GISLAINE CRISTINA LOPES MACHADO PORTO

**Comparação entre diferentes sequências de
ressonância magnética na detecção de
calcificações em pacientes portadores de
neurocisticercose**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Leandro Tavares Lucato

**SÃO PAULO
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Porto, Gislaine Cristina Lopes Machado
Comparação entre diferentes sequências de
ressonância magnética na detecção de calcificações em
pacientes portadores de neurocisticercose /
Gislaine Cristina Lopes Machado Porto. -- São
Paulo, 2017.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.
Orientador: Leandro Tavares Lucato.

Descritores: 1.Neurocisticercose 2.Calcificação
intracraniana 3.Suscetibilidade magnética
4.Ressonância magnética 5.Estudos prospectivos

USP/FM/DBD-510/17

*“No wealth like education and no
poverty like ignorance”*

Ali ibn Abi Talib

Ao meu esposo, Fábio, pelo amor, suporte e paciência para comigo durante a realização deste trabalho e em todos os momentos de minha vida. Certamente sem o seu incentivo este projeto não teria se iniciado e sem seu apoio não teria chegado ao fim.

Aos meus pais, Anísio e Maria Helena, pelo amor incondicional, pelo exemplo de vida que tem moldado minha personalidade e por acreditarem que a educação é a mais valiosa das heranças.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, *Prof. Dr. Leandro Tavares Lucato*, a quem sempre admirei como exemplo de profissional e pessoa e ainda tive a honra de ter como mentor, agradeço pelos ensinamentos, incentivo constantes desde início de minha carreira; também agradeço pela paciência ao meu orientar e estímulo na realização deste trabalho.

A *Profa. Dra. Claudia da Costa Leite*, pelo apoio e pelas preciosas contribuições que ajudaram a desenvolver a escrita deste trabalho; agradeço ainda pela sua generosidade e confiança em creditar a mim o projeto originalmente concebido sob sua orientação.

Ao *Prof. Dr. Hélio Rodrigues Gomes*, pela confiança no potencial deste trabalho desde sua concepção, incentivo, ensinamentos e tempo dispendido em esclarecer minhas dúvidas.

Ao *Dr. Fabio Eduardo Fernandes da Silva*, que idealizou a versão inicial deste projeto e o cedeu para que eu pudesse realizá-lo.

Ao *Dr. Lucas Zoppi Campane*, pela sempre presente generosa ajuda na dispendiosa coleta de dados e em todos os momentos deste trabalho.

Ao físico *Khallil Taverna Chaim*, pela ajuda inestimável durante elaboração do protocolo, análise e processamento das imagens.

A *Dra. Maria Concepción García Otaduy*, pelas valiosas apreciações que contribuíram para enriquecer a escrita deste trabalho.

Aos demais colegas médicos, biomédicos, físicos, equipe de enfermagem e administrativo do serviço de Ressonância Magnética do Instituto de Radiologia do HC-FMUSP, pela ajuda direta ou indireta neste trabalho e assistência aos pacientes.

À equipe do serviço de Tomografia Computadorizada do Instituto de Radiologia do HC-FMUSP, pela ajuda direta ou indireta neste trabalho e assistência aos pacientes. Em especial a *Prof. Dra. Eloisa Maria Mello Santiago Gebrim*, por acreditar neste trabalho e apoio logístico no agendamento dos exames.

Aos colegas médicos, equipe de enfermagem e administrativo do Ambulatório de Doenças Infecciosas do Departamento de Neurologia do HC-FMUSP, pela ajuda neste trabalho e assistência aos pacientes. Em especial ao *Dr. Caio Vinicius de Meira Grava Simioni* e, mais uma vez ao *Dr. Hélio Rodrigues Gomes*, pelo encaminhamento de pacientes ao estudo.

Aos colegas do Departamento de Imagem do Hospital A. C. Camargo Cancer Center, pelo suporte e compreensão pelas eventuais ausências nos últimos anos. Em especial aos meus mentores e hoje estimados colegas de profissão, *Dr. Rubens Chojniak*, *Dra. Paula Nicole Vieira Pinto Barbosa*, *Dra. Liao Shin Yu*, *Dr. Chiang Jeng Tyng*, *Dra. Miriam Rosalina Brites Poli*, *Dr. Carlos Marcelo Gonçalves*, *Dr. Benjamin Carneiro Rodrigues* e *Dra. Elvira Ferreira Marques*, pelos ensinamentos de radiologia e incentivos constantes.

Aos meus queridos familiares, meu irmão *Marcel*, sua esposa *Carol* e seus filhos *Lucca* e *Benício*; minha irmã *Alessandra*; e as minhas avós *Lindaura* e *Maria* agradeço pelo seu amor, pelos momentos felizes compartilhados e compreensão pela ausência relativa pela realização deste trabalho nos últimos tempos.

Aos familiares de meu marido, agora minha família, minha sogra *Maria Tereza*, meu sogro *Luiz*, minha cunhada *Mariana*, meu cunhado *Luiz Fernando* e sua esposa *Michele* e sua filha *Luiza*, agradeço pelo apoio e também pela compreensão pela ausência relativa pela realização deste trabalho.

À Sra. *Maria Helena Vargas*, pela minuciosa revisão final do presente trabalho.

Aos pacientes do Ambulatório de Doenças Infecciosas do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, meu especial e mais sincero agradecimento, pela genuína cooperação na realização desta pesquisa, sem a qual esta não existiria.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: 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.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Racional do Estudo	4
2	OBJETIVOS.....	7
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	9
3.1	Neurocisticercose: Aspectos Gerais	10
3.2	Neurocisticercose: Epidemiologia.....	11
3.3	Cisticercose: Ciclo do parasita	15
3.4	Neurocisticercose: Formas Clínicas e Estágios de Desenvolvimento.....	17
3.5	Neurocisticercose: Diagnóstico e Papel da Neuroimagem	20
3.5.1	Ressonância magnética - Sequências ponderadas em susceptibilidade magnética.....	27
3.5.1.1	Nomenclatura das sequências ponderadas em susceptibilidade magnética	29
4	MÉTODOS	31
4.1	Desenho do Estudo.....	32
4.2	Aspectos Éticos.....	32
4.3	População do Estudo	33
4.4	Crítérios de Inclusão.....	34
4.5	Crítérios de Exclusão	35
4.6	Protocolo de Exames de Imagem.....	35
4.6.1	Tomografia computadorizada.....	35
4.6.2	Ressonância magnética	37
4.6.2.1	Aspectos técnicos do processamento das imagens SWI	41
4.7	Análise das Imagens	43
4.8	Análise dos Dados Descritivos Fornecidos pela TC	46
4.9	Interpretação das Imagens Fornecidas pelos Avaliadores.....	47
4.10	Análise Estatística	47
5	RESULTADOS	49
5.1	Casuística.....	50
5.2	Dados Demográficos	53
5.3	Dados Descritivos pela TC	53

5.4	Resultados de Performance Diagnóstica.....	57
5.4.1	Resultados de performance diagnóstica quanto unidade estatística por lesão	57
5.4.2	Resultados de performance diagnóstica quanto unidade estatística por sujeito	59
5.5	Análises Adicionais	60
5.5.1	Análise das imagens de baixo sinal (FP) identificadas na RM e não caracterizadas na TC	60
5.5.2	Análise do escólex	65
6	DISCUSSÃO.....	68
6.1	Aspectos Gerais	69
6.2	Casuística	70
6.3	Achados Descritivos da TC	70
6.4	Resultados da Performance Diagnóstica Quanto À Unidade Estatística por Lesão	73
6.5	Resultados da Performance Diagnóstica Quanto à Unidade Estatística por Lesão x Análise das Imagens FP	76
6.6	Resultados da performance diagnóstica quanto a unidade estatística por sujeito.....	79
6.7	Concordância entre Avaliadores.....	80
6.8	Análise do Escólex	81
6.9	Limitações do Estudo	83
6.10	Perspectivas.....	83
7	CONCLUSÕES.....	85
8	ANEXOS.....	87
9	REFERÊNCIAS	93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	- Bidimensional
3D	- Tridimensional
ALARA	- <i>As low as reasonably achievable</i>
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de projetos de Pesquisa
CISS	- <i>Constructive interference in steady-state</i>
DICOM	- <i>Digital imaging and communications in medicine</i>
DP	- Desvio-padrão
DWI	- <i>Diffusion-weighted imaging</i>
EITB	- <i>Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot</i>
ELISA	- <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
FFE	- <i>Fast field echo</i>
FIESTA	- <i>Fast imaging employing steady-state acquisition</i>
FLAIR	- <i>Fluid-attenuation inversion recovery</i>
FN	- Falso negativo
FOV	- <i>Field of view</i>
FP	- Falso positivo
GRE	- Gradiente eco
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
InRad	- Instituto de Radiologia
LCR	- Líquido cefalorraquidiano
MinIP	- <i>Minimum intensity projection</i>
NCC	- Neurocisticercose
NEX	- Número de excitações (<i>Number of excitations</i>)
OMS	- Organização Mundial da Saúde
p	- Nível de significância p
PADRE- PRIDE	- <i>Phase difference enhanced imaging- Philips research image-processing development environment</i>
PRESTO	- <i>Principles of echo shifting with a train of observations</i>

QSM	- <i>Quantitative susceptibility mapping</i>
RM	- Ressonância magnética
ROI	- <i>Region of interest</i>
SNC	- <i>Sistema nervoso central</i>
SNR	- Relação sinal-ruído (<i>signal-to-noise ratio</i>)
SPGR	- <i>Spoiled gradient recalled echo</i>
SWAN	- <i>T2 star weighted angiography</i>
SWI	- <i>Susceptibility-weighted imaging</i>
T2*	- T2 estrela (T2 gradiente eco)
TC	- Tomografia computadorizada
TE	- Tempo de eco
TR	- Tempo de repetição
UH	- Unidades Hounsfield
VN	- Verdadeiro negativo
VP	- Verdadeiro positivo
VPN	- Valor preditivo negativo
VPP	- Valor preditivo positivo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Ciclo de vida da Taenia solium	16
Figura 2 -	Avaliação das lesões pela TC.....	37
Figura 3 -	Aparência do software de pós-processamento PADRE-PRIDE utilizado para criação da sequência SWI.....	42
Figura 4 -	Etapas para formação da imagem SWI.....	42
Figura 5 -	Exemplo de visualização das imagens pelos avaliadores	44
Figura 6 -	Fluxograma representando o recrutamento dos indivíduos.....	52
Figura 7 -	Exemplos de imagens calcificadas esclerótica e não esclerótica.....	56
Figura 8 -	Cisto hiperdenso não calcificado.....	62
Figura 9 -	Exemplos de achado FN e FP	63
Figura 10 -	Exemplo de achado verdadeiro positivo.....	64
Figura 11 -	Exemplo de lesão densamente calcificada com escólex demonstrado pela sequência SWI	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos dos indivíduos selecionados da amostra.....	53
Tabela 2 - Dados descritivos coletados pela TC sobre lesões relacionada a NCC considerando como unidade estatística cada indivíduo.....	54
Tabela 3 - Dados descritivos sobre lesões relacionada a NCC obtidos pela avaliação da TC.....	56
Tabela 4 - Resultados de performance diagnóstica das sequências de suscetibilidade magnética	58
Tabela 5 - Avaliação dos resultados das diferenças estatísticas entre as sequências de RM ponderadas em suscetibilidade magnética	59
Tabela 6 - Dados descritivos sobre os achados falso-positivos vistos nas sequências de suscetibilidade magnética por ambos os avaliadores	61

RESUMO

Porto GCLM. *Comparação entre diferentes sequências de ressonância magnética na detecção de calcificações em pacientes portadores de neurocisticercose* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: Neurocisticercose (NCC) é a principal causa evitável de epilepsia adquirida no mundo. NCC, além de ser, a doença parasitária mais comum do SNC, representa um importante problema de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento. Estudos de neuroimagem são cruciais no diagnóstico e planejamento terapêutico da NCC. Apesar da ressonância magnética (RM) fornecer maior número e detalhe de informações sobre a doença, a tomografia computadorizada (TC) ainda é o método mais sensível na detecção de calcificação intracraniana, o achado radiológico mais comum da NCC. **Objetivo:** Comparar performance das sequências de RM ponderadas em suscetibilidade magnética na identificação de calcificações intracranianas em pacientes com NCC. **Métodos:** Estudo prospectivo, unicêntrico, no qual 57 indivíduos foram submetidos a TC e RM de crânio. Todos os indivíduos foram provenientes do Ambulatório de Doenças Infecciosas do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), com diagnóstico confirmado de NCC. O protocolo de RM incluiu uma sequência convencional 2D gradiente eco (2D-GRE) e duas relativamente novas sequências de suscetibilidade magnética: *susceptibility-weighted imaging* (SWI) e *principles of echo shifting with a train of observations* (PRESTO). A TC foi considerada método padrão de referência. Dois neurorradiologistas, cegos para os dados clínicos e demais achados radiológicos, analisaram independentemente as sequências 2D-GRE, SWI e PRESTO quanto à presença, número e localizações de calcificações

intracranianas atribuídas a NCC. **Resultados:** Foram identificadas, pela TC, 739 lesões calcificadas relacionadas a NCC em 50 dos 57 indivíduos incluídos no estudo. A média de lesões calcificadas por paciente foi de 12,9 ($\pm$ 19,8). A médias de lesões encontradas pelas sequências de suscetibilidade magnética, obtido através da média dos resultados dos observadores, foi de 10,8 ($\pm$ 17,5) para PRESTO, 10,6 ($\pm$ 17,3) para SWI e 8,3 ($\pm$ 13,6) para 2D-GRE. Neste quesito não houve diferença estaticamente significativa entre PRESTO e SWI ($p = 0,359$) e ambos foram superiores a 2D-GRE ($p < 0,05$). A concordância foi fraca a moderada, provavelmente devido ao alto número de lesões falso-positivas encontradas (490), das quais 53,9% representavam lesões relacionadas a NCC em estágios não calcificados. A sensibilidade e especificidade das sequências estudadas em identificar corretamente indivíduos com NCC em estágio calcificado foi respectivamente de 85% e 100% para 2D-GRE, 90% e 100% para SWI e 93% e 100% para PRESTO. **Conclusão:** As sequências SWI, PRESTO e 2D-GRE apresentam boa sensibilidade na identificação de lesões calcificadas em pacientes com NCC. As sequências SWI e PRESTO tiveram melhor performance do que 2D-GRE. Todas as sequências estudadas mostrarem-se apropriadas para identificar indivíduos com NCC no estágio de calcificação. Sequências ponderadas em suscetibilidade magnética podem ajudar no entendimento da história natural, fisiopatologia e achados de imagem da NCC.

Descritores: neurocisticercose; calcificação intracraniana; suscetibilidade magnética; ressonância magnética; estudos prospectivos

ABSTRACT

Porto GCLM. *Comparison between different magnetic resonance sequences in the detection of calcifications in patients with neurocysticercosis* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Background: Neurocysticercosis (NCC) is the main preventable cause of acquired epilepsy. NCC, besides being the most common parasitic disease of the CNS, is an important public health problem, mainly in developing countries. Neuroimaging studies are crucial in the diagnosis and therapeutic planning of NCC. Although magnetic resonance imaging (MRI) provides countless and more detailed information about the disease, computed tomography (CT) is still the most sensitive method for detecting intracranial calcification, the most common radiological finding of NCC. **Purpose:** To compare the diagnostic performance of susceptibility-weighted MRI sequences in identification of intracranial calcifications in patients with NCC. **Methods:** A prospective study with 57 subjects who underwent CT and MRI of the brain. All individuals came from Department of Neurology of the Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), with a established diagnosis of NCC. The MRI protocol included a conventional 2D gradient echo sequence (2D-GRE) and two relatively new susceptibility-weighted sequences: susceptibility-weighted imaging (SWI) and principles of echo shifting with a train of observations (PRESTO). CT was considered the standard reference method. Two neuroradiologists, blinded to clinical data and other radiological findings, independently analyzed the 2D-GRE, SWI and PRESTO sequences on behalf to presence, number and sites of intracranial calcifications attributed to NCC. **Results:** A total of 739 NCC-related calcified lesions were identified by CT in 50 of the 57 subjects included in the study. The mean number of calcified lesions per patient was 12.9 ($\pm$ 19.8). The mean number of lesions

found by the susceptibility-weighted MRI sequences, obtained through the mean of the observers' results, was 10.8 ($\pm$ 17.5) for PRESTO, 10.6 ($\pm$ 17.3) for SWI and 8.3 ($\pm$ 13.6) for 2D-GRE. There was no statistically significant difference between PRESTO and SWI ($p = 0.359$) and both were superior to 2D-GRE ($p < 0.05$). The concordance was weak to moderate, probably due to the high number of false-positive lesions found (490), of which 53.9% represented NCC-related lesions in non-calcified stages. The sensitivity and specificity of the sequences studied in correctly identifying individuals with calcified NCC were 85% and 100% respectively for 2D-GRE, 90% and 100% for SWI and 93% and 100% for PRESTO. **Conclusion:** SWI, PRESTO and 2D-GRE sequences have good sensitivity in the identification of calcified lesions in patients with NCC. SWI and PRESTO performed better than 2D-GRE. All sequences studied are suitable for identifying individuals with NCC in the calcified stage. The new susceptibility-weighted MRI sequences may help in understanding the natural history, pathophysiology and imaging findings of NCC.

Descriptors: neurocysticercosis; intracranial calcification; susceptibility-weighted imaging; magnetic resonance; prospective studies

1 INTRODUÇÃO

Neurocisticercose (NCC) é a doença parasitária mais comum do sistema nervoso central (SNC), sendo a principal causa de epilepsia adquirida. NCC faz parte das chamadas doenças tropicais negligenciadas, um conjunto de doenças infectocontagiosas que afetam cerca de 1 bilhão de pessoas em todo mundo, endêmica em especialmente nas áreas mais pobres e países em desenvolvimento como em regiões da Ásia, África subsaariana, América Central e América do Sul^{1,2}.

NCC, apesar de assintomática em muitos casos, devido a sua alta carga endêmica, constitui problema de saúde pública nas regiões afetadas, sendo responsável por contribuir com doenças neurológicas e psiquiátricas tais como epilepsia, declínio cognitivo, cefaleia, depressão, *delirium* e outras, gerando enorme custo financeiro e inestimável custo social³⁻⁶. Apesar disso, ainda permanece relativamente negligenciada pelas instituições públicas e pela indústria farmacêutica⁷⁻⁹.

Calcificação intracraniana é a apresentação mais comumente encontrada em NCC, cerca de 70% dos indivíduos acometidos, e representa a forma evolutiva final da doença¹⁰⁻¹⁷. Calcificações intracranianas podem ser encontradas em até 10% a 20% da população geral em regiões endêmicas¹⁰⁻¹⁶. A maioria destes indivíduos é assintomática, no entanto, na proporção em que se tornam sintomáticos é grande o suficiente para contribuir para a carga de

doenças neurológicas nessas regiões¹⁸⁻²⁰. Além disso, alguns estudos mostram que boa parte desta população dita assintomática pode ter sintomas neuropsiquiátricos e cognitivos negligenciados^{3,4,21-24}. Alguns trabalhos têm demonstrado a relação de lesões por NCC, seja na forma ativa da doença ou calcificada, com declínio cognitivo e demência, especialmente mais significativo em populações vulneráveis com baixo nível socioeconômico e educacional, como ocorre no Brasil^{3,4,22,25}.

A relação do granuloma de NCC com epileptogênese é bem definida^{10-13,24,26-28}. Em pacientes com epilepsia e NCC calcificada, esta foi considerada foco de ativação da crise em cerca de 40% a 60%, e em muitos casos é responsável por epilepsia refratária^{6,10-12,29,30}. Estudos de neuroimagem com ressonância magnética (RM) tem demonstrado que novos sintomas e crises convulsivas estão associados a edema e quebra de barreira hematoencefálica ao redor de alguns destes granulomas calcificados, até então quiescentes^{12,13,29,31}. Também há correlação com o número de lesões e presença de sintomas^{12-14,23,29,31,32}.

Os exames de neuroimagem revolucionaram a compreensão da NCC e têm papel essencial no diagnóstico, avaliação e condução do seu tratamento^{10,14,15,17,33}. RM é o método de imagem que fornece maior número e detalhe de informações sobre todos os aspectos desta doença, no entanto, a tomografia computadorizada (TC) ainda é o método mais sensível na detecção de calcificação intracraniana, o achado radiológico mais comum da NCC^{23,33-35}.

