



**Universidade
Federal
de Pernambuco**

Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação – PROPESQ
Centro de Ciências da Saúde

José Ronaldo Lessa Angelo Júnior

**FUNDAMENTAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DAS
ALTERAÇÕES DE IMAGEM POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA DAS LESÕES NO SISTEMA NERVOSO
CENTRAL DE PACIENTES COM SÍNDROME DE
IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA E
NEUROTOXOPLASMOSE**

**RECIFE
2006**



**Universidade
Federal
de Pernambuco**

Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação – PROPESQ
Centro de Ciências da Saúde

José Ronaldo Lessa Angelo Júnior

**FUNDAMENTAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DAS
ALTERAÇÕES DE IMAGEM POR RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA DAS LESÕES NO SISTEMA NERVOSO
CENTRAL DE PACIENTES COM SÍNDROME DE
IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA E
NEUROTOXOPLASMOSE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia do Departamento de Patologia – CCS/UFPE como requisito para obtenção do grau de Mestre em Patologia.

Área de concentração: Patologia Geral

ORIENTADOR: Prof. Dr. Roberto Jose Vieira de Mello
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Demócrito de Barros Miranda
Filho

RECIFE
2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lins

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Celso Pinto de Melo

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof. Dr. José Tadeu Pinheiro

DIRETOR SUPERINTENDENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS

Prof^a. Dr^a. Heloísa Mendonça

COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello

VICE-COORDENADOR DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

Prof^a. Dr^a. Sílvia Regina Arruda de Moraes

José Ronaldo Lessa Angelo Júnior

**FUNDAMENTAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DAS ALTERAÇÕES
DE IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DAS LESÕES
NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE PACIENTES COM
SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA E
NEUROTOXOPLASMOSE**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Roberto Jose Vieira de Mello

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Demócrito Miranda

Dissertação defendida em: ____/ ____/ 2006

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr.

Presidente

Prof. Dr.

Membro

Prof. Dr.

Membro

“Não convém a gente levantar escândalo de começo: só aos poucos é que o escuro é claro”.

**Guimarães Rosa
Grande Sertão: veredas**

DEDICATÓRIA

A Deus, pois absolutamente tudo, somente ocorre em minha vida com o Seu consentimento. E Ele permitiu que eu cumprisse mais essa etapa.

A minha amada e amiga, Maria Teresa, e a meus amados filhos e amigos, Rafael e Guilherme; instrumentos de Deus na minha vida, que me dão ânimo, calor, coragem, segurança, amizade e amor.

A meus pais, Ronaldo e Lourdes, pelas primeiras oportunidades, e por todo amor que sempre demonstram. Amo vocês.

AGRADECIMENTOS

À minha família, pela certeza da presença ao meu lado em todos os momentos.

Ao amigo, orientador e Professor Roberto José Vieira de Mello, pela sua disponibilidade, sensibilidade e incentivo; fundamental para a realização desse sonho.

Ao amigo, co-orientador Demócrito Miranda, pela sua paciência e lucidez.

Ao amigo Vicente Vaz pelo apoio, auxílio e presteza que sempre demonstrou no Departamento de doenças infecciosas e parasitárias do Hospital Universitário Osvaldo Cruz - Universidade de Pernambuco.

Aos Drs. Francisco Eustácio Vieira e Fernanda Vieira, que fazem a diretoria do Santa Joana Diagnóstico, pela confiança e colaboração vital na concretização dessa tese.

À empresa Malickrondt – Tyco Healthcare, na pessoa do seu Gerente Nacional, Carlos Peixoto, pela amizade e importante contribuição para realização dessa tese.

À amiga Célia Albuquerque, médica anestesista, pela disponibilidade e bondade, em ajudar na realização dos exames dos pacientes graves.

Ao amigo Luciano Montenegro, pelo incentivo e capacidade de interromper os momentos de ansiedade e tensão.

Ao Professor José Romualdo Filho pela sua gentileza em disponibilizar o serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Osvaldo Cruz – UPE.

