willms K, Lacleite JP, et al. *Cysticercosis: present state of knowledge and perspectives.* New York: Academic Press, 1982. p.139-62.
 - 22- Machado LR, Nobrega JPS, Barros NG, Livramento JA, Bacheschi LA, Spina-Franca A. Computed Tomography in neurocysticercosis. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1990;48(4):414-8.

-
- 23- Kjos BO, Brant-Zawadzki M, Kucharczyk W, Kelly WM, Norman D, Newton TH. Cystic intracranial lesions: magnetic resonance imaging. *Radiology*, 1985;155:363-9.
- 24- Aprile I, Iaiza F, Lavaroni A, Budai R, Dolso P, Scott CA, Beltrami CA, Fabris G. Analysis of cystic intracranial lesions performed with fluid-attenuated inversion recovery MR imaging. *Am J Neuroradiol*. 1999;20:1259-67.
- 25- Braga F, Rocha AJ, Gomes HR, Hernandez Filho G, Silva CJ, Fonseca RB. Noninvasive MR cisternography with fluid attenuated inversion recovery and 100% supplemental O₂ in the evaluation of neurocysticercosis. *Am J Neuroradiol*. 2004;25:295-97.
- 26- Govindappa SS, Narayanan JP, Krishnamoorthy VM, Shastry CH, Balasubramaniam A, Krishna SS. Improved detection of intraventricular cysticercal cysts with the use of three-dimensional constructive interference in steady state MR sequences. *Am J Neuroradiol*. 2000;21:679-84.
- 27- Dumas JL, Visy JM, Belin C, Gaston A, Goldlust D, Dumas M. Parenchymal neurocysticercosis: follow-up and staging by MRI. *Neuroradiology*. 1997;39:12-8.
- 28- Litt WA, Mohuchy T. Case 10: neurocysticercosis. *Radiology*. 1999;211:472-6.
- 29- Teitelbaum GP, Otto RJ, Lin M, Watanabe AT, Stull MA, Manz HJ, Bradley, WG. JR. MR imaging of neurocysticercosis. *Am J Radiol*. 1989;153:857-66.

-
- 30- Schroth G, Kretzschmar K, Gawehn J, Voigt K. Advantage of magnetic resonance imaging in the diagnosis of cerebral infections. *Neuroradiology*. 1987;29:120-6.
 - 31- Ramos OM, Stiebel-Chin G, Altman N, Duchowny M. Diagnosis of neurocysticercosis by magnetic resonance imaging. *Pediatr Infect Dis*. 1986;5(4):470-3.
 - 32- Chang KH, Lee JH, Han MH, Han MC. The role of contrast-enhanced MR imaging in the diagnosis of neurocysticercosis. *Am J Neuroradiol*. 1991;12:509-12.
 - 33- Sheth TN, Pillon L, Keystone J, Kucharczyk W. Persistent MR contrast enhancement of calcified neurocysticercosis lesion. *Am J Neuroradiol*. 1998;19:79-82.
 - 34- Nash TE, Patronas NJ. Edema associated with calcified lesions in neurocysticercosis. *Neurology*. 1999;53(1):777-81.
 - 35- Del Brutto OH, Rajshekhar V, White Jr AC. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology*. 2001;57:177-83.
 - 36- Bowen BC, Proton MR. spectroscopy and the ring-enhancing lesion. *Am J Neuroradiol*. 1998;19:589-90.
 - 37- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeanet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1989;161:401-7.
 - 38- Beauchamp Jr NJ, Ulug AM, Passe TJ, Van Zijl PCM. MR diffusion imaging in stroke: review and controversies. *Radiographics*. 1998;18:1269-83.