As sequências classicamente utilizadas na RM para detectar hemorragia e calcificações são as técnicas gradiente eco (GRE), baseadas em T2*³⁶⁻³⁸. Nos últimos anos, evoluções da técnica permitiram a obtenção

de sequências ultrarrápidas baseadas no método ecoplanar, sendo a mais conhecida delas a sequência *susceptibility-weighted imaging* (SWI)³⁹⁻⁴³. Estas novas sequências têm boa sensibilidade na caracterização de tecidos que apresentam suscetibilidade magnética, como hemorragia e calcificação^{36,37,40,41,44}. No entanto, poucos estudos têm explorado a utilidade destas sequências baseadas em suscetibilidade magnética para a avaliação das calcificações em NCC, uma ainda doença responsável por considerável morbidade. Assim, decidimos por estudar uma população de pacientes com NCC utilizando esta técnica, a fim de compará-la com a TC, o método de imagem mais sensível para identificar calcificações.

1.1 Racional do Estudo

Investimento em pesquisas e implementação de novas tecnologias sobre doenças infecciosas negligenciadas são fundamentais para reduzir sua morbidade e prevalência, ainda que pareça contraditório investimento tecnológico em doenças típicas de regiões pobres^{1,9}. Estas pesquisas permitem trazer conhecimento não somente à comunidade científica, mas também auxiliar na implementação de políticas públicas, visibilidade para mídia e informação para população em geral^{9,10,29}. Assim, insistir em pesquisar, desenvolver e aprimorar métodos que auxiliem no diagnóstico, na decisão terapêutica e na condução/avaliação do tratamento da NCC, é de vital importância no seu controle e redução da morbidade que acarreta^{9,45,46}.

Os exames de neuroimagem revolucionaram a compreensão da NCC e têm papel essencial no diagnóstico, avaliação e condução do seu

tratamento^{10,14,15,17,33}. Por isso faz-se necessário aperfeiçoar técnicas de neuroimagem para aumentar a detecção, melhorar a qualidade dos exames, melhorar ferramentas para avaliar complicações e sequelas da neuroinfecção.

A forma calcificada da NCC, apesar de assintomática em muitos casos, está associada a grande morbidade neuropsiquiátrica como convulsões, declínio cognitivo, depressão e outras^{3,10,12,13,27,29-32,47}. Nem todas as calcificações são iguais, sabe-se que calcificações associadas a edema, quebra de barreira hematoencefálica, gliose e escólex estão mais associadas a focos epileptogênicos, crises recorrentes e de difícil controle^{10,12,13}. Estes achados perilesionais aos granulomas calcificados podem ser identificados graças a técnicas de RM^{12,13,30,45,48,49}.

Considerando o papel da calcificação intracraniana na sintomatologia e morbidade da NCC, sabendo que existe relação entre presença, número e *status* (quiescentes ou ainda reativas) de calcificações e sintomatologia, o método de imagem ideal deveria permitir avaliar com fidedignidade tanto a calcificação como o parênquima adjacente. Ao otimizar o protocolo de RM para avaliação de NCC, há uma racionalização de custos e ainda, pode-se evitar potenciais efeitos biológicos indesejáveis da TC.

Além disso, muitas aplicações clínicas estão sendo beneficiadas por novas técnicas de RM ponderadas em suscetibilidade magnética, especialmente quanto à localização, caracterização e quantificação de focos de hemorragia e calcificações⁵⁰⁻⁵⁵. No entanto, pouco tem sido explorado na avaliação de calcificações em NCC, uma doença tão prevalente e de considerável morbidade.

Neste estudo, a motivação foi de aprimorar a avaliação de pacientes com NCC pela RM, através do aperfeiçoamento na detecção de calcificações, utilizando as técnicas de suscetibilidade magnética. RM é o método de escolha para avaliação de NCC, no entanto, a TC ainda é superior para avaliação da apresentação mais comum, a forma calcificada. Baseado na prevalência, custo e impacto social da NCC no Brasil, e a importância epidemiológica que calcificações intracranianas representam nesta doença, considerando o papel crucial da RM neste cenário, é pertinente concentrar esforços em seu aprimoramento.

Convém pontuar que este estudo segue uma das linhas de pesquisa do Departamento de Radiologia e Oncologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), visando aprimorar neuroimagem em NCC, baseada na importância epidemiológica da NCC, resultando em trabalhos conjuntos com outros departamentos também desta instituição^{3,4,25,56-59}.

2 OBJETIVOS

Comparar a performance diagnóstica das sequências de ressonância magnética ponderadas em suscetibilidade magnética na identificação das calcificações intracranianas em pacientes com neurocisticercose:

a) Determinar acurácia das sequências gradiente eco convencional bidimensional (2D), gradiente eco volumétrica tridimensional e SWI na identificação de calcificações em relação ao método referência (tomografia computadorizada).

b) Determinar acurácia das sequências gradiente eco convencional bidimensional, gradiente eco volumétrica tridimensional e *susceptibility-weighted imaging* na identificação de indivíduos com calcificações relacionadas a NCC em relação ao método referência (tomografia computadorizada).

c) Avaliar variações e concordância interobservador.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Neurocisticercose: Aspectos Gerais

Infecções que comprometem o SNC afetam milhares de indivíduos em todo o mundo, especialmente em países em desenvolvimento^{1,9}. Essas infecções, de natureza viral, bacteriana, fúngica, e parasitária, são responsáveis por significativa mortalidade e morbidade neurológica, cognitiva e comportamental⁹. Dentre estas, a NCC representa a doença parasitária mais comum do SNC, constituindo importante problema de saúde pública e impacto social, especialmente em regiões em desenvolvimento como a América Latina^{1,2,5,8,9,11}. No Brasil o complexo teníase-cisticercose também constitui sério problema de saúde pública, mas infelizmente é em boa medida subestimado^{5,28,60-62}.

Neurocisticercose é a doença parasitária causada pela infecção do SNC pelo estágio larval do verme chato *Taenia solium*. O modo de infestação é fecal-oral, ocorre após ingestão acidental dos ovos do *Taenia solium*, geralmente por água ou alimentos contaminados por fezes de pessoas portadoras de teníase. Por este motivo, esta doença é prevalente em regiões pobres, com más condições sanitárias, educacionais e saúde^{6,11,14}.

É responsável também pela principal causa de epilepsia adquirida em regiões em desenvolvimento^{14,15,17,20,46,63}. Atribui-se ainda à NCC, ao menos em parte, o fato de haver maior prevalência de epilepsia em países em desenvolvimento do que em relação aos países desenvolvidos^{15,17,63}.

3.2 Neurocisticercose: Epidemiologia

Neurocisticercose faz parte das chamadas doenças tropicais negligenciadas, um conjunto de doenças infectocontagiosas que afetam cerca de 1 bilhão de pessoas em todo mundo, endêmica especialmente nas áreas mais pobres e países em desenvolvimento como em regiões da Ásia, África subsaariana, América Central e América do Sul^{1,2}. Estima-se que na América Latina, em áreas endêmicas, vivam cerca de 75 milhões de pessoas, sendo que aproximadamente 400.000 tenham doença sintomática¹⁸. Calcificações intracranianas, achadas incidentalmente em cerca de 10% a 20% da população assintomática residente em áreas endêmicas, podem representar uma pequena parcela da real magnitude da doença^{23,64}.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima em cerca de 50.000 mortes/ano relacionadas à NCC em todo o mundo⁶⁵. Sua taxa de letalidade é estimada entre 4,8% a 25,9%^{5,61,66}. As causas principais de morte provocadas por NCC incluem distúrbios neurológicos como hipertensão intracraniana, hidrocefalia e edema cerebral^{6,11,67}. Além disso, tem grande impacto social pela morbidade e pela apresentação neuropsiquiátrica e neurológica^{3,16,22,23,25}. O fato da prevalência de epilepsia ser maior em regiões endêmicas para NCC, onde chega a até 30%, do que em regiões mais ricas do globo, mostra o potencial impacto desta doença^{11,68}. Além disso, enquanto há muitos indivíduos infectados assintomáticos com NCC na população de áreas endêmicas, estudos de TC mostram até 20% desta população com calcificações típicas de NCC, e a proporção em que se tornam sintomáticos é grande o suficiente para contribuir para a carga de doenças neurológicas nessas regiões¹⁸⁻²⁰.

Até nas regiões mais ricas do globo, teníase e cisticercose humana representam preocupação de saúde pública, onde viagens internacionais e imigrações têm aumentado a prevalência destas doenças^{7,16,69}. Virtualmente todos os países da Europa reportaram casos de teníase e cisticercose nas últimas décadas, sendo que nem todos os casos foram importados de regiões endêmicas, especialmente na Espanha e em Portugal^{1,2,8}. Além disso, estima-se que a verdadeira incidência e prevalência sejam subestimadas na Europa, pois não são doenças de notificação obrigatória, exceto a cisticercose porcina e bovina, que seguem regulamentação das agências de controle agropecuárias^{8,70}. Também é fator de preocupação nos Estados Unidos, onde se acredita que a NCC seja causa de 2% dos pacientes com convulsão atendidos no setor de emergência^{6,71}.

No Brasil, a real prevalência da NCC, assim como seu impacto concreto na saúde pública é em parte desconhecido devido ao fato de não representar doença de notificação compulsória, e de não ser doença de vigilância em vários estados^{5,61,66}. No entanto, sabe-se que é endêmica nos estados do Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e Bahia^{5,21,61,66,72}. Alguns estudos têm demonstrado queda da mortalidade pela NCC no Brasil, calculada por meio de sua referência nos certificados de óbito, atualmente estimada entre 0,82 a 3,37/1.000.000 de habitantes^{5,66}. Ainda permanece responsável por significativa morbidade e custo, e estima-se que um paciente com NCC necessitará de cerca de uma a três internações por um período em média de 1 a 2 semanas⁶¹.

NCC é endêmica em regiões pobres onde há criação doméstica de porcos^{73,74}. Isto se deve a uma variedade de fatores mas, principalmente, à falta de informação sobre seu impacto, à falta de ferramentas de diagnóstico, e plano de intervenção/estratégias no controle de transmissão dos helmintos^{1,2}.

Certamente pobreza e vida rural são os principais fatores para transmissão, já que são necessárias a criação de porcos e a contaminação oro-fecal de humanos para se completar o ciclo da *Taenia solium*. A combinação de criação doméstica de porcos em áreas pobres sem estrutura de água potável e esgoto perpetua o ciclo desta zoonose^{1,2}.

Não é surpreendente que, em geral, o mapa da distribuição da cisticercose é muito similar ao mapa da suinocultura. No Brasil isso também ocorre porque, apesar dos avanços e modernização da indústria da suinocultura nos últimos anos, ainda há uma grande porcentagem de criadores de pequeno porte, especialmente nos estados do Sul, Sudeste e Centro-Oeste, justamente regiões onde a NCC é endêmica^{61,75-77}. A produção de subsistência de suínos, geralmente destinada ao consumo familiar, ainda é muito prevalente no Brasil, representando cerca de 5% a 10% da carne suína produzida⁷⁶. Este tipo de produção, com baixo apoio tecnológico e onde a alimentação dos animais é baseada em restos alimentares, muitas vezes está fora do radar de algum tipo de fiscalização ou de adequação às normas sanitárias⁷⁵.

Na última década, especialmente, houve uma modernização na indústria da suinocultura brasileira. Atualmente, segundo dados de órgãos oficiais, o Brasil ocupa posição de quarto maior produtor mundial de

suínos^{75,77}. Cerca de 50% a 60 % dos produtores de carne suína brasileira são independentes, ou seja, não são cooperados ou integrados a grandes indústrias^{75,76}. O crescimento das grandes empresas de agroindústria da carne na última década, impulsionou a modernização deste mercado^{75,76}. Para que sejam passíveis de exportação, estes alimentos devem passar por rigorosos controles de qualidade em várias etapas até o produto final. Como uma das medidas de controle de qualidade da carne suína, por exemplo, o ministério da agricultura inclui cisticercose suína como doença de notificação obrigatória⁷⁸. No entanto, apesar do progresso no controle de qualidade, ainda persistem a realização de abates clandestinos e a comercialização de carne não inspecionada, especialmente para o mercado interno. Além disso, boa parte da produção independente concentra rebanhos menores, o que pode ser mais um fator limitante para fiscalização.

Em países endêmicos tem sido observado uma mudança no padrão da doença, que afeta não somente a área rural, mas que representa um aumento da proporção de casos nas áreas urbanas²⁶. Um estudo em um hospital geral de Lima evidenciou que apenas 10% dos indivíduos acometidos eram provenientes da área rural⁷⁹. Alguns estudos mostraram ser maiores fatores de risco para cisticercose, especialmente em algumas regiões da África e América Latina, as condições sanitárias deficientes, falta de higiene ao lidar com fezes humanas, baixo nível educacional e convivência com adulto portador de teníase ou história de teníase, em detrimento à convivência próxima de criação de porcos⁸⁰. Nota-se que a doença não é restrita a zona rural e sim está associada às condições de

qualidade de vida desta população de regiões endêmicas²⁶. Imigrantes portadores de teníase que se mudaram para grandes centros urbanos, vivendo em áreas precárias, associado ao nível educacional contribuem para este mapa endêmico urbano^{26,80}. O novo estilo de vida das grandes cidades pode contribuir para exposição da população urbana a esta contaminação quando muitas pessoas fazem sua refeição fora de casa e a procedência dos alimentos não pode ser garantida. Além disso, deve-se considerar para contribuição deste fenômeno de aumento da incidência em áreas urbanas o fato que em áreas mais desenvolvidas sejam realizados mais diagnósticos e notificações dos casos⁸¹.

3.3 Cisticercose: Ciclo do parasita

A neurocisticercose é uma zoonose adquirida através da contaminação fecal-oral, na qual o ciclo da doença assume o porco como hospedeiro intermediário e o ser humano (eventualmente o porco também) como hospedeiro definitivo (Figura 1). A forma adulta do verme *Taenia solium* vive no intestino do ser humano, e esta doença é chamada de teníase. O verme adulto parasitando o intestino humano pode atingir cerca de 2 m a 4 m de comprimento, libera regularmente proglotes grávidos terminais cheios de ovos junto com as fezes humanas. Quando o conteúdo fecal seca, os ovos são liberados e podem ser carregados pelo vento, água ou outro fenômeno ambiental. Estes ovos quando consumidos através de ingestão de água ou alimentos contaminados pelos porcos ou seres humanos promovem a forma de doença cisticercose^{18,62,63,82,83}.

Figura 1 - Ciclo de vida da *Taenia solium*

Os ovos de *Taenia solium* estão inativos até sua ingestão pelo porco ou ser humano; neste momento são ativados e desenvolvem a forma de embrião. Os embriões do verme cruzam a mucosa intestinal e caem no sistema circulatório, onde alguns serão destruídos no fígado e outros serão retidos nos capilares terminais (podendo abrigar-se em várias partes do corpo; tais como músculos, cérebro, pulmões, olhos e coração); a partir deste momento desenvolvem-se no estágio larval, onde estas larvas encistadas são chamadas cisticercos⁶⁹. A parede do cisticerco é rica em glicoproteína e enquanto estiver intacta não suscita resposta imune do hospedeiro. Quando o cisticerco morre, por evolução natural ou por resultado de terapia, ocorre uma resposta inflamatória com edema perilesional seguida por calcificação^{12,13,63}.

3.4 Neurocisticercose: Formas Clínicas e Estágios de Desenvolvimento

Quando o ser humano acidentalmente torna-se o hospedeiro intermediário, após ingestão dos ovos de *Taenia*, os embriões infectados podem alcançar qualquer tecido, mas têm tropismo pelo SNC^{61,84}. No SNC as larvas encistadas acometem mais comumente o parênquima, mas podem também ser encontradas nos ventrículos e no espaço subaracnóideo, ou numa associação entre eles. Menos comumente pode ser encontrada na coluna, globo ocular e tecidos extraneurais⁸⁵⁻⁸⁷.

Há correlação entre a localização dos cisticercos com desenvolvimento e tipo de sintomatologia⁸⁵. No parênquima encefálico, a apresentação usual são as convulsões, em até cerca de 50% a 90% dos pacientes sintomáticos. Infecção extraparenquimatosa pode provocar hidrocefalia por obstrução mecânica, em cerca de 20% a 30% dos casos^{20,85-87}. As apresentações parenquimatosa e ventricular da NCC podem ser tão distintas do ponto de vista clínico, imunológico e fisiopatológico, que parecem ser entidades diferentes^{33,88}. A proporção de doentes com hipertensão intracraniana varia de acordo com a origem dos casos, sendo maior em séries de relatos de neurocirurgia²⁰.

A neurocisticercose parenquimatosa é dividida em quatro estágios evolutivos ou fases: vesicular, coloidal, granular e calcificada^{62,74,85,87,89-93}. No estágio evolutivo vesicular o cisticerco ainda é viável e comumente não determina alterações inflamatórias dos tecidos adjacentes. Ao exame de imagem este cisto apresenta sinal semelhante ao do líquido cefalorraquidiano (LCR) tanto na RM quanto TC. Neste estágio não se caracteriza realce pelo

meio de contraste, porque ainda não houve quebra de barreira hematoencefálica. Em alguns casos é possível caracterizar o escólex como um nódulo mural excêntrico, mais bem identificado na sequência *fluid-attenuation inversion recovery* (FLAIR)⁵⁹. No estágio evolutivo *coloidal* ou *vesicular-coloidal* o cisto começa a degenerar, e surge reação inflamatória ao seu redor. Há espessamento parietal, edema vasogênico e realce periférico pós-contraste. Neste estágio evolutivo, o conteúdo do cisto tem sinal diferente do LCR. No estágio evolutivo granular ou granular nodular o parasita está morto, a lesão sofre retração e começa a calcificar-se. A presença de tecido granulomatoso torna a lesão semissólida. O edema é menor, mas ainda pode haver realce anelar e/ou nodular. No estágio evolutivo calcificado ou granular calcificado a lesão está completamente calcificada. São pequenos nódulos hiperdensos na TC e com baixo sinal na RM (especialmente nas sequências de suscetibilidade magnética)^{45,94}. Embora sejam lesões residuais, estas podem se reativar durante o acompanhamento e apresentar realce pelo meio de contraste^{10,12,27,32,47}. Embora nas últimas décadas já tenha sido documentado o edema perilesional ao redor de alguns granulomas calcificados de *T. solium*, seu significado clínico não era bem compreendido até mais recentemente^{12,13,29,31}. Sabe-se que pacientes com edema perilesional ao redor de granulomas calcificados, embora assintomáticos em até 30% dos casos, podem desenvolver epilepsia e recorrência de sintomas^{12,13,31}.

A neurocisticercose intraventricular é o segundo local mais comum. Pode estar associada à NCC parenquimatosa. Na maioria das vezes está localizada no IV ventrículo. O cisto móvel pode promover hidrocefalia por

obstrução mecânica. Em casos de obstrução aguda, pode levar à morte^{86,93}. Eventualmente, quando o cisto intraventricular começa a degenerar, pode promover inflamação do epêndima e plexo coroide, levando a ependimite e obstrução crônica do LCR^{57,93}.

A variedade racemosa, quando há uma grande quantidade de cistos aglomerados sem identificação de escólex, associada a múltiplas membranas e vesículas não encapsuladas, é comumente encontrada nas cisternas basais e ventrículos^{62,63,69,90,95}. O termo racemoso tem origem na palavra *racemus* ou *racemosus*, do latim, que se traduz como algo que lembre ou tem forma de cacho de flores ou de frutos. Esta apresentação pode assumir configuração de múltiplas vesículas, com septações e aderências as cisternas, apresentando aspecto infiltrativo, descrito como em “cacho de uvas”, explicando a origem do seu nome. Está associada a hidrocefalia obstrutiva e, por isso, a alta morbidade e mortalidade^{83,95}. Também pode promover efeito de massa, envolvimento de pares cranianos, aracnoidite, e, menos comumente, infarto de pequenos vasos secundários a endarterite oclusiva⁹⁵. Ao exame de imagem pode ser de difícil diagnóstico, porque sua apresentação pode incluir achados sutis como aumento assimétrico de espaço liquórico. O aspecto multicístico e septações muitas vezes não são caracterizadas à TC, sendo mais bem avaliadas por sequências volumétricas tridimensional (3D)^{95,96}.

3.5 Neurocisticercose: Diagnóstico e Papel da Neuroimagem

Um conjunto de critérios diagnósticos para NCC foram propostos em 2001 em uma conferência sobre cisticercose sediada em Lima, Peru por Del Brutto *et al.*^{15,17}. A motivação deste conjunto de critérios foi de padronizar o diagnóstico de NCC, numa tentativa de evitar o diagnóstico excessivo em áreas endêmicas, uniformizar testes e ajudar no manejo desta doença^{15,17}. Apesar de algumas críticas a esta proposta, especialmente por ser limitada na avaliação de algumas formas específicas de apresentação da doença como a forma extraparenquimatosa, o conjunto de critérios propostos em 2001 para NCC tem sido usado e aceito pela comunidade médica com relativo sucesso tanto no ambiente clínico/hospitalar quanto em publicações científicas^{14,15,17,63}. Estes critérios dependem da interpretação dos dados clínicos, epidemiológicos, imunológicos, histológicos e de imagem (TC ou RM).