Aos amigos de longa data, Valter Conceição Filho e Horteci Brandão (in memoriam), da livraria Nota 10, pela amizade e contribuição na realização dessa dissertação.

Ao Professor Marcelo Valença pela disponibilidade e importante contribuição na revisão desse trabalho.

Ao Professor Eulálio Cabral Filho, pela boa vontade e paciência. Colaboração imprescindível na análise estatística dos dados.

À Sra. Sonia Carvalho, pela disponibilidade e apoio burocrático fundamental durante todo o período do mestrado.

À Sra. Teresa Poças pela inestimável colaboração de formatação, impressão e encadernação dessa dissertação.

Aos companheiros Rita Lucena, George Maciel e Marcelo Ribeiro, pelo incentivo e amizade.

Aos colegas do Santa Joana diagnóstico que de alguma maneira contribuíram para realização desse trabalho.

A todos os médicos, médicos residentes e sexto anistas do Departamento de doenças infecciosas e parasitárias do HUOC da UPE.

SUMÁRIO

EPÍGRAFE	04
DEDICATÓRIA	05
AGRADECIMENTOS	06
SUMÁRIO	08
LISTA DE FIGURAS	09
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	12
RESUMO	13
ABSTRACT	15
 1 INTRODUÇÃO	 17
 2 REVISÃO DA LITERATURA	 20
2.1 Ressonância magnética	20
2.1.1 Fundamentos da RM	20
2.1.2 Técnicas avançadas	21
2.1.2.1 Técnica de difusão	21
2.1.2.2 Técnica de perfusão	22
2.1.2.3 Espectroscopia de prótons por ressonância magnética	23
2.2 Toxoplasmose	28
2.3 Neurotoxoplasmose	33
 3 OBJETIVOS	 40
3.1 Geral	40
3.2 Específicos	40
 4 MATERIAIS E MÉTODOS	 41
4.1 Material	41
4.2 Critérios de inclusão	41
4.3 Considerações éticas	41
4.4 Padronização das técnicas	42
4.4.1 Exames de RM	42
4.4.2 Análises do exame de RM	42
4.5 Material anátomo-patológico	43
4.6 Tratamento estatístico	43
 5 RESULTADOS	 44
 6 DISCUSSÃO	 60
 7 CONCLUSÃO	 67
 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	 68
 9 APÊNDICES	 80
APÊNDICE A – OFÍCIO Nº 207/2005 CEP/CCS/UFPE	81
APÊNDICE B – CARTA DE ANUÊNCIA	82
APÊNDICE C – PROTOCOLO DE PESQUISA	83
APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	84
APÊNDICE E – FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS	86

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Espectroscopia de protons por ressonância magnética	26
Figura 2. Taquizoíto de <i>T. gondii</i> . Eletromicrografia de transmissão. (Turner, Scaravilli, 2002)	29
Figura 3. Cisto parasitário contendo bradizoítos. Eletromicrografia de varredura. Fonte: site < www.id.med.ubc.ca/ >. Acesso em 08.06.2006	30
Figura 4. Ciclo biológico do <i>T. gondii</i> . Fonte: site < www.biosci.ohio-state.edu/~parasite/lifecycle >. Acesso em 07.06.06.....	32
Figura 5A e B. Multiplicidade de lesões. Imagens axiais A) “FLAIR” T2 e B) T1 pós-contraste	43
Figura 6. Distribuição da frequência do número de lesões por paciente, diagnosticadas por ressonância magnética – Hospital Osvaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife – PE – Outubro de 2005 – Janeiro de 2006	46
Figura 7A e B. Tipo de realce periférico após o contraste venoso.	48
Figura 8A, B e C. Sinal do alvo excêntrico (sinal da península). A, B e C) Imagens T1 pós-contraste venoso (Gadolínio)	49
Figura 9. Hipersinal em T1 antes do contraste venoso	50
Figura 10A e B. Espectroscopia de protons por RM em lesões toxoplasmóticas com redução do pico do NAA e presença de lipídios e lactato. A) Pico normal da Co e B) Aumento da Co	51
Figura 11A, B, C e D. Zona Periférica (Edema). A) Imagem de RM ponderada em T2; B) Imagem de RM ponderada em T2 “FLAIR”	52
Figura 12. Aspecto macroscópico da lesão	53
Figura 13A, B, C e D. Zona Central (necrose). A) Imagem de RM ponderada em T1 após o contraste Venoso; B) Corte macroscópico; C) Estereofotografia em corte histológico, tricrômico de Masson e D) Corte histológico em área de necrose coagulativa do parênquima e vaso sanguíneo, (HE 25x)	54
Figura 14A, B, C e D. Focos de hemorragia (setas) no halo hiperêmico (Zona Intermediária). A) Imagem T1 com área hiperintensa; B) Imagem T2* com área hipointensa; C) Corte macroscópico frontal direito e D) Corte histológico em área de hemorragia (HE 25x)	55
Figura 15A, B, C e D. Zona Intermediária (inflamação): A) Imagem de RM B) Macroscopia C) Estereofotografia de corte histológico, tricrômico de Masson e D) Corte histológico em áreas de hiperemia (HE 25x) e infiltrado histiocitário lipofágico (HE 400x)	56