-
- 39- Schaefer PW, Grant E, Gonzales RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000;217:331-45.
- 40- Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas, N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *Am J Radiol*. 1992;159:591-9.
- 41- Chien D, Buxton RB, Kwong KK, Brady TJ, Rosen BR. MR diffusion imaging of the human brain. *J Comput Assist Tomography*, 1990;14(4):514-20.
- 42- Burdette JH, Elster A, Ricci PE. Acute cerebral infarction: quantification of spin-density and T2 shine-through phenomena on diffusion-weighted MR images. *Radiology*. 1999;212:333-9.
- 43- Burdette JH, Elster AD, Ricci PE. Calculation of apparent diffusion coefficients (ADCs) in brain using two-point and six-point methods. *J Comput Assist Tomography*, Philadelphia, 1998;22(5):702-94.
- 44- Arbelaez A, Castillo M, Mukherji SK. Diffusion-weighted MR imaging of global cerebral anoxia. *Am J Neuroradiol*. 1999;20:999-1007.
- 45- Ohshita T, Oka M, Imon Y, Watanabe C, Katayama S, Yamaguchi S, Kajima T, Mimori Y, Nakamura S. Serial diffusion-weighted imaging in MELAS. *Neuroradiology*. 2000;42:651-6.
- 46- Ohshita T, Oka M, Imon Y, Yamaguchi S, Mimori Y, Nakamura S. Apparent diffusion coefficient measurements in progressive supranuclear palsy. *Neuroradiology*. 2000;42:643-7.
- 47- Chu K, Kang DW, Yoon BW, Roh JK. Diffusion-weighted magnetic resonance in cerebral venous thrombosis. *Arch Neurol*. 2001;58:1569-76.

-
- 48- Engelter ST, Provenzale JM, Petrella JR, De Long DM, Macfall JR. The effect of aging on the apparent diffusion coefficient of normal-appearing white matter. *Am J Radiol.* 2000;175:425-30.
- 49- Brunberg JA, Chenevert TL, Mckeever PE, Ross DA, Junck LR, Muraszko KM, Dauser R, Pipe JG, Betley AT. In vivo MR determination of water diffusion coefficients and diffusion anisotropy: correlation with structural alteration in gliomas of the cerebral hemispheres. *Am J Neuroradiol.* 1995;16:361-71.
- 50- Tsuruda JS, Chew WM, Moseley ME, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of the brain: value of differentiating between extra axial cysts and epidermoid tumors. *Am J Neuroradiol.* 1990;11:925-31.
- 51- Horowitz BL, Chari MV, James R, Bryan RN. MR of intracranial epidermoid tumors: correlation of in vivo imaging with in vitro ¹³C spectroscopy. *Am J Neuroradiol.* 1990;11:299-302.
- 52- Tien RD, Felsberg GJ, Friedman H, Brown M, Macfall J. MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar pulse sequences. *Am J Radiol.* 1994;162:671-7.
- 53- Ebisu T, Tanaka C, Umeda M, Kitamura M, Naruse S, Higuchi T, Ueda S, Sato H. Discrimination of brain abscess from necrotic or cystic tumors by diffusion-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Imaging.* 1996;14(9):1113-6.
- 54- Krabbe K, Gideon P, Wagn P, Hansen U, Thomsen C, Madsen F. MR diffusion imaging of human intracranial tumors. *Neuroradiology.* 1997;39:483-9.

-
- 55- Kim JY, Chang KH, Song IC. et al. Brain abscess and necrotic or cystic brain tumor: discrimination with signal intensity on diffusion-weighted MR imaging. *Am J Radiol.* 1998;171:1487-90.
- 56- Noguchi K, Watanabe N, Nagayoshi T, Kanazawa T, Toyoshima S, Shimizu M, Seto H. Role of diffusion-weighted echo-planar MRI in distinguishing between brain abscess and tumors: a preliminary report. *Neuroradiology.* 1999;41:171-4.
- 57- Desprechins B, Stadnik T, Koerts G, Shabana W, Breucq C, Osteaux M. Use of diffusion-weighted MR imaging in differential diagnosis between intracerebral necrotic tumors and cerebral abscesses. *Am J Neuroradiol.* 1999;20:1252-7.
- 58- Holtas S, Geijer B, Strömblad LG, Maly-Sundren P, Burtscher IM. A ring-enhancing metastasis with central high signal on diffusion-weighted imaging and low apparent diffusion coefficients. *Neuroradiology.* 2000;42:824-7.
- 59- Park SH, Chang KH, Song IC, Kim YJ, Kim SH, Han MH. Diffusion-weighted MRI in cystic or necrotic intracranial lesions. *Neuroradiology.* 2000;42:716-21.
- 60- Ketelslegers E, Duprez T, Ghariani S, Thauvoy C, Cosnard G. Time dependence of serial diffusion-weighted imaging features in a case of pyogenic brain abscess. *J Comput Assist Tomography.* 2000;24(3):478-81.
- 61- Guo AC, Provenzale JM, Cruz Jr LCH, Petrella JR. Cerebral abscesses: investigation using apparent diffusion coefficients maps. *Neuroradiology.* 2001;43:370-4.