São definidos dois graus de certeza diagnóstica, um diagnóstico definitivo, no qual é preciso que o paciente tenha um critério absoluto ou dois critérios maiores associado a um critério menor com dado epidemiológico positivo; e um diagnóstico provável, no qual o paciente deve ter um critério maior associado a dois critérios menores, ou um critério maior associado a um critério menor e dado epidemiológico positivo, ou três critérios menores associados a dado epidemiológico positivo^{15,17}.

Os critérios são estratificados da seguinte forma: *absolutos* (demonstração histológica do parasita por biópsia, lesão cística demonstrando escólex por RM ou TC e visualização direta do parasita no exame de fundoscopia); maiores (lesões altamente sugestivas em exames

de neuroimagem, positividade no exame sérico *enzyme-linked immunoelectrotransfer blot* (EITB) para detecção de anticorpos, resolução de lesões císticas após terapia com albendazol ou praziquantel, resolução espontânea de pequenas lesões com realce); menores (lesão compatível com NCC em exame de neuroimagem, manifestação clínica de NCC, positividade do *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) no LCR para antígenos ou anticorpos anticisticerco); e, por fim, *epidemiológicos* (evidência de contato com *Taenia solium*, moradores de áreas endêmicas, ou ainda viagem para áreas endêmicas)^{14,15,17,63}.

Dada a significativa importância da neuroimagem na definição, diagnóstico e condução no tratamento da NCC, uma nova revisão dos critérios propostos por Del Brutto *et al.*^{14,15,17} foi realizada. De acordo com alguns estudos epidemiológicos, o exame neurológico de pacientes com NCC pode ser normal em até 50% dos casos e o exame do LCR em cerca de 20%^{14,61}. Esta nova revisão foi justificada em atualizar os critérios diagnósticos a luz dos avanços da neuroimagem, como a aplicação de técnicas de difusão e sequências volumétricas tridimensionais, aumentando acurácia e demonstração do escólex em muitas situações onde sequências convencionais não o fariam¹⁴. Na versão atualizada os critérios diagnósticos absolutos (demonstração histológica do cisticerco ou demonstração de cisto com escólex por TC/RM) permanecem os mesmos, e os demais critérios são definidos como de neuroimagem ou clínicos/epidemiológicos. São critérios de neuroimagem maiores as lesões císticas sem escólex, lesões com realce, cistos lobulados e calcificações; critérios de neuroimagem de confirmação a

resolução de cistos após terapia cisticida, resolução espontânea do realce das lesões císticas e migração de cistos ventriculares; critérios de neuroimagem menores a hidrocefalia e o realce leptomeníngeo. Critérios clínicos/epidemiológicos incluem detecção de anticorpos anticisticerco, antígenos de cisticerco, cisticercose sistêmica, evidência de portador de teníase coabitando mesma residência, manifestações clínicas sugestivas, procedência de áreas endêmicas^{14,15,17,63}.

Apesar de vários estudos imunológicos terem sido utilizados para detecção de cisticercose humana, a maioria deles tem valor limitado pela baixa sensibilidade e especificidade^{14,23,88,97}. Em regiões endêmicas, apenas uma minoria dos indivíduos com sorologia positiva para anticorpos NCC apresenta epilepsia²⁴. O exame imunológico EITB para detecção de anticorpos específicos de *T. solium* no LCR ou soro tem especificidade de cerca de 100% e sensibilidade de 98%. No entanto, o teste positivo não confirma infecção no SNC, apenas demonstra resposta sistêmica, além disso, tem sensibilidade baixa para lesões únicas, com valores de até 50%^{14,15,17,33,87}. O teste ELISA na detecção de antígenos séricos ou no LCR tem particular importância no seguimento, é útil em áreas com acesso limitado aos demais testes, mas ainda sofre por falta de padronização entre diferentes metodologias disponíveis^{14,15,17}.

Como uma variada gama de síndromes clínicas pode estar associada à NCC, e testes imunológicos têm relativa baixa sensibilidade, a introdução da TC e RM revolucionou o diagnóstico da NCC^{15,17,62}. Exames de neuroimagem fornecem informações como a localização e o número das

lesões, seus diferentes estágios de desenvolvimento e involução, e o grau de resposta inflamatória ao parasita (edema perilesional e quebra da barreira hematoencefálica)^{85,90}. Além disso, seja por TC ou RM, a demonstração do escólex é critério definitivo para NCC, sendo considerado achado radiológico patognomônico da doença^{15,17}. Além do diagnóstico, a neuroimagem tem ainda um papel na decisão terapêutica, já que as recomendações para tratamento da NCC incluem uma individualização a partir do número e localização das lesões, e da viabilidade dos parasitas no SNC^{33,98,99}.

A ressonância magnética é considerada como tendo maior acurácia para fornecer informações como localização, estágio evolutivo, alterações inflamatórias, complicações como hidrocefalia e edema cerebral^{73,74,85,87}. Diferentes estudos, inclusive trabalhos conduzidos na instituição também demonstraram as vantagens da sequência FLAIR para identificação do escólex, fornecendo o diagnóstico definitivo da doença, das imagens pós-contraste na quantificação da carga de lesões e das sequências volumétricas na caracterização de formas ventriculares^{17,56,57,59}. Dentre estas técnicas de RM volumétricas tridimensionais, destacam-se sequências como *fast imaging employing steady-state acquisition* (FIESTA), *constructive interference in steady-state* (CISS) e *spoiled gradient recalled echo* (SPGR) pós-contraste, que permitem um maior detalhamento e detecção de cistos intraventriculares^{33,57,86,87,95}.

A sequência de difusão (*diffusion-weighted imaging* [DWI]) na RM pode ser útil na avaliação da NCC, porque permite identificar o escólex como uma imagem puntiforme ou curvilínea excêntrica com alto sinal, no interior da lesão cística relacionada a NCC^{33,56}.

A ressonância magnética também é considerada o método de imagem ideal para o seguimento destes pacientes após o tratamento^{33,57,85}. No entanto, apesar das vantagens da RM (em fornecer informações quanto à localização e o número das lesões, seus diferentes estágios de desenvolvimento, e o grau de resposta inflamatória ao parasita), para a detecção de calcificações a TC ainda é o método mais sensível^{73,74,85,87}.

Calcificação intracraniana parenquimatosa é o achado radiológico mais comum da NCC, especialmente em regiões onde é endêmica, considerada uma “assinatura radiológica”^{14,24}. Calcificações intracranianas são encontradas em cerca de 75% dos pacientes com NCC e muitas vezes calcificações são a única evidência da doença^{61,85}. Por exemplo, estima-se que cerca da metade dos pacientes com NCC que tenham epilepsia e calcificações intracranianas, já tenham sua sorologia negativada²⁴.

Calcificações relacionadas à NCC são tipicamente arredondadas, sólidas, com dimensões variadas, mas em geral, menores de 10 mm, distribuídas aleatoriamente pelo parênquima, com exceção de tronco encefálico e cerebelo, onde são incomuns¹⁴. Estas pequenas calcificações típicas, arredondadas, distribuídas aleatoriamente não são comuns em populações de áreas não endêmicas, onde calcificações de outras etiologias têm aspecto e distribuição diferentes^{100,101}.

Detectar calcificações intracranianas típicas, além de auxiliar o diagnóstico, também é relevante para decisão terapêutica. Pacientes que tenham apenas calcificações normalmente não têm indicação formal de tratamento antiparasitário, ao contrário de pacientes com outras formas mais

ativas da doença^{14,15,17,23,63}. Alguns estudos inclusive demonstraram que o uso de antiparasitários no estágio calcificado da doença pode desencadear inflamação sintomática nestas calcificações^{12,13,47}. Sabe-se que lesões calcificadas, consideradas um estágio latente da NCC, podem reativar-se e causar inflamação periférica, edema, convulsões e novos sintomas^{12,13,31,102}. Este tipo de calcificação associada a edema, também chamada de calcificação viável, pode promover sintomas através da ativação da resposta imune do hospedeiro, estimulada pela liberação de antígenos pelo cisto calcificado levando a um processo inflamatório^{30,92}. Este mecanismo ainda não é totalmente esclarecido, mas acredita-se que algumas lesões calcificadas não se consolidam completamente, mantendo alguma região de inflamação ativa^{12,13,31,32}. Foi demonstrado que mesmo uma única calcificação viável aumenta o risco para epilepsia, convulsões recorrentes e de difícil controle¹³. Ademais determinar o número e localização das calcificações tem impacto na decisão terapêutica⁴⁷. A RM permite avaliar essas alterações do parênquima adjacente ao cisticerco, muitas vezes sutis, como sinais de edema ou processo inflamatório^{12,13,31,102}. Além disso, alguns poucos trabalhos mostraram que a presença de escólex em lesões calcificadas está associada a convulsões^{94,102}.

A despeito de ser um método amplamente disponível, a TC não é isenta de riscos nocivos à saúde e de custos. Além do mais, comumente, pacientes com NCC necessitam de múltiplos exames de seguimento, especialmente pelo caráter crônico da doença. A TC usa radiação ionizante, e por isso há preocupações crescentes quanto a seus efeitos potencialmente

nocivos. A radiação ionizante é sabidamente carcinogênica, e o uso cada vez mais frequente da TC, especialmente em países desenvolvidos, tem sido citado como um fator potencial para aumento na prevalência de câncer, embora haja alguma controvérsia neste assunto¹⁰³⁻¹⁰⁵. A radiação ionizante, como empregada na TC e outras técnicas diagnósticas e terapêuticas, é particularmente preocupante na população pediátrica, tanto pelos seus efeitos determinísticos (como lesão cutânea por exemplo) e estocásticos (por exemplo, câncer)^{105,106}. Com o objetivo de minimizar doses de radiação e exposição à radiação ionizante, há um esforço em desenvolver técnicas substitutivas a métodos diagnóstico com raios-x ou técnicas de baixa dose de radiação ionizante¹⁰⁵. Adotar medidas de racionalização de dose, como o princípio *as low as reasonably achievable* (ALARA) para atingir um nível mínimo de exposição à radiação ionizante, levando em consideração fatores clínicos, econômicos, tecnológicos e sociais, racionalizar o uso indiscriminado da TC é uma prática imperativa na prática médica. No entanto, muitas vezes os pacientes com NCC são submetidos tanto à TC quanto à RM do encéfalo, apesar de todas as vantagens da RM, a fim de se obter uma avaliação completa de todos estágios evolutivos da doença^{14,15,33}.

3.5.1 Ressonância magnética - Sequências ponderadas em suscetibilidade magnética

As sequências classicamente utilizadas na RM para detectar hemorragia e calcificações são as técnicas GRE), baseadas em T2 estrela ($T2^*$)^{36-38,92,107,108}. Nos últimos anos, evoluções da técnica permitiram a obtenção de sequências ultrarrápidas baseadas no método ecoplanar^{39,40,42,43,109}. Antes destas técnicas, exames com cortes finos demorariam muito, de forma impraticável no dia a dia^{42,110,111}. Estas novas sequências têm boa sensibilidade na caracterização de tecidos que apresentam suscetibilidade magnética^{36,37,40,41,44}. Suscetibilidade magnética refere-se à capacidade de uma substância induzir variação no campo magnético local, quando na presença de um campo magnético externo.

A técnica *susceptibility-weighted imaging* consiste numa relativamente nova sequência de RM com alta resolução 3D-GRE que utiliza as informações das imagens de magnitude e de fase para criar uma forma de contraste bastante sensível aos efeitos de suscetibilidade magnética^{40-43,112,113}. Para isso, SWI utiliza um tempo de eco (TE) longo, uma sequência de alta resolução 3D-GRE com compensação total de fluxo e um filtro da informação de fase aplicado *voxel a voxel* para criar uma máscara de fase e combinar essas informações com imagens de magnitude, tendo o objetivo de aumentar o contraste nas imagens finais de magnitude^{40,42,43,109}.

A grande diferença entre a sequência SWI e outras sequências GRE ponderadas em $T2^*$ é utilização das imagens de fase, que contêm informações substanciais sobre diferenças de suscetibilidade entre os tecidos^{41,43,113,114}. Na sequência SWI, as imagens de fase, tradicionalmente

desprezadas nas imagens convencionais de RM, são trabalhadas com utilização de filtros para remover artefatos e correções para informações adicionais, e então combinadas às imagens de magnitude, para criar uma imagem que potencializa as diferenças de contraste entre os tecidos^{109,111}. A máscara de fase aplicada à imagem de magnitude explora as diferenças de suscetibilidade magnética entre os tecidos e faz com que esta apresente um aspecto mais anatômico e de mais fácil interpretação^{40-43,112,114}.

A técnica *susceptibility-weighted imaging* tem se mostrado como uma técnica útil em fornecer informações adicionais na avaliação de vários distúrbios neurológicos como lesão axonal difusa, infarto isquêmico encefálico, distúrbios da coagulação, distúrbios hemorrágicos, malformações vasculares, neoplasias, doenças neurodegenerativas, ou distúrbios associados a deposição de ferro e cálcio. Além disso, vários estudos demonstraram a superioridade da sequência SWI em relação à sequência GRE convencional ponderada em T2* para detectar micro-hemorragias^{50,51,108,115,116}.

A técnica SWI explora as diferenças de suscetibilidade magnética entre os tecidos, resultando em acentuação do contraste e maior identificação de tecidos paramagnéticos como produtos de degradação de hemoglobina e tecidos diamagnéticos como calcificações. Além disso, essas estruturas diamagnéticas e paramagnéticas promovem inversão de sinal opostos nas imagens de fase, sendo possível diferencia-las entre si^{41,50,109,114,117}. Enquanto que nas imagens de magnitude ponderadas em T2* tanto calcificação quanto hemorragia aparecem como baixo sinal e promovem artefatos de suscetibilidade magnética, nas imagens de fase corrigidas, promovem desvio

de fase opostos e deste modo, sinal opostos^{52,53,108,112,118-120}. Esta habilidade tem sido explorada em vários estudos e demonstrada ser útil para diferenciar entre hemorragias e calcificações^{52,53,109,121-123}.

A aplicação da técnica SWI em doenças infecciosas do SNC, especificamente em NCC, no entanto, não tem sido muito explorada nestes trabalhos. Apesar de pequenas casuísticas os poucos trabalhos mostraram que SWI é uma ferramenta promissora na detecção e caracterização de calcificações relacionadas a NCC^{99,124,125}. SWI permitiu caracterizar mais lesões do que sequência convencional GRE, em alguns casos, conseguiu diferenciar micro-hemorragias de calcificações e, segundo pelo menos um trabalho, foi possível identificar escólex no interior de lesão inteiramente calcificada^{94,99,102,124,125}. Por esses motivos, SWI é uma particularmente útil em regiões endêmicas onde doenças neurológicas de diferentes etiologias podem ser encontradas nos mesmos indivíduos portadores de granulomas calcificados por NCC^{126,127}.

3.5.1.1 Nomenclatura das sequências ponderadas em suscetibilidade magnética

A sequência SWI, técnica concebida por Haacke *et al.*⁴³ no final da década de 1990, tem sido comercializada por um dos fabricantes de aparelhos de RM desde meados de 2000. Durante a década passada somente este fabricante oferecia como produto a ser adquirido em suas máquinas uma versão comercial, aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA), da sequência SWI^{41-43,109,128}.

Outros fabricantes desenvolveram suas próprias técnicas para atingir o resultado final esperado para uma sequência ponderada em suscetibilidade magnética semelhante ao SWI. Essas demais técnicas, apesar de não compartilhar exatamente do mesmo princípio de aquisição (ou seja, utilizar informação de fase para criar o contraste SWI), geram sequências 3D-GRE baseadas em T2* de alta resolução, como por exemplo as técnicas *T2-star weighted angiography sequence* (SWAN) e *principles of echo shifting with a train of observations* (PRESTO)^{99,111,129-133}.

Infelizmente, esta questão tem gerado alguma confusão na interpretação destas sequências, especialmente em publicações na literatura. Como todas estas sequências têm aparência e aplicação semelhante, são muitas vezes chamadas genericamente de SWI. Assim, muitos artigos tratam como sinônimo de SWI quaisquer sequências 3D-GRE baseadas em T2*.

Variações dessas sequências ponderadas em suscetibilidade magnética continuam a surgir com o objetivo de reduzir o tempo, aumentar a resolução e a visibilidade das diferentes estruturas. Atualmente os fabricantes de RM já oferecem como produto a sequência SWI ou um equivalente^{116,134}.

Para facilitar a leitura, de agora em diante será chamado de SWI toda sequência 3D-GRE de alta resolução baseada em T2* criada a partir do mesmo princípio técnico daquela descrita originalmente por Haacke *et al.*⁴³, independentemente do fabricante.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

O estudo foi transversal com coletas prospectivas dos dados, unicêntrico, desenvolvido no Instituto de Radiologia (InRad) do HC-FMUSP.

4.2 Aspectos Éticos

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de projetos de Pesquisa (CAPPesq) da diretoria Clínica do HC-FMUSP, sob número 0818/08 antes do início da coleta dos dados. Inicialmente este projeto de pesquisa tinha como pesquisador executante o Dr. Fabio Eduardo Fernandes da Silva e Profa. Dra. Claudia Costa Leite como pesquisador responsável (Anexo A). Em 7 de julho de 2011 a CAPPesq aprovou *ad-referendum* a substituição pela Dra. Gislaine Cristina Lopes Machado Porto como pesquisadora executante, e o Dr. Leandro Tavares Lucato, como pesquisador responsável (Anexo B).

O Departamento de Radiologia e Oncologia do HC-FMUSP aprovou em 7 de agosto de 2013 o projeto de pesquisa “Comparação entre diferentes sequências de ressonância magnética na detecção de calcificações em pacientes portadores de neurocisticercose” com a finalidade de doutorado (Anexo C).

Todos os participantes incluídos no estudo foram esclarecidos quanto aos objetivos do trabalho, métodos realizados, possíveis riscos e benefícios relacionados aos procedimentos realizados na pesquisa e incluídos somente após concordância com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo D).

Indivíduos cujos exames de RM identificaram lesões encefálicas de natureza diferente de NCC ou de diagnóstico incerto de NCC, tiveram seus casos reencaminhados ao ambulatório de doenças infecciosas do SNC e seus casos discutidos com médico solicitante. Indivíduos cujos exames de RM porventura identificassem achados críticos que determinassem risco imediato e/ou urgente ao seu estado de saúde, seriam encaminhados ao serviço hospitalar específico e/ou serviço de urgência, quando este se fizesse necessário.

4.3 População do Estudo

Foram convidados a participar do estudo pacientes provenientes do Ambulatório de Doenças Infecciosas do Departamento de Neurologia do HC-FMUSP, com diagnóstico de NCC classificada como diagnóstico definitivo ou provável, segundos os critérios propostos para diagnóstico de NCC por Del Brutto *et al.*¹⁷, em 2001, e que também tivessem indicação clínica para realização exame de imagem, seja para avaliação, controle ou seguimento da doença.

Os indivíduos participantes do estudo realizaram os exames de RM e TC preferencialmente na mesma data, com um intervalo de até 30 dias entre os exames.

A todos os participantes convidados, ou seu responsável legal, foi solicitada permissão para realização dos procedimentos, após leitura e/ou explanação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pela instituição.

Os indivíduos convidados a participar do estudo eram pacientes que já tinham indicação de fazer exames de TC, assim, estes indivíduos não foram expostos desnecessariamente a radiação ionizante e aos seus potenciais riscos. A estes pacientes foi adicionado o exame de RM sem contraste, cujos efeitos nocivos biológicos são mínimos, com sequências específicas utilizando um protocolo direcionado para o estudo. Alguns pacientes já tinham indicação clínica de realizar RM com contraste, assim, a estes pacientes foram realizadas as sequências de RM pré-estabelecidas para o diagnóstico clínico e as sequências do protocolo do estudo. Todos estes acréscimos de exames de neuroimagem e tempo de exame foram realizados após o consentimento do paciente e com a anuência do médico solicitante, responsável pelo paciente.

No momento do exame nenhum dos pacientes sob tratamento estava em uso específico de drogas antiparasitárias.

4.4 Critérios de Inclusão

Pacientes maiores de 18 anos portadores de NCC provenientes do Ambulatório de Doenças Infecciosas do Departamento de Neurologia do HC-FMUSP que aceitaram participar do estudo.

4.5 Critérios de Exclusão

Indivíduos com contraindicação absoluta à realização de RM, como presença de marcapasso, clipe de aneurisma cerebral, implante coclear, dispositivos com classificação condicional 3 e superior para realização de RM com campo de 3T ou dispositivos/implantes de natureza desconhecida.

Gestantes.

Indivíduos com claustrofobia, ou que necessitem sedação e/ou anestesia geral para realização da RM.

Indivíduos com história pregressa e/ou atual de condições neurológicas vasculares, neurodegenerativas, neoplásicas, demais infecções do SNC ou outras patologias que podem cursar com calcificações e/ou hemorragias intracranianas.

4.6 Protocolo de Exames de Imagem

Todos os sujeitos que aceitaram participar do estudo foram submetidos a exames de imagem no InRad do HC-FMUSP.

4.6.1 Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada foi considerada o método padrão de referência (padrão-ouro) para detecção de calcificações intracranianas, como já consagrada na literatura para este fim, devido a sua alta sensibilidade e especificidade em identificar calcificações^{38,52,99,119,123,124,135}. As calcificações atribuídas à NCC foram identificadas como estruturas

nodulares calcificadas, regulares, esparsas pelo encéfalo^{14,17,46,85}. Não foram consideradas como calcificações atribuídas à NCC, àquelas calcificações relacionadas ou determinadas por estruturas vasculares, mineralização dos globos pálidos, calcificações fisiológicas como na pineal, no plexo coroide, na foice e tenda cerebelar^{45,100,101}. Ao exame de TC foram consideradas calcificadas as lesões de densidade alta, em geral acima de 100 unidades Hounsfield (UH)^{92,123,136,137}, como demonstrado na Figura 2.

A tomografia computadorizada foi utilizada ainda como o método para determinar as características das calcificações intracranianas relacionadas à NCC, quanto às suas dimensões e localização. As imagens da TC foram analisadas através de um software visualizador de imagens *digital imaging and communications in medicine* (DICOM) (Osirix v.6.0, Geneva, Suíça) e suas ferramentas foram utilizadas quando necessário, como por exemplo, determinar dimensão das lesões usando ferramenta “régua”, recursos de reformatações multiplanares para ajudar a localizar as lesões, ferramenta de zoom e outras. Também foi o método utilizado para ajudar a identificar a causa subjacente de lesões calcificadas não relacionadas à NCC e demais achados falso-positivos erroneamente interpretados como calcificações.

Todas as imagens de TC foram adquiridas no mesmo aparelho de tomografia de detectores multicanais (MX8000 IDT, Philips, Holanda) com os seguintes parâmetros: cortes volumétricos, matriz: 512 x 512, espessura de corte 2 mm. Este protocolo de TC não incluiu administração do meio de contraste iodado.

Figura 2 - Avaliação das lesões pela TC. (A) Exemplo de calcificação com densidade acima de 100 UH e comparação o parênquima encefálico (densidade média de 28 UH) e osso da calota craniana (densidade média de 1253 UH). (B) Exemplo de medida de uma lesão usando ferramenta “régua”, medindo 0,65 cm

4.6.2 Ressonância magnética

Todas as imagens de ressonância magnética foram obtidas no mesmo aparelho 3,0T (Achieva, Phillips, Holanda) usando bobina dedicada de crânio de oito canais, sem a administração do meio de contraste paramagnético, exceto se houvesse indicação clínica para tal.

As sequências de suscetibilidade magnética aqui estudadas foram uma sequência gradiente eco convencional 2D, uma sequência gradiente eco volumétrica tridimensional e a sequência SWI.

A sequência gradiente eco convencional 2D, doravante denominada neste trabalho como 2D-GRE, trata-se de uma sequência *fast field echo* (FFE), que é o termo utilizado pelo fabricante (Phillips) equivalente ao termo GRE (*Gradient Echo*), nomeado por outros fabricantes¹¹¹. A sequência 2D-GRE foi adquirida conforme orientações demonstradas na Quadro 1.

A sequência gradiente eco volumétrica tridimensional aqui estudada será denominada PRESTO neste estudo para facilitar a leitura. Trata-se de uma sequência ponderada em GRE, volumétrica, sem compensação de fluxo, sem pós-processamento com multiplicação de imagens de magnitude com máscara de fase. PRESTO é, na verdade, o nome da técnica de RM desenvolvida pelo fabricante (Phillips) para aquisição de imagens gradiente eco com tempo reduzido. PRESTO permite adquirir sequência ponderada em T2* através de algumas peculiaridades, como permitindo que o TE seja maior do que o tempo de repetição (TR) ($TE > TR$), e desta forma preenchendo múltiplas linhas do espaço k em um único período de TR. A técnica PRESTO tem sido usada também em algumas aplicações como imagem funcional e perfusão^{132,138}. Os parâmetros utilizados para aquisição da sequência PRESTO estão também demonstrados na Quadro 1.

A sequência aqui neste trabalho chamada SWI representa uma sequência gradiente eco volumétrica tridimensional que utiliza informações das imagens de magnitude e fase (através de um filtro de informação de fase aplicado às imagens de magnitude), com compensação de velocidade de fluxo. SWI foi adquirida conforme a literatura, baseada na descrição dos trabalhos de Haacke *et al.*^{40,55,109}. A sequência SWI deste estudo usa TE = 20 ms e TR = 30 ms, como recomendado para quando for aplicada para um campo de 3T e para o fabricante em questão¹⁰⁹. Os parâmetros utilizados para aquisição da sequência PRESTO estão também demonstrados na Quadro 1.

Aqui se faz necessário contextualizar a época em que os dados deste estudo foram coletados. Em meados de 2011 e 2012, somente um dos

grandes fabricantes de aparelhos de RM (Siemens) possuía a versão comercial da sequência SWI. Os demais fabricantes forneciam versões comerciais de sequências tridimensionais T2* volumétricas que se assemelhavam ao SWI, mas com forma de aquisição e conceitos físicos diferentes e, portanto, não eram necessariamente equivalentes, ao menos conceitualmente, àquela criada por Haacke *et al.*⁴³. Atualmente os diferentes fabricantes oferecem sequências bastante similares ao SWI, na qual a geração do contraste SWI através da multiplicação das imagens de magnitude por máscara de fase são geradas automaticamente, sem necessidades de pós-processamento manual.

Além disso, o protocolo incluiu técnicas spin eco pesadas em T1 e T2, e sequência FLAIR. Essas sequências foram incluídas com o objetivo de auxiliar avaliação do restante do parênquima encefálico, complementar a caracterização do estágio evolutivo da NCC, identificar possíveis complicações da NCC ou alterações clinicamente relevantes (como por exemplo edema e hidrocefalia); além de identificar e excluir alterações neurológicas de outra natureza (como por exemplo tumores, malformações, doença vascular).

O protocolo de RM desenvolvido para este estudo inclui as seguintes sequências:

- Axial T1 spin eco: 28 imagens com espessura de corte 4,5 mm (TE= 9,5 ms, TR= 494,4 ms; FOV 23 cm²; matriz 512 x 512); tempo de aquisição: 2 min 45 s.

- Axial T2 turbo spin eco: 28 imagens com espessura de corte 4,5 mm (TE=120 ms, TR=3468,1 ms; FOV 23 cm²; matriz 672x 672); tempo de aquisição: 2 min 46 s.
- Axial FLAIR: 28 imagens com espessura de corte de 4,5 mm (TE=130 ms, TR = 11000 ms; FOV 23 cm²; matriz 512 x 512); Tempo de aquisição: 3 min 51 s.
- 2D-GRE: axial FFE T2, com 56 imagens (sendo 28 de magnitude e 28 de fase), espessura de corte de 4,5 mm (TE=16,1ms, TR= 613,7ms; FOV 23 cm²; matriz 512 x 512); Tempo de aquisição: 1 min 28 s.
- PRESTO: 260 imagens (sendo 130 de magnitude e 130 de fase), espessura de corte de 2 mm (TE=29ms, TR= 21,6ms; FOV 23 cm²; matriz 352 x352); Tempo de aquisição: 2 min 54 s.
- SWI: 260 imagens (sendo 130 de magnitude e 130 de fase), com espessura de corte de 2 mm (TE=20,7ms, TR= 30 ms; FOV 23 cm²; matriz 352 x352); Tempo de aquisição: 3 min 36 s.

Este protocolo tem uma duração de cerca de 30 minutos. No entanto, alguns exames podiam ter uma duração maior, especialmente pela necessidade de se repetir algumas séries devido a movimentos involuntários dos pacientes. Vale ressaltar que indivíduos que tinham pedidos prévios de RM solicitados em ambiente clínico tiveram as sequências do protocolo do estudo adicionadas ao protocolo clínico, e neste caso alguns exames tiveram duração de até cerca de 45 minutos.

Quadro 1 - Comparação dos parâmetros de aquisição das sequências de suscetibilidade magnética avaliadas

Parâmetros	Parâmetros das sequências de suscetibilidade magnética		
	2D-GRE	SWI	PRESTO
Tempo de Repetição (ms)	613,7	30	21,6
Tempo de Eco (ms)	16,1	20,7	29
<i>Flip angle</i> (°)	18	12	10
Largura da banda (kHz)	217	87,2	128,3
NEX	1	1	1
FOV (cm ²)	23	23	23
Matriz	512 x 512	352 x 352	352 x 352
Espessura de corte (mm)	4,5	2	2
Espaçamento	0.5	0	0
Compensação de fluxo	Não	Sim	Não
Tempo de Aquisição	1min28s	3 min 36 s	2 min 54 s
Máscara de fase	Não	Sim	Não

FOV: *Field of view*; NEX: *Número de excitações*; PRESTO: *Principles of echo shifting with a train of observations*; SWI: *Susceptibility-weighted imaging*

4.6.2.1 Aspectos técnicos do processamento das imagens SWI

Uma versão não comercial de um *software* que permitia o processamento dos dados brutos foi utilizada para criação das imagens SWI equivalentes à descrita por Haacke *et al.*^{42,43,109} Esta versão, chamada Phase difference enhanced imaging - Philips research image-processing development environment (PADRE-PRIDE) (Philips, Holanda) permite manipular parâmetros de pós-processamento a fim de acentuar contrastes diferentes, por exemplo, acentuar contraste entre substância branca e cinzenta (modo *Tissue Enhancement*) ou acentuar contraste entre estruturas vasculares e parênquima (modo *Vessel Enhancement*) (Figura 3). Neste trabalho foram selecionados os parâmetros orientados pelo fabricante para adquirir o resultado final de contraste SWI, a partir da criação de uma máscara negativa de fase e então

sua multiplicação com a imagem de magnitude, atingindo o contraste esperado para SWI, de acordo com o descrito pela literatura^{42,109} (Figura 4).

Figura 3 - Aparência do software de pós-processamento PADRE-PRIDE utilizado para criação da sequência SWI. (A) visão geral da tela inicial do software; (B e C) ampliação da imagem da coluna direita para demonstrar os parâmetros disponíveis para criar diferentes máscaras de fase e diferentes contrastes

Figura 4 - Etapas para formação da imagem SWI. (A) imagem de fase é trabalhada com aplicação de filtros e processamento para reduzir artefatos de suscetibilidade magnética. Uma máscara de fase é criada e combinada com imagem de magnitude e então a imagem final de SWI é formada. (B) No final do pós-processamento são obtidas a imagem de magnitude final SWI, imagens de fase filtradas, imagens *minimum intensity projection* (MinIP)

4.7 Análise das Imagens

Dois diferentes radiologistas com especialização em neurorradiologia avaliaram prospectivamente as imagens 2D-GRE, SWI e PRESTO de forma independente. Os radiologistas apresentam diferentes tempos de experiência, sendo um radiologista sênior (L.T.L.) com 15 anos de prática em neurorradiologia (avaliador 1), e um radiologista com menos tempo de experiência (L.C.), com cerca de 3 anos de prática em radiologia geral, sendo 1 ano em neurorradiologia (avaliador 2).

Os avaliadores não tiveram qualquer informação sobre dados clínicos dos voluntários ou estágio da doença ao analisar as imagens. As imagens de RM foram anonimizadas tanto para identificação do indivíduo, como nome, sexo, número de prontuário, quanto para nome das sequências ou informações que pudessem identificar quais séries estavam sendo avaliadas, como por exemplo TE e TR. A fim de evitar um efeito associativo, as sequências avaliadas (2D-GRE, SWI e PRESTO) foram entregues aos observadores de forma aleatória e em três momentos diferentes. As imagens de fase não foram disponibilizadas para os avaliadores.

Para leitura cega das imagens de RM, foi utilizado um *software* de código aberto, desenvolvido para a plataforma Macintosh e utilizado para navegar imagens multidimensionais, mais comumente no formato DICOM e também em outros formatos como formato REC/PAR (OsiriX v.6.0, Geneva, Suíça)¹³⁹. A decisão pelo uso do *software* OsiriX foi tomada devido a sua disponibilidade, gratuidade, compatibilidade com sistema operacional utilizado pelos observadores, rapidez de processamento e facilidade no seu

manejo, com recursos muito semelhantes ao que os observadores já utilizavam na prática clínica.

Nas sequências de suscetibilidade magnética (2D-GRE, SWI e PRESTO) lesões calcificadas relacionadas a NCC foram definidas como áreas focais de baixo sinal (Figura 5). Área de baixo sinal ou ausência de sinal causados por calcificações não relacionadas a NCC ou calcificações fisiológicas como as encontradas simetricamente nos globos pálidos, plexo coroide e pineal não foram consideradas lesões-alvo, ou seja, granuloma calcificado por NCC.

Os observadores utilizaram-se da ferramenta *region of interest* (ROI) com um ponto para assinalar nas imagens de RM a localização das lesões interpretadas como calcificação, como no exemplo abaixo, Figura 5.

Figura 5 - Exemplo de visualização das imagens pelos avaliadores. (A) Imagem da tela no computador pessoal do *layout* do software OsiriX com uma sequência anonimizada. Trata-se de uma sequência 2D-GRE de um voluntário com NCC em diferentes estágios de evolução. (B) Mesma imagem em (A), aqui ampliada para demonstrar onde o avaliador julgou haver calcificações relacionadas a NCC (círculos em verde). Seta branca aponta para uma calcificação. Seta preta aponta para uma imagem cística

O julgamento das imagens de suscetibilidade magnética assinaladas pelos avaliadores 1 e 2 foi realizado por um terceiro radiologista (G.C.L.M.P, a autora) com especialização em neurorradiologia, com 6 anos de prática, sendo 3 anos em radiologia geral e 3 anos em neurorradiologia. A autora fez correspondência e análise cognitiva (visual) das imagens assinaladas fornecidas pelos avaliadores 1 e 2, utilizando um monitor de 21 polegadas, também através do *software* OsiriX. Para isso dividiu a tela em duas janelas, comparando lado a lado as sequências de suscetibilidade magnética (2D-GRE, SWI e PRESTO) com a TC, fazendo correspondência visual. Ademais a autora, de posse do exame de referência, conhecimento do diagnóstico, do exame completo de RM, histórico e dados clínicos dos participantes, foi a julgadora final das imagens. Por fim, também foi responsável pela revisão de todo o processo, desde o convite ao participante, acompanhamento durante exames de TC e RM, pós-processamento das sequências SWI, anonimização das imagens, distribuição das imagens de forma aleatória aos avaliadores e tabulação dos dados.

Os dados obtidos por meio das leituras fornecidas pelos observadores 1 e 2, assim como a análise comparativa destas imagens, juntamente com as imagens de TC, exame de referência padrão-ouro para a localização e caracterização das calcificações, foram todos tabulados em planilhas no formato Excel.

4.8 Análise dos Dados Descritivos Fornecidos pela TC

Os dados descritivos sobre número, dimensões e distribuição das lesões foram extraídos da TC, o método padronizado como referência. Adicionalmente foram avaliados estágio de desenvolvimento evolutivo e grau de calcificação.

Em relação às dimensões das lesões, foi utilizada a ferramenta “régua” do *software* de leitura de imagens, considerando o tamanho da lesão a maior medida encontrada no plano axial, como visto na Figura 2.

Em relação ao seu estágio evolutivo, as lesões foram classificadas em calcificadas (densidade acima de 100 UH) e não calcificadas (densidade inferior ou igual a 100 UH)^{92,123,136,137}. Adicionalmente foram qualificadas quanto à presença ou não de escólex.

Em relação à distribuição, as calcificações intracranianas relacionadas a NCC foram classificadas pela TC como de localização intra ou extraparenquimatosas, localização em relação aos lobos, lateralidade e ainda quanto à proximidade com ossos da calota craniana. Sobre a proximidade com ossos da calota craniana, foi definido arbitrariamente uma distância inferior ou igual a 0,5 cm no menor eixo como lesão periférica e as demais lesões como não periféricas. Além disso, estas lesões periféricas foram classificadas como próximas ou não aos ossos da base do crânio; e próximas ou não da alta convexidade.

4.9 Interpretação das Imagens Fornecidas pelos Avaliadores

As imagens focais de baixo sinal identificadas pelos avaliadores nas sequências 2D-GRE, SWI e PRESTO foram interpretadas como verdadeiro positivo (VP), falso positivo (FP), verdadeiro negativo (VN) e falso negativo (FN).

Para objeto de análise estatística como cada lesão em estágio de granuloma-calcificado por NCC, ou simplesmente denominado por lesão, as imagens focais de baixo sinal identificadas pelos avaliadores nas sequências 2D-GRE, SWI e PRESTO foram interpretadas da seguinte forma: VP todo foco de baixo sinal, assinalado pelo avaliador, identificável na TC como calcificação por NCC; FP todo foco de baixo sinal, assinalado pelo avaliador, não compatível na TC como calcificação por NCC; FN toda calcificação por NCC na qual o avaliador não marcou como foco de baixo sinal. Convém atentar que quando se utiliza cada calcificação por NCC como objeto de análise estatística não é possível estimar o valor de verdadeiro negativo. Seria uma incongruência, de certa forma até filosófica, tentar definir o que seria uma não lesão, assim, como em outros trabalhos de comparação sobre performance de testes diagnósticos, não foi estimado, nesta situação, um valor de VN e, por conseguinte, sua especificidade.

4.10 Análise Estatística

Os dados foram analisados através do programa *IBM SPSS statistical software for Macintosh* (version 20.0; IBM, Armonk, New York). As variáveis foram apresentadas como números e porcentagens quando categóricas e como média ($\pm$ desvio padrão) quando contínuas.

Os indicadores da performance diagnóstica e as diferenças estatísticas foram calculados quanto à identificação de indivíduos com NCC em estágio evolutivo calcificado (unidade estatística como sujeito); e à identificação de cada lesão calcificada atribuída a NCC (unidade estatística como lesão) usando o teste Qui-quadrado e o teste t -pareado.

A concordância intermodalidade para as sequências de RM (2D-GRE, SWI e PRESTO) e o método referência (TC) foi estimada pelo valor de Kappa de Cohen. A concordância entre os avaliadores foi calculada usando estatística do valor de Kappa de Cohen para cada sequência de RM (2D-GRE, SWI e PRESTO). O grau de concordância foi classificado conforme definições disponíveis na literatura como pouca (0,01-0,20), razoável (0,21-0,40), moderada (0,41-0,60), substancial (0,61-0,80) e quase perfeita concordância (0,81-1,00)^{140,141}.

Indicadores de performance diagnóstica das sequências como sensibilidade e especificidade foram calculados quando aplicáveis. A análise descritiva da população em estudo quanto a sexo e idade foram expressas em intervalos de confiança de 95%.

Para toda a análise estatística, um valor p bicaudado inferior a 0,05 foi considerado indicativo de uma diferença estatisticamente significativa.

5 RESULTADOS

5.1 Casuística

Entre dezembro de 2011 e maio de 2015 foram convidados a participar do estudo 107 indivíduos do Ambulatório de Doenças Infecciosas do Departamento de Neurologia do HC-FMUSP (Figura 6). Dos 107 indivíduos que aceitaram participar do estudo, após explanação e anuência com consentimento informado, 33 não foram elegíveis para realização dos exames de neuroimagem naquele momento (Quadro 2). Entre os motivos pelos quais estes indivíduos não foram considerados para fazer exames encontram-se: casos em que o paciente havia realizado um dos exames de rotina muito recentemente e não estaria indicado um novo exame (especialmente de TC, que envolve o uso de radiação ionizante ou ainda, casos em que o paciente preenchia todos critérios, aceitava participar, mas não era conveniente naquele momento realizar os exames.