-
- 62- Benito-Léon J, Álvarez-Linera J, Escribano J, Ruiz Galiana J. Diferenciación entre absceso cerebral y tumor necrótico o quístico mediante secuencias de difusão. *Rev Neurol*. 2001;32(2):137-40.
- 63- Bergui M, Zhong J, Bradac GB, Sales S. Diffusion-weighted image of intracranial cyst-like lesions. *Neuroradiology*, 2001;43:824-9.
- 64- Raffin LS, Bacheschi LA, Machado LR, Nobrega JP, Coelho C, Leite CC. Diffusion-weighted MR imaging of cystic lesions of neurocysticercosis: a preliminary study. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2001;59(4):839-42.
- 65- Chang SC, Lai PH, Chen WL, Weng HH, Ho JT, Wang JD, Chang CY, Pan HB, Yang CF. Diffusion-weighted MRI features of brain abscess and cystic or necrotic brain tumors comparison with conventional MRI. *J Clin Imaging*. 2002;26:227-36.
- 66- Chan JHM, Tsui EYK, Chau LF. et al. Discrimination of an infected brain tumor from a cerebral abscess by combined MR perfusion and diffusion imaging. *Comput Medic Imaging Graph*. 2002;26:19-23.
- 67- Kwock L. Localized MR spectroscopy. *Neuroimaging Clin N Am*. 1998;8(4):713-31.
- 68- Taylor JS, Ogg RJ, Langston JW. Proton MR spectroscopy of pediatric brain tumors. *Neuroimaging Clin N Am*. 1998;8(4):753-79.
- 69- Bottomley PA. Human in vivo NMR spectroscopy in diagnostic medicine: clinical tool or research probe? *Radiology*, 1989;170:1-15.
- 70- Brandão LA, Domingues RC. *Espectroscopia de prótons do encéfalo*. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. 194 p.

-
- 71- Sutton LN, Wehrli SL, Gennarelli L, Wang Z, Zimmerman R, Bonner K, Rorke LB. High-resolution ^1H -magnetic spectroscopy of pediatric posterior fossa tumors in vitro. *J Neurosurg.* 1994;81:443-8.
- 72- Danielsen ER, Ross B. The clinical significance of metabolites. In: Danielsen ER, Ross B. *Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases.* New York: Marcel Dekker Inc.; 1998. Cap. 3, p. 23-43.
- 73- Christiansen P, Toft P, Larsson HBW, Stubgaard M, Henriksen O. The concentration of N-acetyl aspartate, creatine + phosphocreatine, and choline in different parts of the brain in adulthood and senium. *Magn Reson Imaging.* 1993;11:799-806.
- 74- Mclean MA, Woermann FG, Baker GJ. Quantitative analysis of short echo time ^1H -MRSI of cerebral gray and white matter. *Magn Reson Med.* 2000;44:401-11.
- 75- Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML. Noninvasive differentiation of tumors with use of localized H-1 MR spectroscopy in vivo: initial experience inpatients with cerebral tumors. *Radiology.* 1989;172:541-8.
- 76- Gupta R.K, Pandey R, Khan EM, Mittal P, Gujral RB, Chhabra DK. Intracranial tuberculomas: MRI signal intensity correlation with histopathology and localized proton spectroscopy. *Magn Reson Imaging.* 1993;11:443-9.
- 77- Harada M, Tanouchi M, Miyoshi H, Nishitani H, Kannuki S. Brain abscess observed by localized proton magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging.* 1994;12(8):1269-74.