Os 74 indivíduos restantes foram considerados aptos para realizar os exames de neuroimagem. Destes 74 indivíduos, 11 não completaram o protocolo de estudo. A grande maioria destes (10 indivíduos) não compareceu aos agendamentos, sendo excluídos após três faltas consecutivas não justificadas. Apenas um indivíduo descobriu-se claustrofóbico no momento do exame de RM e, portanto, foi excluído do estudo (Figura 6).

Dentre os 63 indivíduos que fizeram os exames de neuroimagem, cinco precisaram ser excluídos por perda dos dados brutos das imagens de RM. Por perda de dados brutos, entenda-se que em algum momento, as informações das imagens de RM adquiridas apresentaram algum erro, impedindo o seu pós-processamento e análise (Figura 6).

Um indivíduo acompanhado pelo ambulatório de neuroinfecção com diagnóstico provável de NCC, após reavaliação dos achados de imagem, foi excluído da análise por não preencher os critérios definitivos ou provável para NCC propostos por Del Brutto *et al.*¹⁷, em 2001, utilizados neste estudo como critério de inclusão. Os exames de neuroimagem deste indivíduo não mostraram sinais radiológicos de NCC, mas sim sinais de microangiopatia e gliose, com focos de micro-hemorragia esparsos no parênquima encefálico num padrão encontrado em angiopatia amiloide. Este indivíduo tinha fator epidemiológico positivo para NCC e manifestação clínica compatível, no entanto, não dispunha de resultado de sorologia positiva no LCR, por este motivo, não pôde ser incluído na avaliação final (Figura 6). Ademais, devido aos novos achados de neuroimagem, este caso foi rediscutido em conjunto com clínico solicitante e encaminhado para nova propedêutica investigativa neurológica.

Figura 6 - Fluxograma representando o recrutamento dos indivíduos. ¹ Número de indivíduos que por motivos diversos não estavam aptos para realizar os exames de neuroimagem naquele momento. ² Descobriu-se claustrofóbico no momento do exame. ³ Após reavaliação das imagens não cumpria critérios para diagnóstico definitivo ou provável de NCC, como propostos por Del Brutto *et al.*¹⁷

Quadro 2 - Motivos pelos quais indivíduos foram considerados inaptos para exame

Motivos	Nº indivíduos
Presença de exame de TC recente	6
Dificuldades socioeconômicas para comparecer no setor para realização dos exames	10
Perda de seguimento/não encontrado para agendamento dos exames	14
Mudou-se para outro estado	2
Aparelho ortodôntico recém colocado*	1
Gestante no momento da data prevista do exame	0

*neste caso a decisão pela não realização do exame foi pelo artefato gerado pelo metal e prejuízo na avaliação da técnica de suscetibilidade magnética

5.2 Dados Demográficos

Este estudo incluiu 57 indivíduos com NCC, sendo 31 do sexo masculino e 26 do sexo feminino ($p = 0,508$). A idade da população estudada variou entre 18 e 75 anos (idade média $44,6 \pm 12,9$ anos). Os dados demográficos estão representados na Tabela 1.

Tabela 1 - Dados demográficos dos indivíduos selecionados da amostra

Dados demográficos	Valores	p
Sexo		
Feminino	26 (45,6%)	p ^a = 0,508
Masculino	31 (54,4%)	
Idade		
Média ± DP	44,6 ± 12,9	
Mínimo	18	
Máximo	75	

^a Teste qui-quadrado

5.3 Dados Descritivos pela TC

Aqui estão demonstrados os resultados descritivos encontrados no exame referência, a TC.

Em todos os 57 indivíduos com NCC com exames de TC e RM realizados, foi identificado, ao menos, um achado radiológico relacionado a NCC. Dos 57 indivíduos, 50 (87,7%) apresentaram ao menos uma lesão calcificada e 7 (12,3%) não apresentaram nenhuma lesão calcificada (Tabela 2). Entre os indivíduos com NCC calcificada, 19,3% apresentaram lesão única calcificada (Gráfico 1). Estes últimos possuíam lesões relacionadas à NCC em

outros estágios e apresentações diferentes do estágio granulomatoso-calcificado, como por exemplo, a forma racemosa.

Tabela 2 - Dados descritivos coletados pela TC sobre lesões relacionada a NCC considerando como unidade estatística cada indivíduo

Lesões relacionadas a NCC	Valores	p
Estágio da doença		
NCC calcificada	50 (87,7%)	p ^a <0,001
NCC não calcificada	7 (12,3%)	
Número de lesões calcificadas por indivíduo		
Média ± DP	12,9 ± 19,8	
Mínimo	0	
Máximo	96	

^a Teste qui-quadrado
NCC: Neurocisticercos

No total foram identificadas 1003 lesões relacionadas a NCC em todos os 57 participantes, das quais 739 (73,7%) eram lesões em estágio granulomatoso-calcificado (Tabela 3).

Em relação à distribuição das 739 lesões calcificadas, 606 (82%) eram parenquimatosas e 133 (18%) extraparenquimatosas. Destas, apenas 9 (1,2%) eram intraventriculares (Tabela 3). A maioria das lesões encontradas, 433 (58,6%), eram periféricas. Sobre estas lesões periféricas 98 (13,3%) junto da base do crânio e 206 (27,9%) próximas aos ossos na alta convexidade.

O tamanho destas lesões variou de 0,05 a 2,0 cm (média 0,25 $\pm$ 0,19 cm). Foram encontradas 37 (5%) calcificações maiores de 1,0 cm (Tabela 3).

Sobre o aspecto das lesões relacionadas a NCC, foram encontradas lesões calcificadas com densidade superior a 100 UH, mas que visualmente tinham aspecto não completamente escleróticas e não homoganeamente calcificado. Das 739 lesões calcificadas, 340 (46%) tinham esse aspecto não homoganeamente calcificado (Tabela 3). Estas lesões serão chamadas de agora em diante, para facilitar leitura e interpretação dos dados como calcificação não esclerótica. E as demais calcificações completamente escleróticas e densas simplesmente chamadas de calcificações escleróticas (Figura 7).

Gráfico 1 - Relação entre número de calcificações encontradas por indivíduos e porcentagem de acometidos

Tabela 3 - Dados descritivos sobre lesões relacionada a NCC obtidos pela avaliação da TC

Lesões relacionadas a NCC			Valores	p
Não calcificadas	Número	Total	1003	
		Total	264	
	Número	Cistos	190 (71,9%)	
		Cistos hiperdensos*	74 (28,1%)	
Calcificadas	Número	Total	739	
	Localização	Parênquima	606 (82 %)	p ^a <0,05
		Extraparenquimatosa	127 (18 %)	
		Periféricas**	433 (58,6%)	
		Convexidade	206	
		Base do crânio	98	
		Temporal	67 (9,1%)	
		Frontal	300 (40,6%)	
		Parietal	197 (26,7%)	
		Occipital	94 (12,7%)	
		Núcleos da base	54 (7,3%)	
		Tronco e cerebello	18 (2,4%)	
		Ventricular	9 (1,2%)	
	Dimensões (cm)	Média	0,25 ± 0,19	
		Mínimo	0,05	
		Máximo	2,00	
		≥ 1,0cm	37 (5%)	
	Aspecto	Escleróticas***	340 (46%)	
		Não escleróticas***	399 (54%)	

* Cistos hiperdensos correspondem aos cistos em estágio não calcificado (densidade ≤ 100 UH), mas levemente hiperdensos à TC; ** distância ≤ 0,5 cm no menor eixo; *** Escleróticas: lesões calcificadas densas e homogêneas; Não escleróticas: Lesões calcificadas mas aspecto não esclerótica densamente calcificado.^a Teste - t não pareado

Figura 7 - Exemplos de imagens calcificadas esclerótica e não esclerótica. (A) Marcador verde (ROI circular) localizado sobre uma calcificação densamente calcificada e esclerótica com densidade média de 138UH. (B) Marcador verde (ROI circular) localizado sobre uma calcificação não esclerótica, com densidade média de 120 UH

5.4 Resultados de Performance Diagnóstica

5.4.1 Resultados de performance diagnóstica quanto unidade estatística por lesão

Os valores de sensibilidade encontrados, através da média dos valores para ambos os avaliadores 1 e 2, na identificação de lesões em estágio granulomatoso-calcificado por NCC foram de 64% para 2D-GRE, 82% para SWI e 83,3% para PRESTO (Tabela 4). Os resultados individualizados encontrados por cada avaliador, assim como as médias, estão pormenorizados na Tabela 4.

Embora a sensibilidade geral tenha sido relativamente boa, a concordância intermodalidade, entre a TC e cada uma das sequências de RM testadas foi de razoável a moderada (2D-GRE $\kappa = 0,304$; SWI $\kappa = 0,347$ e PRESTO $\kappa = 0,420$), como visto na Tabela 4.

Quanto ao número de lesões calcificadas por paciente, SWI e PRESTO apresentaram melhor desempenho do que 2D-GRE ($p < 0,05$). Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre as sequências PRESTO e SWI ($p = 0,359$), mas houve entre 2D-GRE x SWI e 2D-GRE x PRESTO ($p < 0,001$). As diferenças estatísticas encontradas entre as sequências de suscetibilidade magnética estão pormenorizadas na Tabela 5.

Tabela 4 - Resultados de performance diagnstica das seqncias de suscetibilidade magntica

Parmetros analisados	2D-GRE x CT			SWI x TC			PRESTO x TC		
	A1	A2	Mdia	A1	A2	Mdia	A1	A2	Mdia
Calcificao por indivduo*									
Mdia	8,4	8,2	8,3	10,9	10,3	10,6	11,2	10,4	10,8
DP	13,8	13,5	13,6	17,7	16,9	17,3	17,8	17,1	17,5
Nvel significncia (p) ^a	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Indivduos com NCC calcificada **									
Sensibilidade%	86	84	85	92	88	90	94	92	93
Especificidade %	100	100	100	100	100	100	100	100	100
VPP %	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VPN %	50	53,3	51,6	36,4	46,2	41,3	30	36,4	33,2
Acurcia %	87,7	87,7	87,7	87,7	87,7	87,7	87,7	87,7	87,7
Nvel significncia (p) ^b	<0,001	<0,001		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001	
Confiabilidade k	0,601	0,563	0,582	0,739	0,643	0,691	0,794	0,739	0,766
Cada granuloma calcificado***									
Sensibilidade %	64,5	63,5	64	84,7	79,4	82	86,1	80,5	83,3
VPP %	16	32,3	24,1	25,5	30,9	28,2	22,5	28	25,2
VP	477	468	472,5	626	587	606,5	636	595	615,5
FP	91	223	157	214	262	238	185	231	208
FN	262	271	266,5	113	152	132,5	103	144	123,5
Confiabilidade k	0,434	0,175	0,304	0,425	0,270	0,347	0,497	0,344	0,420

A1: avaliador 1; A2: avaliador 2; DP: Desvio padro; FN: Falso negativo; FP: Falso positivo; RE: Gradiente eco; TC: Tomografia computadorizada; VP: Verdadeiro positivo; VPN: Valor preditivo positivo; VPP: Valor preditivo negativo
* Resultados de desempenho de diagnstico de seqncias de RM na identificao do nmero de calcificao por paciente; ** Resultados de desempenho de diagnstico das seqncias de RM na identificao de indivduos com NCC calcificado; *** Resultados de desempenho diagnstico das seqncias de RM na identificao de cada calcificao; Mdia: valores de mdia pelos resultados da leitura dos avaliadores 1 e 2; ^a Teste - t pareado; ^b Teste qui-quadrado; k: teste k de Cohen

Tabela 5 - Avaliação dos resultados das diferenças estatísticas entre as sequências de RM ponderadas em suscetibilidade magnética

	GRE x SWI	GRE x PRESTO	SWI x PRESTO
Calcificação por paciente*			
Média	8,3 x 10,6	8,3 x 10,8	10,6 x 10,8
DP	13,6 x 17,3	13,6 x 17,5	17,3 x 17,5
Nível significância (p) ^a	p<0,001	p<0,001	p=0,359

^a Teste - t pareado

DP: Desvio padrão; GRE: *Gradiente eco*; PRESTO: *Principles of echo shifting with a train of observations*; SWI: *Susceptibility-weighted imaging*

5.4.2 Resultados de performance diagnóstica quanto unidade estatística por sujeito

Os valores de sensibilidade e especificidade encontrados, através da média dos valores para ambos os avaliadores 1 e 2, para identificação de indivíduos com NCC em estágio granulomatoso-calcificado foram de, respectivamente, 85%, 100% para 2D-GRE, 90%, 100% para SWI e 93%, 100% para PRESTO (Tabela 5).

A concordância entre TC e cada sequência de RM foi moderada a substancial (2D-GRE $\kappa = 0,582$; SWI $\kappa = 0,691$ e PRESTO $\kappa = 0,766$). Estes resultados estão resumidos na Tabela 5.

5.5 Análises Adicionais

5.5.1 Análise das imagens de baixo sinal (FP) identificadas na RM e não caracterizadas na TC

Foram encontradas 490 lesões FP, definidas como todas aquelas lesões de baixo sinal, erroneamente interpretadas como lesões calcificadas. Dentre as causas destas lesões FP, 264 (53,9%) estavam relacionadas a cistos por NCC em estágios diferentes do granuloma-calcificado, 83 (16,9%) correspondiam a alguma estrutura vascular, 41 (8,4%) relacionadas a suscetibilidade pela proximidade óssea e 103 (20,8%) não puderam ter sua causa definida (Tabela 6). Vale ressaltar que 74 (28,3%) dos cistos não calcificados eram cistos ligeiramente hiperdensos pela TC (≤ 100 HU), como mostrado na Figura 8. Foram analisadas ainda as frequências da distribuição pelo encéfalo das imagens de baixo sinal (FP), conforme Tabela 6. Exemplo de lesões falso-positivo, falso-negativo e verdadeiro-positivo são mostradas nas Figuras 8, 9 e 10, respectivamente.

Tabela 6 - Dados descritivos sobre os achados falso-positivos vistos nas sequências de suscetibilidade magnética por ambos os avaliadores

Lesões falso-positivas	Frequência	%	%Cum.
Causa	83	16,9	
Estrutura vascular			
Cisto não calcificado por NCC	264	53,9	
Suscetibilidade magnética pelo osso	41	8,4	
Não definida	102	20,8	
Total	490	100%	
Localização			
Temporal	76	15,5	15,5
Frontal	167	34,1	49,6
Parietal	118	24,1	73,7
Occipital	50	10,2	83,9
Nucleocapsular	29	5,9	89,8
Cerebelo e tronco	36	7,3	97,1
Ventrículo e cisternas	14	2,9	100
Total	490	100%	

%Cum.: % Cumulativa; NCC: Neurocisticercose

Figura 8 - Cisto hiperdenso não calcificado. (A) TC, (B) 2D-GRE, (C)SWI, (D) PRESTO. Exemplo de achado falso-positivo por um cisto levemente hiperdenso mas não calcificado

Figura 9 - Exemplos de achado FN e FP. (A) TC, (B) 2D-GRE, C.SWI, D. PRESTO. Seta reta mostra uma lesão FP sobre artefato de suscetibilidade da borda do osso frontal. Seta curva mostra um exemplo de calcificação periférica não vista pelos avaliadores (FN) nas sequências 2D-GRE, SWI e PRESTO. (C e D) pequenas setas finas e retas mostram artefatos do movimento do paciente nas sequências SWI e PRESTO

Figura 10 - Exemplo de achado verdadeiro positivo. (A) TC. (B) 2D-GRE. (C) SWI. D, PRESTO. Um exemplo de calcificação pequena (seta em A) que foi corretamente identificada pelos avaliadores (setas em B, C e D). Nota-se ainda que o baixo sinal nas sequências 2D-GRE, SWI e PRESTO (setas em B, C e D respectivamente) foi maximizado em relação ao tamanho do foco de calcificação, o chamado efeito *blooming*

5.5.2 Análise do escólex

A identificação de escólex não foi objetivo primário deste estudo. No entanto, ao longo do estudo foi possível notar que o escólex podia ser identificado em alguns casos, mesmo em lesões granulomatosas-calcificadas, nas sequências PRESTO e SWI, como na Figura 11. Este dado foi primeiramente citado por Chawla *et al.*⁹⁴, em 2002, onde foi considerada a presença de escólex em uma lesão calcificada, quando da detecção de imagem excêntrica ou vegetante, em geral no formato “em meia lua”, no interior de uma lesão granulomatosa calcificada.

Figura 11 - Exemplo de lesão densamente calcificada com escólex demonstrado pela sequência SWI. (A) TC janela óssea. (B) TC janela de partes moles. (C) SWI. (D) SWI com efeito de zoom sobre a lesão. Em A e B observa-se que a lesão é densamente calcificada (densidade média de 771 UH) e não é possível identificar escólex no meio da lesão. Em C e D observa-se uma lesão com baixo sinal, com foco nodular de marcado baixo sinal no seu interior (seta em D)

A presença presumível do escólex em lesões calcificadas foi pesquisada somente na sequência SWI e na TC, pela autora, de forma não cega para os resultados da TC. Escólices puderam ser identificados nas lesões calcificadas em 69 (9,3%) das calcificações pela TC e em 234 (31,7%) das calcificações pela sequência SWI. Essa diferença foi considerada importante e estatisticamente significativa ($p < 0,001$) utilizando-se o teste qui-quadrado de Pearson.

6 DISCUSSÃO

6.1 Aspectos Gerais

Apresenta-se aqui uma comparação entre diferentes sequências de RM ponderadas em suscetibilidade magnética, sendo uma sequência gradiente eco convencional bidimensional (2D-GRE), uma sequência gradiente eco volumétrica tridimensional (PRESTO) e SWI para detecção de lesões calcificadas em pacientes com NCC. Todas as sequências testadas apresentaram boa sensibilidade para este propósito. A confiabilidade entre avaliadores, no entanto foi razoável a moderada. Acredita-se que isto deva-se, em parte, ao número de falsos-positivo encontrados.

Além disso, como achado adicional foi possível identificar escólex em lesões completamente calcificadas em até aproximadamente um terço das lesões completamente escleróticas através da sequência SWI. Este achado ajuda a compreender a fisiopatologia destas lesões completamente calcificadas.

6.2 Casuística

A análise da amostra estudada revela que houve uma distribuição equilibrada dos indivíduos em relação ao sexo. Este achado contraria os achados de alguns estudos que revelam uma discreta predominância masculina em indivíduos adultos com NCC no Brasil^{5,61,72}. Essa casuística se aproxima mais de um trabalho epidemiológico de dados coletados a partir de um hospital geral em Lima, padrão semelhante aos dados do presente estudo de um hospital geral em um grande centro populacional⁷⁹. É interessante destacar que naquele estudo ficou evidente uma mudança do padrão epidemiológico pelo fenômeno migracional de urbanização da população rural, o que pode se especular que tenha ocorrido aqui também⁷⁹.

Em relação à idade dos indivíduos afetados por NCC, a casuística do estudo demonstrou que a idade média foi de 44,61 anos e DP de 12,9 anos, considerada compatível com os estudos de epidemiologia da NCC no Brasil e na América Latina^{5,9,11,61,79}.

6.3 Achados Descritivos da TC

A análise das lesões relacionadas à NCC evidenciou uma maior proporção de lesões calcificadas (73,7%), achado compatível com a apresentação mais comum da doença e esperada pelo desenho do estudo. No entanto, é interessante observar que em alguns pacientes coexistiam cistos e granulomas em diferentes estágios, achado comumente descrito em casos de reinfecção e autoinfecção^{16,35,62,90}. Em relação à distribuição destas calcificações evidenciou-se um maior número de calcificações intra-axiais

parenquimatosas (82%). Este achado já era esperado pelo desenho do estudo e pela epidemiologia da NCC, onde a maioria das lesões por NCC identificadas em exames de neuroimagem são as lesões parenquimatosas^{7,12,14,15,17,34,60,63,67,82,85,88}. A apresentação extra-axial (18%) foi menos comumente encontrada e incluiu calcificações subaracnóideas margeando sulcos, intraventriculares e cisternais. No entanto, sabe-se que as formas ventriculares são responsáveis pela apresentação mais grave da NCC, podendo evoluir com hidrocefalia e morte^{35,57,68,95,96,142}. A nossa amostra não identificou nenhum paciente com achado crítico mais grave com risco de morte. O único paciente que necessitou ser excluído do estudo por condições clínicas, o foi, não pela gravidade, mas sim pelo diagnóstico final não confirmatório de NCC. Os pacientes selecionados para o estudo eram acompanhados ambulatorialmente e, portanto, a seleção da amostra deve ter tido um viés para formas mais brandas e/ou estágios crônicos da doença, também contribuindo para a alta porcentagem da forma parenquimatosa. Nesta casuística foram encontradas tanto lesões periféricas quanto não periféricas em proporções semelhantes. O maior número de calcificações foi encontrado nos lobos frontais, provavelmente refletindo o maior volume deste lobo proporcionalmente ao restante do encéfalo.