-
- 78- Kohli A, Gupta RK, Poptani H, Roy R. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy in a case of intracranial hydatid cyst. *Neurology*. 1995;45:562-4.
- 79- Poptani H, Gupta RK, Jain VK, Roy R, Pandey R. Cystic intracranial mass lesions: possible role of in vivo MR spectroscopy in its differential diagnosis. *Magn Reson Imaging*. 1995;13(7):1019-29.
- 80- Poptani H, Gupta RK, Roy R, Pandey R, Jain VK, Chhabra DK. Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy. *Am J Neuroradiol*. 1995;16:1593-603.
- 81- Chang L, Miller BL, McBride D, Comford M, Oropilla G, Buchthal S, Chaing F, Aranow H, Beck CK, Ernst. Brain lesions in patients with AIDS: H-1 MR Spectroscopy. *Radiology*. 1995;197:525-31.
- 82- Grand S, Lai ES, Estève F, Rubin C, Hoffmann D, Remy C, Segebarth C. In vivo ¹H MRS of brain abscesses versus necrotic brain tumors. *Neurology*. 1996;47(3):846-8.
- 83- Chang L, Ernst T. MR spectroscopy and diffusion-weighted MR imaging in focal brain lesions in AIDS. *Neuroimaging Clin N Am*. 1997;7(3):409-26.
- 84- Kim SH, Chang KH, Song IC, Han MH, Kim HC, Kang HS, Han MC. Brain abscess and brain tumor: discrimination with in vivo H-1 MR spectroscopy. *Radiology*. 1997;204:239-45.
- 85- Ravi D, Rakesh G, Harish P. et al. Role of in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis and management of brain abscesses. *Neurosurgery*. 1998;41(1):37-43.

-
- 86- Chang KH, Song IC, Kim SH, Han MH, Kim HD, SEONG SO, Jung HW, Han MC. In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in intracranial cystic masses. *Am J Neuroradiol*. 1998;19:401-5.
- 87- Jayasundar R, Singh VP, Raghunathan P, Jani K, Benerji AK. Inflammatory granulomas: evaluation with proton MRS. *NMR Biomed*. 1999;12:139-44.
- 88- Burtscher IM, Holtas S. In vivo proton MR spectroscopy of untreated and treated brain abscesses. *Am J Neuroradiol*. 1999;20:1049-53.
- 89- Grand S, Passaro G, Ziegler A, Esteve F, Boujet C, Hoffmann D, Rubin C, Segebarth C, Decorps M, Le Bas JF, Remy C. Necrotic tumor versus brain abscess: importance of amino acids detected at ^1H MR spectroscopy – initial results. *Radiology*. 1999;213:785-93.
- 90- Shukla-Dave A, Gupta RK, Roy R, Husain N, Paul L, Venkatesh SK, Rashid MR, Chhabra DK, Husain M. Prospective evaluation of in vivo proton MR spectroscopy in differentiation of similar appearing intracranial cystic lesions. *Magn Reson Imaging*. 2001;19:103-10.
- 91- Gupta RK, Vatsal DK, Husain N, Chawla S, Prasad KN, Roy R, Kumar R, Jha D, Husain M. Differentiation of tuberculomas from pyogenic brain abscesses with in vivo proton MR spectroscopy and magnetization transfer MR imaging. *Am J Neuroradiol*. 2001;22:1503-9.
- 92- Pandit S, Lin A, Gahbauer H, Libertin CR, Erdogan B. MR spectroscopy in neurocysticercosis. *J Comput Assist Tomography*. 2001;25(6):950-2.
- 93- Takayanagui OM, Jardim E. Aspectos clínicos da neurocisticercose: análise de 500 casos. *Arq Neur-Psiquiat*. 1983;41:50-63.