Ainda em relação ao número de calcificações encontradas, é interessante destacar que a maioria (57,9%) dos pacientes tinham mais do que três lesões calcificadas relacionadas à NCC, sendo que destes, 22,8% tinha mais do que 20 lesões calcificadas. Sabe-se que o número de lesões está associado a maior risco de eventos como convulsão, especialmente

devido a uma maior chance de serem encontradas lesões calcificadas viáveis. Além disso, a pacientes com múltiplas lesões não estaria recomendada a terapia cisticida^{6,12,13,30}.

As dimensões das calcificações aqui encontradas também variaram, desde diminutas calcificações com cerca de 0,05 cm até 2,0 cm, com uma média de 0,25 cm. Somente 5% das calcificações tinha dimensões superiores a 1,0 cm. Estudos epidemiológicos mostram que o aspecto de calcificações pequenas, arredondadas e homogeneamente densas é o padrão típico da apresentação da NCC fase granular calcificada^{10-14,34}. O padrão de múltiplas pequenas lesões é um tipo de apresentação comum encontrada em países subdesenvolvidos sem saneamento, que se acredita estar relacionado a autoinfecção. Em contrapartida, lesões únicas sugerem infecção através de alimentos e água contaminados. Além disso, é descrito que, em geral, os cistos viáveis apresentam-se com dimensões entre 1,0 e 2,0 cm^{5,17,85,143}. A variabilidade nas apresentações encontradas resultados do presente estudo pode ser explicada, pelo menos em parte, devido ao complexo ambiente em que nossa instituição está inserida, uma vez que no Brasil existem áreas que apresentam disparidades de desenvolvimento, sociais e educacionais, juntamente com diferentes graus de acesso a cuidados médicos e saneamento.

Quanto ao aspecto das calcificações, foi observado que nem todas as calcificações apresentam o mesmo padrão de densidade. Algumas mais escleróticas, outras menos escleróticas, provavelmente refletindo o grau de degeneração hialina e mineralização durante os estágios evolutivos da

doença^{38,135,144}. Muitos granulomas, quase metade da amostra (46%) apresentavam calcificações ainda não completamente escleróticas, com densidade inferior a 100 UH. Este achado faz sentido quando consideramos que o processo de degeneração de uma lesão viável de NCC é como um *continuum*, e desta forma as lesões podem apresentar diferentes estágios de calcificação representando diferentes pontos de degeneração.

Não se pode afirmar por este estudo que estas calcificações ditas não escleróticas possam ser responsáveis por sintomatologia. No entanto, acredita-se que as chamadas lesões calcificadas viáveis, que apresentam edema e processo inflamatório perilesional, são lesões calcificadas incapazes de se consolidar completamente. Nestas lesões calcificadas viáveis, permanecem regiões de inflamação ativa, com persistência de antígenos do parasita entremeadas dentro da calcificação^{12,13,30,47}.

6.4 Resultados da Performance Diagnóstica Quanto À Unidade Estatística por Lesão

As sequências de suscetibilidade magnética 2D-GRE, SWI e PRESTO apresentaram boa sensibilidade em identificar calcificações, respectivamente 64%, 82% e 83,3%; sendo que PRESTO e SWI tiveram melhores resultados do que 2D-GRE. Ainda, ao comparar o número de lesões por paciente, tanto SWI quanto PRESTO foram superiores a 2D-GRE com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). É esperado o fato de que sequências ponderadas em suscetibilidade magnética 3D-GRE tenham performance superior as sequências 2D-GRE convencionais na detecção de

produtos de degradação de hemoglobina, calcificação e ferro, como já demonstrado em vários estudos^{51,99,108,110,115,116,131,145,146}.

Razões para explicar o melhor desempenho de SWI e PRESTO em relação ao convencional 2D-GRE na detecção de mais lesões incluem: fatias mais finas em SWI e PRESTO em comparação com as relações convencionais 2D-GRE e maior relação sinal-ruído (SNR), do inglês *signal-to-noise ratio*, gerada pelas sequências SWI e PRESTO^{99,116,130,147}. Estas sequências têm mais de duas vezes SNR do que o 2D-GRE convencional, permitindo maior resolução espacial, apesar da maior resolução da matriz em 2D-GRE (512 x 512) em relação a SWI e PRESTO (352 x 352)^{41,43,109,111}. Além disso, o TE mais longo em SWI e PRESTO deve ser levado em consideração, uma vez que as sequências de pulsos com TR e TE mais longos resultam em contraste T2 * mais forte e, conseqüentemente, permitem uma melhor detecção de variância da suscetibilidade dos tecidos^{138,148}.

Pode-se observar que não há diferença significativa entre SWI e PRESTO para detectar calcificações *in vivo*. Mesmo sendo sequências semelhantes, as diferentes sequências 3D-GRE de alta resolução ponderadas em T2* apresentam diferenças em sua forma de aquisição, como por exemplo *flip angle*, TE, e estas diferenças podem levar a pequenas variações na detecção de suscetibilidade entre os tecidos¹¹¹. Entre SWI e PRESTO as principais diferenças são a presença ou ausência de multiplicação de máscara de fase e a estratégia para se obter um TE longo^{41,111,115,138}.

Apesar da grande informação disponível sobre a superioridade das sequências 3D-GRE de alta resolução ponderadas em T2* sobre 2D-GRE, poucos estudos avaliaram se há diferenças entre estas sequências 3D-GRE ponderadas em T2*^{111,115,116,145}. Em relação à aplicabilidade dessas novas sequências em NCC, os poucos trabalhos disponíveis mostraram sua superioridade em relação ao 2D-GRE convencional^{94,99,124,125}. Além disso, a informação sobre a equivalências entre estas duas sequências 3D-GRE ponderadas em T2* (SWI e PRESTO) em identificar calcificações em NCC é nova.

Vale a pena destacar que a diferença entre o número de lesões identificadas pelas sequências tem relevância, uma vez que o número de lesões tem impacto sobre a apresentação clínica, o diagnóstico e a decisão terapêutica em NCC^{6,10,12-14}. Conforme mencionado anteriormente, os sinais e sintomas da doença dependem não apenas da topografia, do estágio de evolução das lesões, da reação inflamatória associada, mas também do número de lesões^{12,13,27,29,30,32,149}. No presente estudo, a apresentação de lesão única foi encontrada em 19,3% dos pacientes e múltiplas lesões calcificadas (≥ 20 lesões) em 22,8% dos pacientes. Indivíduos com uma lesão calcificada no cérebro têm uma boa chance de não desenvolver convulsões recorrentes, enquanto que os indivíduos com cisto e calcificações múltiplas possuem mais de 50% de risco de desenvolver convulsões recorrentes^{6,12,13,27,29,30,32}.

6.5 Resultados da Performance Diagnóstica Quanto à Unidade Estatística por Lesão x Análise das Imagens FP

Chama a atenção, podendo ser considerado uma limitação deste estudo, o grande número de lesões falso-positivas encontradas. A partir deste dado, foram dedicadas análises e considerações que pudessem traduzir seu significado e impacto.

Apesar de não ter sido encontrada diferença estatisticamente significativa entre SWI e PRESTO ($p = 0,395$) para identificação de calcificações, o número de lesões falso-positivas foi maior em SWI (238) seguido por PRESTO (208) e 2D-GRE (157). O fato de SWI utilizar informações de fase e magnitude a torna mais sensível não somente aos fenômenos de suscetibilidade, mas também aos artefatos. A imagem em fase é mais sensível a alguns fatores físicos, tais como a não-homogeneidade do campo magnético, áreas adjacentes com diferentes suscetibilidades e tipo de remoção da fase pós-processamento. Esses fatores podem ser alguns dos motivos para o maior número de falsos-positivos encontrados em SWI^{41,112,121,129}. Outro motivo que pode contribuir é o tempo de aquisição, que se traduz em maior vulnerabilidade a artefatos relacionados ao movimento. Estes artefatos, chamados “artefatos-fantasmas”, podem ocorrer durante codificação do espaço k tanto nas imagens de fases quanto magnitude. No presente estudo, o tempo de aquisição da sequência SWI foi maior do que PRESTO e 2D-GRE.

Uma característica que pode ter gerado impacto nos resultados deste estudo é a relação entre as dimensões das calcificações e a limitação da RM em identificar diminutas calcificações. Sabe-se que as lesões calcificadas

inferiores a 1,0 mm necessitariam de uma resolução espacial maior ou igual à obtida em campos de 7T, e atingir esta resolução seria inviável em intensidades de campo de 1,5T ou 3T¹⁵⁰. Além do mais, os artefatos gerados pelas sequências T2 * chamados artefatos de *blooming*, relacionados a extremidade de um ponto, são muito comuns e produzem uma imagem artefactual em formato arredondado com baixo sinal, obscurecendo as estruturas adjacentes¹²¹. Assim, por exemplo, uma calcificação grande pode gerar artefato com intensidade suficiente para obscurecer diminuta calcificação próxima.

Além disso, distorções de campo magnético criadas por artefatos de suscetibilidade dos ossos do crânio e das estruturas vasculares contribuem para produzir perdas de sinal diagnosticadas como calcificações^{41,42,121,138}. Estes artefatos podem obscurecer mesmo calcificações maiores quando muito próximas ao osso.

Entre outras razões para explicar o grande número de lesões falso-positivas, pode-se considerar a estratégia utilizada ao orientar os avaliadores, que foram instruídos a marcar todas as lesões provavelmente relacionadas a fenômenos de suscetibilidade, o que potencializa a sensibilidade, mas a um custo de especificidade. Ademais, para manter os avaliadores cegos para todas e quaisquer informações que pudessem influenciar seu julgamento, as imagens de fase não estavam disponíveis durante a análise. Especula-se que caso estivessem disponíveis no momento da avaliação, poderiam ajudar os avaliadores a confirmar a presença ou a ausência de uma determinada lesão, possivelmente reduzindo o número de lesões falso-positivas.

Mais da metade das lesões falso-positivas (53,9%) foram devidas a cistos não calcificados, dos quais, 74 (28,3%) correspondiam a cistos ligeiramente hiperatenuantes na TC (≤ 100 HU). A história natural da degeneração de um cisto de NCC inclui mineralização progressiva, que começa a ocorrer na transição entre estádios nodulares coloidais e granulares e progride até o estágio final de calcificação completa^{92,124,137}. Esta hiperdensidade observada pela TC representa sais de cálcio e outros minerais como ferro e zinco^{92,124,137}. Como foi utilizado um valor arbitrário para definir quando uma lesão hiperdensa vista na TC corresponde a calcificação (> 100 UH), pode-se especular que as lesões identificadas pelas sequências ponderadas em suscetibilidade magnética conseguem identificar este processo de mineralização e calcificação antes de atingir o limiar definido pela TC. Ainda, se por um lado a identificação destas lesões ligeiramente hiperdensas contribui para o aumento do número de falso-positivos, por outro pode-se explorar seu papel na compreensão da fisiopatologia destas calcificações, especificamente quanto à sua mineralização. Assim, estas sequências podem ser exploradas em estudos futuros, para a identificação de cistos em degeneração, levando-se em conta a relevância clínica destes cistos degenerados em determinar a resposta inflamatória do hospedeiro^{12-14,23,29}.

Um conceito interessante é que as propriedades físicas avaliadas nos métodos TC e RM quanto à identificação de calcificações são distintas: enquanto na TC a propriedade estudada é a densidade (medida através unidades Hounsfield), nas sequências de suscetibilidade magnética a propriedade são as diferenças na intensidade do sinal relacionadas a

distúrbios do campo magnético⁴¹⁻⁴³. Este descompasso pode, pelo menos em parte, ter influenciado nos resultados aqui obtidos quanto à marcação destes cistos não calcificados ligeiramente hiperdensos, uma vez que o grau de perturbação do campo magnético não está diretamente relacionado à densidade da lesão. Eventuais estudos futuros com espécimes patológicos poderiam vir a esclarecer esses aspectos e contribuir para a compreensão do processo de mineralização dos cistos por NCC; permitindo o uso da RM para detectar cistos antes do processo completo de mineralização e reforçando o papel da RM como uma ferramenta soberana na avaliação da carga de lesão e resposta inflamatória na NCC.

6.6 Resultados da performance diagnóstica quanto a unidade estatística por sujeito

Para avaliar a relevância clínica deste estudo, o desempenho diagnóstico na detecção de indivíduos com NCC em estágio calcificado foi realizado.

Foi verificado que, para este propósito (identificar indivíduos com NCC em estágio calcificado), todas as sequências testadas tiveram 100% de especificidade e boa sensibilidade (85% para 2D-GRE, 90% para SWI e 93 % para PRESTO).

Este resultado revela o excelente desempenho das sequências ponderadas em suscetibilidade magnética para identificar estruturas que perturbam o campo magnético^{43,111,116,151}. No entanto, apesar de sabidamente sensível para detectar hemorragias e calcificações, este resultado não deixa de

ser relevante, levando em consideração que havia pacientes com apenas uma e com até 96 calcificações. Estes resultados ratificam a importância de se ter ao menos uma sequência ponderada em suscetibilidade magnética no protocolo de neuroimagem de pacientes com NCC.

6.7 Concordância entre Avaliadores

Os resultados de acurácia evidenciaram uma alta sensibilidade e moderada especificidade para os avaliadores. No entanto, apesar de semelhantes, é possível, quando comparados os resultados entre os observadores 1 e 2, notar que o observador 1, mais experiente, apresentou resultados com maior especificidade quando comparado ao observador 2, e portanto, maior acurácia.

A diferença de performance evidenciou que o avaliador menos experiente apresentou um pior desempenho, atribuído particularmente ao alto número de lesões falso-positivas encontradas. Parece haver uma tendência de que, quanto menor a experiência, maior a chance de interpretar erroneamente os artefatos de perturbação do campo. Isso poderia representar uma curva de aprendizado ao interpretar lesões com baixa intensidade em 2D-GRE e sequências 3D-GRE ponderadas em T2*.

De outra forma, também, poderia significar que o avaliador mais experiente pode estar mais consciente de como essas lesões de NCC são frequentes em populações endêmicas e como elas se comportam nas sequências de suscetibilidade magnética. Alguns estudos já demonstraram uma tendência de, quando comparados especialistas e não especialistas, há

uma tendência de que não especialistas superestimem o diagnóstico¹⁵². Por serem sequências relativamente novas, a experiência do observador ainda parece ser um fator importante.

6.8 Análise do Escólex

Escólices puderam ser ocasionalmente identificados nas lesões calcificadas. Este achado foi considerado interessante e à medida que foi sendo demonstrado ao longo dos dados coletados, decidiu-se que merecia uma análise adicional.

No presente estudo foi possível presumivelmente identificar o escólex como um ponto esclerótico excêntrico mais denso do que o restante da lesão, em até 69 (9,3%) dos granulomas calcificados pela TC. A sequência SWI identificou o ponto excêntrico de baixo sinal mais intenso do que o restante da lesão em 234 (31,7%) das lesões calcificadas. A identificação de escólex em um cisto é considerada um critério de imagem absoluto para o diagnóstico de NCC^{14,15,17}. Neste caso, a identificação do escólex em uma lesão calcificada, ainda que a rigor não seja critério absoluto, a sequência de suscetibilidade magnética pode contribuir para o diagnóstico da NCC. É ainda particularmente interessante no diagnóstico diferencial em situações de lesões únicas, como visto em quase 20% de nossa casuística (Gráfico 1).

Os maiores fatores preditivos de neuroimagem para convulsões em lesões calcificadas por NCC são a evidência de edema perilesional e a presença de escólex^{10,12,13,23,29,31,32,102}. Parece que nem todas as lesões calcificadas estão associadas a risco de convulsão, mas edema perilesional

mostrou ser uma evidencia direta de foco da crise e de sintomas neurológicos³². O edema perilesional nessas lesões calcificadas pode ser identificado pelas sequências FLAIR e T2^{3,56,59}. O escólex, considerado um dos maiores fatores preditivos para convulsões, pode ser identificado em sequências convencionais e até na difusão em cistos viáveis^{56,59}. No entanto, sua demonstração em lesões calcificadas, o que poderia inclusive ajudar a explicar a fisiopatologia destas lesões calcificadas viáveis, foi descrito em dois pequenos trabalhos apenas^{94,102}.

Até o presente momento somente um grupo demonstrou ser possível identificar escólex em lesões completamente calcificadas através de sequência GRE ponderada em T2^{*94,102}. Este achado foi primeiramente demonstrado por Chawla *et al.*⁹⁴, em 2002, por meio de um trabalho com 49 indivíduos utilizando imagens GRE corrigidas com filtros para reduzir distorções. Gupta *et al.*¹⁰² reproduziram o trabalho do grupo com 21 indivíduos e correlacionou estes achados com a presença de edema perilesional.

Não se sabe ao certo porque é possível identificar escólex no interior de lesões completamente calcificadas, mas acredita-se que seja devido às diferenças do grau de mineralização dos componentes no interior do cisto e do escólex^{94,102}. O ciclo de involução do cisticerco demonstra que após sua morte e degeneração a calcificação começa a ocorrer pelo escólex^{94,99,102}.

6.9 Limitações do Estudo

É conveniente ressaltar limitações do presente estudo.

O presente trabalho teve caráter exclusivamente transversal, o que pode tanto ser considerado tanto uma limitação quanto uma oportunidade e perspectiva futura de continuação deste trabalho. Uma avaliação prospectiva poderia fornecer informações adicionais sobre, por exemplo, o comportamento das calcificações não escleróticas.

Não houve comprovação histológica dos casos. Apesar de não haver comprovação histológica dos casos, a acurácia da TC em identificar calcificações já é largamente comprovada, e por isso foi aceita como padrão-ouro^{99,123,124,136}.

Neste estudo foram avaliados somente o produto final das imagens SWI, e imagens de magnitude das sequências PRESTO e 2D-GRE, sem avaliar as informações das imagens de fase, isto pode ser considerado uma limitação ao julgarmos que as informações adicionais das imagens de fase poderiam melhorar a análise^{51,53,115,121}.

6.10 Perspectivas

Avaliação prospectivas, repetindo os exames nos indivíduos, para caracterizar os sinais evolutivos das lesões, particularmente naquelas lesões císticas hiperdensas não calcificadas, lesões calcificadas não escleróticas e lesões calcificadas com escólex.

Também são necessários estudos utilizando as potencialidades das sequências ponderadas em suscetibilidade magnética em identificar lesões

calcificadas por NCC comparadas a alterações de imagem preditivas de eventos neurológicos, para um melhor entendimento da fisiopatologia. O conhecimento de como estas lesões calcificadas da NCC estão associadas a crises convulsivas é uma oportunidade singular para a compreensão dos mecanismos básicos de convulsão^{12,13,29,32}. Vários estudos e relatos conseguiram demonstrar que o processo inflamatório perilesional visto pela TC ou RM como edema e/ou realce pelo contraste está associado a convulsões^{10,31,32,49,59,92}. No entanto, nem todos os indivíduos com convulsões e calcificações têm sinais de edema perilesional. A presença de escólex nestas calcificações pode vir a ajudar a entender o mecanismo de convulsão em pacientes com a forma calcificada de NCC^{12,13,29,31,32}.

Ainda sobre estudos para melhor compreensão do mecanismo de mineralização destes cistos e potencialidade dessas sequências de suscetibilidade magnética, sabe-se que uma limitação da técnica SWI é não fornecer medidas quantitativas de suscetibilidade magnética^{112,153-155}. Esta limitação tem sido vencida através de uma recente técnica chamada *Quantitative Susceptibility Mapping* (QSM). Enquanto o SWI gera contraste com base em imagens de fase, a técnica QSM tem um recurso a mais de calcular a suscetibilidade subjacente de cada voxel como quantidade em uma escala^{112,153-156}. Esta nova técnica permite uma janela de oportunidades para entender o processo de mineralização que ocorre com o cisticerco, já que o fato de ser quantitativa pode traduzir melhor este processo, que é um *continuum* mais do que a sucessão entre fases bem delimitadas entre si.

7 CONCLUSÕES

A comparação da performance diagnóstica das sequências de ressonância magnética ponderadas em suscetibilidade magnética na identificação das calcificações intracranianas em pacientes com neurocisticercose demonstrou que:

a) As sequências 3D-GRE de alta resolução ponderadas em T2* (SWI e PRESTO) são superiores à sequência 2D-GRE em identificar calcificações relacionadas à neurocisticercose, com nível de significância estatística. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as sequências 3D-GRE de alta resolução ponderadas em T2* quanto à identificação de calcificações relacionadas à neurocisticercose. Todas as sequências avaliadas tiveram um considerável número de lesões falso-positivas, que pode ter impactado em sua acurácia. Apesar de não ter sido significativo, a sequência SWI mostrou mais lesões FP do que as demais.

b) Todas as sequências avaliadas tiveram excelente desempenho em identificar indivíduos com neurocisticercose calcificada.

c) Foi encontrada uma razoável a moderada concordância entre os observadores. Este fato deve-se ao alto número de lesões falso-positivas encontradas. O avaliador menos experiente teve uma performance inferior ao mais experiente.

Anexo A - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de projetos de Pesquisa (CAPPesq)

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 19/11/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0818/08**, intitulado: "**COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES SEQUÊNCIAS DE RESONÂNCIA MAGNÉTICA NA DETECÇÃO DE CALCIFICAÇÃO EM PACIENTES PORTADORES DE NEUROCISTICERCOSE**," apresentado pelo Departamento de **RADIOLOGIA E RADIOTERAPIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

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").

Pesquisador (a) Responsável: **Profa. Dra. Claudia da Costa Leite**

Pesquisador (a) Executante: **Dr. Fábio Eduardo Fernandes da Silva**

CAPPesq, 21 de Novembro de 2008

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

hf

Anexo B - Aprovação da CAPPesq da substituição do pesquisador **APROVAÇÃO**

O Coordenador da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 06/07/2011, **APROVOU ad-referendum** a substituição da Prof. Dra. Claudia Costa Leite para Prof. Dr. Leandro Tavares Lucato como pesquisador responsável e a troca do Dr. Fabio Eduardo Fernandes da Silva para a Dra. Gislaine Cristina Lopes Machado como pesquisadora executante do Protocolo de Pesquisa nº 0818/08, intitulado: "COMPARAÇÃO ENTRE DIFERENTES SEQUÊNCIAS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA DETECÇÃO DE CALCIFICAÇÃO EM PACIENTES PORTADORES DE NEUROCISTICERSE" apresentado pelo Departamento de Radiologia e Oncologia.

CAPPesq, 7 de julho de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Anexo C - Aprovação do Departamento de Radiologia e Oncologia do HC-FMUSP

Departamento de Radiologia e Oncologia

Av. Dr. Arnaldo, 455, 455, 4º andar – sala 4123
CEP 01246-903
São Paulo - SP - Brasil
Fone/Fax: (11) 3061.7161

DRO - APROVAÇÃO 046/2013

APROVAÇÃO

O Departamento de Radiologia e Oncologia aprovou 07/08/13, o projeto de pesquisa: "Comparação entre diferentes sequências de ressonância magnética na detecção de calcificações em pacientes portadores de neurocisticercose".

Pesquisador Responsável: Dr. Leandro Tavares Lucato

Pesquisador Executante: Dra. Gislaine Cristina Lopes Machado

Finalidade: Doutorado

São Paulo, 07 de agosto de 2013.

Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Chefe do Departamento de Radiologia e Oncologia
FMUSP

Anexo D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO	
TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS -INFORMAÇÃO	
I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL	
1. NOME DO PACIENTE : ..... DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M F DATA NASCIMENTO: ...../...../..... ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: ..... BAIRRO: ..... CIDADE ..... CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....)	
2. RESPONSÁVEL LEGAL ..... NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) ..... DOCUMENTO DE IDENTIDADE: ..... SEXO: M F DATA NASCIMENTO: ...../...../..... ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: ..... BAIRRO: ..... CIDADE: ..... CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....)	
II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA	
1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: "Comparação entre diferentes seqüências de ressonância magnética na detecção de calcificações em pacientes portadores de neurocisticercose" 2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Leandro Tavares Lucato. CARGO/FUNÇÃO: Docente da FMUSP e do Setor de Ressonância Magnética do HCFMUSP INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 84464 UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Radiologia – INRAD 3. PESQUISADOR EXECUTANTE: Dra. Gislaine Cristina Lopes Machado Porto CARGO/FUNÇÃO: Médico pesquisador INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 126617 UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Radiologia – INRAD	
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: SEM RISCO — RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO — RISCO BAIXO — RISCO MAIOR — (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)	
4. DURAÇÃO DA PESQUISA: Um ano.	

III – EXPLICAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Ao assinar este formulário você estará concordando em participar da pesquisa que lhe será explicada abaixo:

Esta pesquisa utilizará a ressonância magnética no estudo de uma doença chamada neurocisticercose. O seu exame de ressonância será o mais completo possível, e serão incluídas novas técnicas que podem vir a ser importantes no diagnóstico dos pacientes; e na resposta ao tratamento com as medicações utilizadas. Estas novas técnicas tornarão o exame um pouco mais demorado, sem nenhum risco adicional relacionado.

Na ressonância magnética, o paciente fica deitado dentro de um tubo onde há um barulho alto, e são adquiridas imagens do cérebro. O paciente não pode se mexer durante a realização do exame. Dependendo do motivo do exame e independentemente da pesquisa, pode ser necessária a injeção de um líquido (contraste) em uma veia do braço. O risco de alguma reação alérgica a este líquido é mínimo e para isto teremos sempre um médico acompanhando tal procedimento. A ressonância magnética **não usa radiação** e o exame dura em média 45 minutos. Se você já fez Ressonância antes, o exame será semelhante aos anteriores.

Não pode fazer este exame: o paciente que tem marca-passo, clipe de aneurisma cerebral ou prótese no ouvido; e mulheres nos primeiros 3 meses de gestação.

Como há uma entrevista antes de fazer o exame, se você tiver qualquer dúvida é só perguntar para o enfermeiro ou o médico.

IV - GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Você terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecimento de eventuais dúvidas.
2. Será dada a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência prestada à você pelo hospital das Clínicas de São Paulo.
3. Garantimos a confiabilidade o sigilo e a privacidade durante e após o término da pesquisa.
4. O HCFMUSP se disponibiliza a prestar assistência médica por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.
5. Há viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. DADOS DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS:

Dra. Gislaíne Cristina Lopes Machado Porto

Av. Dr. Ovídio Pires Campos S/N – São Paulo. INRAD - Setor de Ressonância Magnética.

Telefone: (11) 3069-7095

E-mail: gislainemachado1@gmail.com

VI - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo,   de   de 20   .

_____
Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

_____
Assinatura/ carimbo do pesquisador

9 REFERÊNCIAS

1. WHO. WHO estimates of the global burden of foodborne diseases. In. *Foodborne diseases burden epidemiology reference group 2007-2015*. Switzerland: World Health Organization; 2015:255.
2. Donadeu M, Lightowlers MW, Fahrion AS, Kessels J, B. A-R. *Taenia solium: WHO endemicity map update*. In. Vol 91. Geneva: World Health Organization; 2016:585-600.
3. Rodrigues CL, de Andrade DC, Livramento JA, Machado LR, Abraham R, Massaroppe L, Lucato LT, Caramelli P. Spectrum of cognitive impairment in neurocysticercosis: differences according to disease phase. *Neurology*. 2012;78(12):861-6.
4. Ciampi de Andrade D, Rodrigues CL, Abraham R, Castro LH, Livramento JA, Machado LR, Leite CC, Caramelli P. Cognitive impairment and dementia in neurocysticercosis: a cross-sectional controlled study. *Neurology*. 2010;74(16):1288-95.
5. Martins-Melo FR, Ramos AN, Cavalcanti MG, Alencar CH, Heukelbach J. Neurocysticercosis-related mortality in Brazil, 2000-2011: Epidemiology of a neglected neurologic cause of death. *Acta Trop*. 2016;153:128-36.

6. Duque KR, Burneo JG. Clinical presentation of neurocysticercosis-related epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017 Nov;76:151-7.
7. Thompson H, Thakur K. Infections of the Central Nervous System in Returning Travelers and Immigrants. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19(11):45.
8. Laranjo-Gonzalez M, Devleesschauwer B, Trevisan C, Allepuz A, Sotiraki S, Abraham A8, Afonso MB, Blocher J Cardoso L11, Correia da Costa JM, Dorny P, Gabriël S Gomes J, Gómez-Morales MÁ, Jokelainen P, Kaminski M, Krt B, Magnussen P, Robertson LJ, Schmidt V, Schmutzhard E, Smit GSA, Šoba B, Stensvold CR, Starič J, Troell K, Rataj AV, Vieira-Pinto M, Vilhena M, Wardrop NA, Winkler AS, Dermauw V. Epidemiology of taeniosis/cysticercosis in Europe, a systematic review: Western Europe. *Parasit Vectors.* 2017;10(1):349.
9. John CC, Carabin H, Montano SM, Bangirana P, Zunt JR, Peterson PK. Global research priorities for infections that affect the nervous system. *Nature.* 2015;527(7578):S178-86.
10. Singh AK, Garg RK, Rizvi I, Malhotra HS, Kumar N, Gupta RK. Clinical and neuroimaging predictors of seizure recurrence in solitary calcified neurocysticercosis: A prospective observational study. *Epilepsy Res.* 2017;137:78-83.
11. Reddy DS, Volkmer R. Neurocysticercosis as an infectious acquired epilepsy worldwide. *Seizure.* 2017;52:176-81.

12. Nash TE, Ware JM, Mahanty S. Natural history of patients with perilesional edema around taenia solium calcified granulomas. *J Infect Dis.* 2017;215(7):1141-7.
13. Nash TE, Bustos JA, Garcia HH. Disease centered around calcified taenia solium granuloma. *Trends Parasitol.* 2017;33(1):65-73.
14. Del Brutto OH, Nash TE, White AC Jr, Rajshekhar V, Wilkins PP, Singh G, Vasquez CM, Salgado P, Gilman RH, Garcia HH. Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis. *J Neurol Sci.* 2017;372:202-10.
15. Del Brutto OH. Diagnostic criteria for neurocysticercosis, revisited. *Pathog Glob Health.* 2012;106(5):299-304.
16. Flisser A, Sarti E, Lightowlers M, Schantz P. Neurocysticercosis: regional status, epidemiology, impact and control measures in the Americas. *Acta Trop.* 2003;87(1):43-51.
17. Del Brutto OH, Rajshekhar V, White AC Jr, Tsang VC, Nash TE, Takayanagui OM, Schantz PM, Evans CA, Flisser A, Correa D, Botero D, Allan JC, Sarti E, Gonzalez AE, Gilman RH, García HH. Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis. *Neurology.* 2001;57(2):177-83.
18. Bern C, Garcia HH, Evans C, Gonzalez AE, Verastegui M, Tsang VC, Gilman RH. Magnitude of the disease burden from neurocysticercosis in a developing country. *Clin Infect Dis.* 1999;29(5):1203-9.

19. Garcia HH, Gonzalez AE, Gilman RH. Cysticercosis of the central nervous system: how should it be managed? *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(5):423-7.
20. Garcia HH, Del Brutto OH, Peru CWGi. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol.* 2005;4(10):653-61.
21. Andrade-Filho AdS, Figuerôa LFdS, Andrade-Souza VM. Clinical tomographic correlations of 220 patients with neurocysticercosis, Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2007;11(1):114-7.
22. Wiwanitkit V. Dementia and neurocysticercosis. *Acta Neurol Taiwan.* 2014;23(1):1-3.
23. Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol.* 2014;13(12):1202-15.
24. Moyano LM, Saito M, Montano SM, Gonzalvez G, Olaya S, Ayvar V, González I, Larrauri L, Tsang VC, Llanos F, Rodríguez S, Gonzalez AE, Gilman RH, Garcia HH; Cysticercosis Working Group in Peru. Neurocysticercosis as a cause of epilepsy and seizures in two community-based studies in a cysticercosis-endemic region in Peru. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(2):e2692.
25. Machado-Porto GCL, Lucato LT, Porto FHdG, Souza ECd, Nitrini R. Reversible dementia due to neurocysticercosis: improvement of the racemose type with antihistamines. *Dement Neuropsychol.* 2015;9(1):85-90.

26. Gonzales I, Miranda JJ, Rodriguez S, Vargas V, Cjuno A, Smeeth L, Gonzalez AE, Tsang VC, Gilman RH, Garcia HH; Cysticercosis Working Group in Peru. Seizures, cysticercosis and rural-to-urban migration: the PERU MIGRANT study. *Trop Med Int Health*. 2015;20(4):546-52.
27. Carpio A, Romo ML. The relationship between neurocysticercosis and epilepsy: an endless debate. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72(5):383-90.
28. Bruno E, Bartoloni A, Zammarchi L, Strohmeyer M, Bartalesi F, Bustos JA, Santivañez S, García HH, Nicoletti A; COHEMI Project Study Group. Epilepsy and neurocysticercosis in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(10):e2480.
29. Nash TE, Mahanty S, Loeb JA, Theodore WH, Friedman A, Sander JW, Singh G, Cavalheiro E, Del Brutto OH, Takayanagui OM, Fleury A, Verastegui M, Preux PM, Montano S, Pretell EJ, White AC Jr, Gonzales AE, Gilman RH, Garcia HH. Neurocysticercosis: a natural human model of epileptogenesis. *Epilepsia*. 2015;56(2):177-83.
30. Leon A, Saito EK, Mehta B, McMurtray AM. Calcified parenchymal central nervous system cysticercosis and clinical outcomes in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;43:77-80.

31. Nash TE, Pretell EJ, Lescano AG, Bustos JA, Gilman RH, Gonzalez AE, Garcia HH; Cysticercosis Working Group in Peru. Perilesional brain oedema and seizure activity in patients with calcified neurocysticercosis: a prospective cohort and nested case-control study. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1099-105.
32. Nash TE, Del Brutto OH, Butman JA, Corona T, Delgado-Escueta A, Duron RM, Evans CA, Gilman RH, Gonzalez AE, Loeb JA, Medina MT, Pietsch-Escueta S, Pretell EJ, Takayanagui OM, Theodore W, Tsang VC, Garcia HH. Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis. *Neurology.* 2004;62(11):1934-8.
33. Carpio A, Romo ML. State of the art in neurocysticercosis: Imaging and epidemiology. *Asian Pac J Trop Med.* 2016;9(8):821-2.
34. Gripper LB, Welburn SC. Neurocysticercosis infection and disease-A review. *Acta Trop.* 2017;166:218-24.
35. Zhao J-L, Lerner A, Shu Z, Gao X-J, Zee C-S. Imaging spectrum of neurocysticercosis. *Radiol Infect Dis.* 2015;1(2):9.
36. Thomas B, Somasundaram S, Thamburaj K, Kesavadas C, Gupta AK, Bodhey NK, Kapilamoorthy TR. Clinical applications of susceptibility weighted MR imaging of the brain - a pictorial review. *Neuroradiology.* 2008;50(2):105-16.

37. Liang L, Korogi Y, Sugahara T, Shigematsu Y, Okuda T, Ikushima I, Takahashi M. Detection of intracranial hemorrhage with susceptibility-weighted MR sequences. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20(8):1527-34.
38. Atlas SW, Grossman RI, Hackney DB, Gomori JM, Campagna N, Goldberg HI, Bilaniuk LT, Zimmerman RA. Calcified intracranial lesions: detection with gradient-echo-acquisition rapid MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150(6):1383-9.
39. Ozdoba C, Remonda L, Heid O, Lövblad KO, Schroth G. High-resolution echo-planar imaging of the brain: is it suitable for routine clinical imaging? *Neuroradiology*. 1997;39(12):833-40.
40. Akter M, Hirai T, Hiai Y, Kitajima M, Komi M, Murakami R, Fukuoka H, Sasao A, Toya R, Haacke EM, Takahashi M, Hirano T, Kai Y, Morioka M, Hamasaki K, Kuratsu J, Yamashita Y. Detection of hemorrhagic hypointense foci in the brain on susceptibility-weighted imaging clinical and phantom studies. *Acad Radiol*. 2007;14(9):1011-9.
41. Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng YC. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(1):19-30.
42. Haacke EM, DelProposto ZS, Chaturvedi S, Sehgal V, Tenzer M, Neelavalli J, Kido D. Imaging cerebral amyloid angiopathy with susceptibility-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(2):316-7.

43. Haacke EM, Xu YB, Cheng YCN, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med*. 2004;52(3):612-8.
44. Barbosa JHO, Santos AC, Salmon CEG. Imagem ponderada em suscetibilidade magnética: diferenciando calcificação de hemossiderina. *Radiol Bras*. 2015;48(2):93-100.
45. Del Brutto OH, Lama J, Zambrano M, Del Brutto VJ. Neurocysticercosis is a neglected microbleed mimic. a cautionary note for stroke neurologists. *Eur Neurol*. 2014;72(5-6):306-8.
46. Del Brutto OH. Neurocysticercosis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2012;18(6 Infectious Disease):1392-416.
47. Poeschl P, Janzen A, Schuierer G, Winkler J, Bogdahn U, Steinbrecher A. Calcified neurocysticercosis lesions trigger symptomatic inflammation during antiparasitic therapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(3):653-5.
48. Pradhan S, Kathuria MK, Gupta RK. Perilesional gliosis and seizure outcome: a study based on magnetization transfer magnetic resonance imaging in patients with neurocysticercosis. *Ann Neurol*. 2000;48(2):181-7.
49. Gupta RK, Awasthi R, Garg RK, Kumar N, Gupta PK, Singh AK, Sahoo P, Paliwal VK, Prasad KN, Pandey CM, Rathore RK. T1-weighted dynamic contrast-enhanced MR evaluation of different stages of neurocysticercosis and its relationship with serum MMP-9 expression. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(5):997-1003.

50. El-Serougy LG, El-Rakhawy MM, Ashamallah GA, Mustafa WF. Reliability of magnetic susceptibility weighted imaging in detection of cerebral microbleeds in stroke patients. *Egyptian J Radiol Nuclear Med.* 2017;48(1):225-9.
51. Kaaouana T, Bertrand A, Ouamer F, Law-Ye B, Pyatigorskaya N, Bouyahia A, Thiery N, Dufouil C, Delmaire C, Dormont D, de Rochefort L, Chupin M. Improved cerebral microbleeds detection using their magnetic signature on T2*-phase-contrast: a comparison study in a clinical setting. *Neuroimage Clin.* 2017;15:274-83.
52. Ciraci S, Gumus K, Doganay S, Dundar MS3, Kaya Ozcora GD4, Gorkem SB, Per H, Coskun A. Diagnosis of intracranial calcification and hemorrhage in pediatric patients: comparison of quantitative susceptibility mapping and phase images of susceptibility-weighted imaging. *Diagn Interv Imaging.* 2017;98(10):707-714.
53. Azad R, Mittal P, Malhotra A, Gangrade S. Detection and Differentiation of Focal Intracranial Calcifications and Chronic Microbleeds Using MRI. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(5):Tc19-tc23.
54. Zulfiqar M, Dumrongpisutikul N, Intrapiromkul J, Yousem DM. Detection of intratumoral calcification in oligodendrogliomas by susceptibility-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33(5):858-64.
55. Haacke EM, Ye Y. The role of susceptibility weighted imaging in functional MRI. *Neuroimage.* 2012;62(2):923-9.

56. Santos GT, Leite CC, Machado LR, McKinney AM, Lucato LT. Reduced diffusion in neurocysticercosis: circumstances of appearance and possible natural history implications. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(2):310-6.
57. Mont'Alverne Filho FE, Machado Ldos R, Lucato LT, Leite CC. The role of 3D volumetric MR sequences in diagnosing intraventricular. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(1):74-8.
58. Abraham R, Livramento JA, Leite Cda C, Pardini AX, Vaz AJ, Machado Ldos R. Neurocysticercosis: relationship between Taenia antigen levels in CSF and MRI. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(1):7-11.
59. Lucato LT, Guedes MS, Sato JR, Bacheschi LA, Machado LR, Leite CC. The role of conventional MR imaging sequences in the evaluation of neurocysticercosis: impact on characterization of the scolex and lesion burden. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(8):1501-4.
60. Grazziotin AL, Fontalvo MC, Santos MB, Monego F, Grazziotin AL, Kolinski VH, Bordignon RH, Biondo AW, Antoniuk A. Epidemiologic pattern of patients with neurocysticercosis diagnosed by computed tomography in Curitiba, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(2):269-72.
61. Agapejev S. Clinical and epidemiological aspects of neurocysticercosis in Brazil: a critical approach. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):822-8.
62. Carpio A, Escobar A, Hauser WA. Cysticercosis and epilepsy: a critical review. *Epilepsia*. 1998;39(10):1025-40.