-
- 94- Almeida-Pinto J, Veiga-Pires A, Stocker A, Coelho T, Monteiro L. Cysticercosis of the brain. The value of computed tomography. *Acta Radiol.*, 1988;29:625-8.
- 95- Amaral L, Maschietto M, Maschietto R, Cury R, Ferreira NF, Mendonça R, Lima SS. Unusual manifestations of neurocysticercosis in MR imaging. *Arq Neur-Psiquiat.* 2003;63:533-41.
- 96- Gomes GC. *Ressonância magnética na neurocisticercose* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1996.
- 97- Sotelo J, Torres B, Rubio-Donnadieu F. Neurocysticercosis: a new classification based on active and inactive forms. A study of 753 cases. *Arch Intern Med.* 1985;145:442-5.
- 98- Rodriguez-Carbajal J, Salgado P, Gutierrez-Alvarado R, Escobar-Izquierdo A, Aruffo C, Palacios E. The acute encephalitic phase of neurocysticercosis: computed tomography manifestations. *Am J Neuroradiol.* 1983;51:51-5.
- 99- Rodacki MA, Detoni XA, Teixeira WR, Boer VH, Oliveira GG. CT features of cellulosae and racemosus neurocysticercosis. *J Comput Assist Tomography.* 1989;13:1013-6.
- 100- Lotz J, Hewlett R, Alheit B, Bowen R. Neurocysticercosis: correlative pathomorphology and MR imaging. *Neuroradiology.* 1988;30:35-41.
- 101- Barinagarrementeria F, Del Brutto OH. Lacunar syndrome due to neurocysticercosis. *Arch Neurol.* 1989;46:415-7.
- 102- Demaerel P, Hecke PV, Oostende SV, Baert AL, Jaeken J, Declercq PE, Eggermont E, Plets C. Bacterial metabolism shown by magnetic resonance spectroscopy. *Lancet.* 1994;344(29):1234.

-
- 103- Cervantes-Vazquez M, Correa D, Merchant M, Hicks JJ, Laclete JP. Respiratory changes associated with the in vitro evagination of *Taenia solium* cysticerci (abstract). *J Parasitol.* 1990;76(1):108-12.
- 104- Chen PH, Yang LX, Zhong WL. Free amino acid components of cystic fluid of *Cysticercus cellulosae* (abstract in English). *Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi.* 1990;8(3):181-4. Chinese.
- 105- Urenjak J, Williams SR, Gadian DG, Noble M. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy unambiguously identifies different neural cell types. *J Neurosci.* 1993;13(3):981-9, Mar.
- 106- Chang KH. H-1 spectroscopy in differentiation of brain abscess and brain tumor. *Radiology.* 1997;206(6):847 (carta ao editor).
- 107- Michaelis T, Merboldt KD, Bruhn H, Hanicke W, Frahm J. Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra. *Radiology.* 1993;187:219-27.
- 108- Castillo M, Kwock L, Scatliff J, Mukherji S. Proton MR spectroscopy in neoplastic and non-neoplastic brain disorders. *MRI Clin N Am.* 1998;6(1):1-20.
- 109- Negendank WG, Sauter R, Brown TR, Evelhoch JL, Falini A, Gotsis ED, Heerschap A, Kamada K, Lee BC, Mengeot MM, Moser E, Padavic-Shaller KA, Sanders JA, Spraggins TA, Stillman AE, Termey B, Vogl TJ, Wicklow K, Zimmerman RA. Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: a multicenter study. *J Neurosurg.* 1996;84:440-58.

-
- 110- Hwang JH, Egnaczyk GF, Ballard E, Dunn RS, Holland SK, Ball WSJR. Proton MR spectroscopy characteristics of pediatric pilocytic astrocytomas. *Am J Neuroradiol*. 1998;19:535-40.
- 111- Wang Z, Zimmerman RA. Proton MR spectroscopy of pediatric brain metabolic disorders. *Neuroimaging Clin N Am*. 1998;8(4):781-807.
- 112- Rand SD, Prost R, Haughton V, Mark L, Strainer L, Johansen J, Kim TA, Chetty VK, Mueller W, Meyer G, Krouwer H. Accuracy of single-voxel proton MR spectroscopy in distinguishing neoplastic brain lesions. *Am J Neuroradiol*. 1997;18:1695-704.
- 113- Law M, Cha S, Knoop EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW. High-grades gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology*, 2002;222:715-21.