-
63. García HH, Evans CA, Nash TE, Takayanagui OM, White AC Jr, Botero D, Rajshekhar V, Tsang VC, Schantz PM, Allan JC, Flisser A, Correa D, Sarti E, Friedland JS, Martinez SM, Gonzalez AE, Gilman RH, Del Brutto OH. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(4):747-56.
  64. Oliveira MFd, Silva EBe, Oliveira JRMd. Prevalence of brain calcifications in a Brazilian cohort: A retrospective study in radiology services. *Dement Neuropsychol.* 2013;7:210-5.
  65. Pan American Health Organization WHO. *Zoonoses and communicable diseases common to man and animals*. In: Organization PAH, Organization WHO (Eds). 2003:166-75.
  66. Santo AH. Cysticercosis-related mortality in the State of São Paulo, Brazil, 1985-2004: a study using multiple causes of death. *Cad Saúde Pública.* 2007;23:2917-27.
  67. Fogang YF, Savadogo AA, Camara M, Toffa DH, Basse A, Sow AD, Ndiaye MM. Managing neurocysticercosis: challenges and solutions. *Int J Gen Med.* 2015;8:333-44.
  68. Rao KS, Adhikari S, Gauchan E, Sathian B, B K G, Basnet S, Tiwari PK, Bahadur N, Mishra R. Time trend of neurocysticercosis in children with seizures in a tertiary hospital of western Nepal. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(5):e0005605.

-
69. Wallin MT, Kurtzke JF. Neurocysticercosis in the United States: review of an important emerging infection. *Neurology*. 2004;63(9):1559-64.
  70. Fabiani S, Bruschi F. Neurocysticercosis in Europe: Still a public health concern not only for imported cases. *Acta Trop*. 2013;128(1):18-26.
  71. Ong S, Talan DA, Moran GJ, Mower W, Newdow M, Tsang VC, Pinner RW; EMERGENCY ID NET Study Group. Neurocysticercosis in radiographically imaged seizure patients in U.S. emergency departments. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(6):608-13.
  72. Lino-Junior ReS, Faleiros AC, Vinaud MC, Oliveira FA, Guimarães JV, Reis MA, Teixeira VP. Anatomopathological aspects of neurocysticercosis in autopsied patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65(1):87-91.
  73. Garcia HH, Gonzalez AE, Gilman RH. Diagnosis, treatment and control of *Taenia solium* cysticercosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16(5):411-9.
  74. Garcia HH, Gonzalez AE, Evans CA, Gilman RH. *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet*. 2003;362(9383):547-56.
  75. Guimarães DD, Amaral GF, Maia GBdS, Lemos MLF, Ito M, Custodio S. Suinocultura: estrutura da cadeia produtiva, panorama do setor no Brasil e no mundo e o apoio do BNDES. In: BNDS (Ed.). *Pig farming: productive chain structure, panorama of the sector in Brazil and in the world and BNDES' support*. Vol 45. Biblioteca digital BNDS, Brazil: Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social; 2017:132-36.

-
76. Neves MFLJ, Jose Carlos de, Sá NC, Pinto MJA, et al. *Mapeamento da suinocultura brasileira ABCS*. Vol 1. Brasília: SEBRAE; 2016.
  77. Suínos CCdIdAe. *Indicadores gerais produtores e exportadores de carne suína no Brasil 2016*. 2017. Disponível em: <<https://www.embrapa.br/suinos-e-aves/cias/estatisticas/suinos/brasil>>. Acesso em 27 mar 2017.
  78. Regulamento do Serviço de Defesa Sanitária Animal. In *instrução Normativa N 50*. Vol 21000.006555/2013-682013.
  79. Esquicha JA, Falcón N, Oshiro S. Clinical and epidemiological features of patients with neurocysticercosis in a general hospital in Lima. *Rev Méd Herediana*. 2012;23(1):4-10.
  80. Coral-Almeida M, Gabriel S, Abatih EN, Praet N, Benitez W, Dorny P. *Taenia solium* human cysticercosis: a systematic review of sero-epidemiological data from endemic zones around the world. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(7):e0003919.
  81. Fleury A, Sciutto E, Larralde C. Neurocysticercosis is still prevalent in Mexico. *Salud Publica Mex*. 2012;54(6):632-6.
  82. Garcia HH, Gonzalez AE, Gilman RH, Peru CWGi. Diagnosis, treatment and control of *Taenia solium* cysticercosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16(5):411-9.

-
83. García HH, Gonzalez AE, Evans CA, Gilman RH, Peru CWGi. *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet*. 2003;362(9383):547-56.
  84. Agapejev S, Da Silva MD, Ueda AK. Severe forms of neurocysticercosis: treatment with albendazole. *Arq Neuropsiquiatr*. 1996;54(1):82-93.
  85. Garcia HH, Del Brutto OH. Imaging findings in neurocysticercosis. *Acta Trop*. 2003;87(1):71-8.
  86. Amaral L, Maschietto M, Maschietto R, Cury R, Ferreira NF, Mendonça R, Lima SS. Unusual manifestations of neurocysticercosis in MR imaging: analysis of 172 cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3A):533-41.
  87. Castillo M. Imaging of neurocysticercosis. *Semin Roentgenol*. 2004;39(4):465-73.
  88. Carpio A, Fleury A, Romo ML, Abraham R, Fandiño J, Durán JC, Cárdenas G, Moncayo J, Leite Rodrigues C, San-Juan D, Serrano-Dueñas M, Takayanagui O, Sander JW. New diagnostic criteria for neurocysticercosis: Reliability and validity. *Ann Neurol*. 2016;80(3):434-42.
  89. Sander HW, Castro C. Images in clinical medicine. Neurocysticercosis. *N Engl J Med*. 2004;350(3):266.
  90. Zee CS, Go JL, Kim PE, DiGiorgio CM. Imaging of neurocysticercosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2000;10(2):391-407.

-
91. Silbert PL, Gubbay SS, Khangure M. Distinctive MRI findings in a case of neurocysticercosis. *Med J Aust.* 1993;159(3):185-6.
  92. Sheth TN, Pillon L, Keystone J, Kucharczyk W. Persistent MR contrast enhancement of calcified neurocysticercosis lesions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(1):79-82.
  93. Kimura-Hayama ET, Higuera JA, Corona-Cedillo R, Chávez-Macías L, Perochena A, Quiroz-Rojas LY, Rodríguez-Carbajal J, Criales JL. Neurocysticercosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2010;30(6):1705-19.
  94. Chawla S, Gupta RK, Kumar R, Garg M, Pradhan S, Pal L, Husain N, Gupta A, Rathore RK. Demonstration of scolex in calcified cysticercus lesion using gradient echo with or without corrected phase imaging and its clinical implications. *Clin Radiol.* 2002;57(9):826-34.
  95. Saini AG, Vyas S, Singhi P. Racemose neurocysticercosis. *J Infect Public Health.* 2017;10(6):884-5.
  96. Mittal P, Mittal G. Intraventricular and subarachnoid racemose cysticercosis. *Trop Parasitol.* 2011;1(2):111-2.
  97. Garcia HH, Rodriguez S, Gilman RH, Gonzalez AE, Tsang VC, Peru CWGi. Neurocysticercosis: is serology useful in the absence of brain imaging? *Trop Med Int Health.* 2012;17(8):1014-8.

98. Garcia HH, Evans CA, Nash TE, Takayanagui OM, White AC Jr, Botero D, Rajshekhar V, Tsang VC, Schantz PM, Allan JC, Flisser A, Correa D, Sarti E, Friedland JS, Martinez SM, Gonzalez AE, Gilman RH, Del Brutto OH. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(4):747-56.
99. Verma A, Awasthi R, Prasad KN, Soni N, Singh K, Paliwal VK, Lal H, Pandey CM, Gupta RK. Improved detection of parenchymal cysticercal lesions in neurocysticercosis with T2*-weighted angiography magnetic resonance imaging. *Acad Radiol.* 2012;19(8):958-64.
100. Grech R, Grech S, Mizzi A. Intracranial Calcifications:A Pictorial Review. *Neuroradiol J.* 2012;25(4):427-51.
101. Kiroglu Y, Calli C, Karabulut N, Oncel C. Intracranial calcifications on CT. *Diagn Interv Radiol.* 2010;16(4):263-9.
102. Gupta RK, Kumar R, Chawla S, Pradhan S. Demonstration of scolex within calcified cysticercus cyst: its possible role in the pathogenesis of perilesional edema. *Epilepsia.* 2002;43(12):1502-8.
103. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2277-84.
104. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, Lubin JH, Preston DL, Preston RJ, Puskin JS, Ron E, Sachs RK, Samet JM, Setlow RB, Zaider M. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(24):13761-6.

-
105. Strauss KJ, Kaste SC. The ALARA (as low as reasonably achievable) concept in pediatric interventional and fluoroscopic imaging: striving to keep radiation doses as low as possible during fluoroscopy of pediatric patients--a white paper executive summary. *Pediatr Radiol*. 2006;36(Suppl 2):110-2.
106. Veiga LH, Lubin JH, Anderson H, de Vathaire F, Tucker M, Bhatti P, Schneider A, Johansson R, Inskip P, Kleinerman R, Shore R, Pottern L, Holmberg E, Hawkins MM, Adams MJ, Sadetzki S, Lundell M, Sakata R, Damber L, Neta G, Ron E. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. *Radiat Res*. 2012;178(4):365-76.
107. Soman S, Bregni JA, Bilgic B, Nemec U, Fan A, Liu Z, Barry RL, Du J, Main K, Yesavage J, Adamson MM, Moseley M, Wang Y. Susceptibility-Based Neuroimaging: Standard Methods, Clinical Applications, and Future Directions. *Curr Radiol Rep*. 2017;5(3) pii: 11.
108. Soman S, Holdsworth SJ, Barnes PD, Rosenberg J, Andre JB, Bammer R, Yeom KW. Improved T2* imaging without increase in scan time: SWI processing of 2D gradient echo. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(11):2092-7.
109. Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Haacke EM. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(2):232-252.

-
110. Luo J, Jagadeesan BD, Cross AH, Yablonskiy DA. Gradient echo plural contrast imaging--signal model and derived contrasts: T2*, T1, phase, SWI, T1f, FST2*and T2*-SWI. *Neuroimage*. 2012;60(2):1073-82.
111. Hodel J, Rodallec M, Gerber S, Blanc R, Maraval A, Caron S, Tyvaert L, Zuber M, Zins M. Susceptibility weighted magnetic resonance sequences "SWAN, SWI and VenoBOLD": technical aspects and clinical applications. *J Neuroradiol*. 2012;39(2):71-86.
112. Liu S, Buch S, Chen Y, Choi HS, Dai Y, Habib C, Hu J, Jung JY, Luo Y, Utriainen D, Wang M, Wu D, Xia S, Haacke EM. Susceptibility-weighted imaging: current status and future directions. *NMR Biomed*. 2017;30(4) . doi: 10.1002/nbm.3552. Epub 2016 May 18.
113. Tong KA, Ashwal S, Obenaus A, Nickerson JP, Kido D, Haacke EM. Susceptibility-weighted MR imaging: a review of clinical applications in children. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(1):9-17.
114. Ong BC, Stuckey SL. Susceptibility weighted imaging: a pictorial review. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2010;54(5):435-49.
115. Shams S, Martola J, Cavallin L, Granberg T, Shams M, Aspelin P, Wahlund LO, Kristoffersen-Wiberg M. SWI or T2*: which MRI sequence to use in the detection of cerebral microbleeds? The Karolinska Imaging Dementia Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(6):1089-95.

-
116. Guo LF, Wang G, Zhu XY, Liu C, Cui L. Comparison of ESWAN, SWI-SPGR, and 2D T2*-weighted GRE sequence for depicting cerebral microbleeds. *Clin Neuroradiol*. 2013;23(2):121-7.
117. Hingwala D, Kesavadas C, Thomas B, Kapilamoorthy TR. Clinical utility of susceptibility-weighted imaging in vascular diseases of the brain. *Neurol India*. 2010;58(4):602-7.
118. Wagner MW, Poretti A, Wang T, Crawford TO, Huisman TA, Bosemani T. Susceptibility-weighted imaging for calcification in Cockayne syndrome. *J Pediatr*. 2014;165(2):416-416.e411.
119. Chen W, Zhu W, Kovanlikaya I, Kovanlikaya A, Liu T, Wang S, Salustri C, Wang Y. Intracranial calcifications and hemorrhages: characterization with quantitative susceptibility mapping. *Radiology*. 2014;270(2):496-505.
120. Gupta RK, Rao SB, Jain R, Pal L, Kumar R, Venkatesh SK, Rathore RK. Differentiation of calcification from chronic hemorrhage with corrected gradient echo phase imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2001;25(5):698-704.
121. Li CQ, Imbesi SG, Lee RR, Haacke EM, Chen JY. Potential Pitfalls When Differentiating Hemorrhage and Calcium on Susceptibility-Weighted Images. *Neurographics*. 2016;6(3):123-6.
122. Wu Z, Mittal S, Kish K, Yu Y, Hu J, Haacke EM. Identification of calcification with MRI using susceptibility-weighted imaging: a case study. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29(1):177-82.

123. Zhu WZ, Qi JP, Zhan CJ, Shu HG, Zhang L, Wang CY, Xia LM, Hu JW, Feng DY. Magnetic resonance susceptibility weighted imaging in detecting intracranial calcification and hemorrhage. *Chin Med J (Engl)*. 2008;121(20):2021-5.
124. Roy B, Verma S, Awasthi R, Rathore RK, Venkatesan R, Yoganathan SA, Das JK, Prasad KN, Gupta RK. Correlation of phase values with CT Hounsfield and R2* values in calcified neurocysticercosis. *J Magn Reson Imaging*. 2011;34(5):1060-4.
125. Neyaz Z, Patwari SS, Paliwal VK. Role of FIESTA and SWAN sequences in diagnosis of intraventricular neurocysticercosis. *Neurol India*. 2012;60(6):646-7.
126. Gasparetto EL, Alves-Leon S, Domingues FS, Frossard JT, Lopes SP, Souza JM. Neurocysticercosis, familial cerebral cavernomas and intracranial calcifications: differential diagnosis for adequate management. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016;74(6):495-500.
127. de Souza JM, Domingues RC, Cruz LC, Jr., Domingues FS, lasbeck T, Gasparetto EL. Susceptibility-weighted imaging for the evaluation of patients with familial cerebral cavernous malformations: a comparison with t2-weighted fast spin-echo and gradient-echo sequences. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(1):154-8.

-
128. Kakeda S, Korogi Y, Yoneda T, Nishimura J, Sato T, Hiai Y, Ohnari N, Okada K, Hayashi H, Matsusue E, Uozumi T, Tsuji S. A novel tract imaging technique of the brainstem using phase difference enhanced imaging: normal anatomy and initial experience in multiple system atrophy. *Eur Radiol*. 2011;21(10):2202-10.
129. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics*. 2009;29(5):1433-49.
130. Docampo J, Gonzalez N, Bravo F, Sarroca D, Morales C, Bruno C. Susceptibility-weighted angiography of intracranial blood products and calcifications compared to gradient echo sequence. *Neuroradiol J*. 2013;26(5):493-500.
131. Boeckh-Behrens T, Lutz J, Lummel N, Burke M, Wesemann T, Schöpf V, Brückmann H, Linn J. Susceptibility-weighted angiography (SWAN) of cerebral veins and arteries compared to TOF-MRA. *Eur J Radiol*. 2012;81(6):1238-45.
132. van Gelderen P, Duyn JH, Ramsey NF, Liu G, Moonen CT. The PRESTO technique for fMRI. *Neuroimage*. 2012;62(2):676-81.
133. Golay X, Pruessmann KP, Weiger M, Crelier GR, Folkers PJ, Kollias SS, Boesiger P. PRESTO-SENSE: an ultrafast whole-brain fMRI technique. *Magn Reson Med*. 2000;43(6):779-86.

-
134. Ning N, Zhang L, Gao J, Zhang Y, Ren Z, Niu G, Dai Y, Wu EX, Guo Y, Yang J. Assessment of iron deposition and white matter maturation in infant brains by using enhanced T2 star weighted angiography (ESWAN): R2* versus phase values. *PLoS One*. 2014;9(2):e89888.
135. Yamada N, Imakita S, Sakuma T, Takamiya M. Intracranial calcification on gradient-echo phase image: depiction of diamagnetic susceptibility. *Radiology*. 1996;198(1):171-8.
136. Broderick LS, Shemesh J, Wilensky RL, Eckert GJ, Zhou X, Torres WE, Balk MA, Rogers WJ, Conces DJ Jr, Kopecky KK. Measurement of coronary artery calcium with dual-slice helical CT compared with coronary angiography: evaluation of CT scoring methods, interobserver variations, and reproducibility. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167(2):439-44.
137. Kucharczyk W, Henkelman RM. Visibility of calcium on MR and CT: can MR show calcium that CT cannot? *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994;15(6):1145-8.
138. Eriksson S. *A study of susceptibility-weighted MRI including a comparison of two different implementations* [Master]. Lund Sweden: Department of Medical Radiation Physics, Clinical Sciences, Lund University; 2011.
139. Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J Digit Imaging*. 2004;17(3):205-16.

-
140. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
141. Fleiss JL, Levin B, Paik MC. *The measurement of interrater agreement. In Statistical methods for rates and proportions*. 2 ed. New York, NY: John Wiley & Sons; 1981.
142. do Amaral LL, Ferreira RM, da Rocha AJ, Ferreira NP. Neurocysticercosis: evaluation with advanced magnetic resonance techniques and atypical forms. *Top Magn Reson Imaging*. 2005;16(2):127-44.
143. Nash TE, Garcia HH. Diagnosis and treatment of neurocysticercosis. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(10):584-94.
144. Fernandes de Oliveira M, Barros e Silva E, Mendes de Oliveira JR. Prevalence of brain calcification in a Brazilian cohort. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(2):210-5.
145. Chaudhry US, De Bruin DE, Policeni BA. Susceptibility-weighted MR imaging: a better technique in the detection of capillary telangiectasia compared with T2* gradient-echo. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(12):2302-5.
146. Vernooij MW, Ikram MA, Wielopolski PA, Krestin GP, Breteler MM, van der Lugt A. Cerebral microbleeds: accelerated 3D T2*-weighted GRE MR imaging versus conventional 2D T2*-weighted GRE MR imaging for detection. *Radiology*. 2008;248(1):272-7.

147. Kidambi A, Biglands JD, Higgins DM, Ripley DP, Zaman A, Broadbent DA, McDiarmid AK, Swoboda PP, Al Musa T, Erhayiem B, Greenwood JP, Plein S. Susceptibility-weighted cardiovascular magnetic resonance in comparison to T2 and T2 star imaging for detection of intramyocardial hemorrhage following acute myocardial infarction at 3 Tesla. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:86.
148. Goldfarb JW, Hasan U, Zhao W, Han J. Magnetic resonance susceptibility weighted phase imaging for the assessment of reperfusion intramyocardial hemorrhage. *Magn Reson Med*. 2014;71(3):1210-20.
149. Carpio A, Fleury A, Hauser WA. Neurocysticercosis: Five new things. *Neurol Clin Pract*. 2013;3(2):118-25.
150. Baheza RA, Welch EB, Gochberg DF, Sanders M, Harvey S, Gore JC, Yankeelov TE. Detection of microcalcifications by characteristic magnetic susceptibility effects using MR phase image cross-correlation analysis. *Med Phys*. 2015;42(3):1436-52.
151. Mori K, Ishikura R, Fujita S, Tomogane Y, Arita N. The application of susceptibility-weighted magnetic resonance imaging (SWI) to diagnosis and treatment of meningiomas. *Neuro-Oncology*. 2009;11(6):933.
152. Hochegger B, Alves GR, Chaves M, Moreira AL, Kist R, Watte G, Moreira JS, Irion KL, Marchiori E. Interobserver agreement between radiologists and radiology residents and emergency physicians in the detection of PE using CTPA. *Clin Imaging*. 2014;38(4):445-7.

153. Eskreis-Winkler S, Zhang Y, Zhang J, Liu Z, Dimov A, Gupta A, Wang Y. The clinical utility of QSM: disease diagnosis, medical management, and surgical planning. *NMR Biomed.* 2017;30(4) doi: 10.1002/nbm.3668. Epub 2016 Dec 1.
154. Haacke EM, Liu S, Buch S, Zheng W, Wu D, Ye Y. Quantitative susceptibility mapping: current status and future directions. *Magn Reson Imaging.* 2015;33(1):1-25.
155. Liu C, Li W, Tong KA, Yeom KW, Kuzminski S. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain. *J Magn Reson Imaging.* 2015;42(1):23-41.
156. Schweser F, Deistung A, Reichenbach JR. Foundations of MRI phase imaging and processing for Quantitative Susceptibility Mapping (QSM). *Z Med Phys.* 2016;26(1):6-34.