Figura 16. Pseudocisto parasitário (seta) em zona intermediária (HE 100x) 56

Figura 17A, B, C e D. Zona Periférica (Edema). A) Imagem de RM ponderada em T2; B) Imagem de RM ponderada em T2 “FLAIR”; C) Corte macroscópico com lesão em núcleo lenticular direito; D) Corte histológico em área de espongiose (HE 25x) 57

Figura 18A e B. Sinal do alvo excêntrico (sinal da península). A) Imagem T1 pós-contraste; B) Corte macroscópico com lesão em núcleo lenticular direito 58

Figura 19A, B e C. Componentes da lesão toxoplasmótica: P = zona periférica (edema); I = zona intermediária (inflamação); C = zona central (necrose); Pn = Península (inflamação). A) imagem de RM coronal T1 pós-contraste; B) corte macroscópico frontal direito e C) estereofotografia em corte histológico, tricrômico de Masson 59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição da frequência, conforme a faixa etária, de 20 pacientes – Hospital Osvaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife – PE – Outubro de 2005 – Janeiro de 2006	44
Tabela 2 - Distribuição da frequência, conforme os sintomas e sinais neurológicos, de 20 pacientes – Hospital Osvaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife – PE – Outubro de 2005 – Janeiro de 2006	45
Tabela 3 - Distribuição da frequência de lesões, conforme localização em relação ao tentório, de 20 pacientes – Hospital Osvaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife – PE – Outubro de 2005 – Janeiro de 2006	46
Tabela 4 - Distribuição da frequência de lesões diagnosticadas por RM, conforme localização anatômica de 20 pacientes – Hospital Osvaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife – PE – Outubro de 2005 – Janeiro de 2006	47
Tabela 5 - Distribuição da frequência de lesões, conforme tipo de realce após o contraste administrado por via venosa, em 20 pacientes – Hospital Osvaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife – PE – Outubro de 2005 – Janeiro de 2006	48
Tabela 6 - Distribuição da frequência de lesões, conforme a presença do sinal da península, de 20 pacientes – Hospital Osvaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife – PE – Outubro de 2005 – Janeiro de 2006	49
Tabela 7 - Distribuição da frequência de lesões, conforme as relações dos metabólitos da espectroscopia de prótons por RM, de 11 pacientes – Hospital Osvaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife – PE – Outubro de 2005 – Janeiro de 2006	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADC $\Rightarrow$ Apparent diffusion coefficient (Coeficiente de Difusão Aparente)

CBF $\Rightarrow$ Cerebral blood flow (Fluxo sangüíneo cerebral)

CBV $\Rightarrow$ Cerebral blood volume (Volume sangüíneo cerebral)

CDC $\Rightarrow$ Central for Disease Control (Centro de controle de doenças)

Co $\Rightarrow$ Colina

Cr $\Rightarrow$ Creatina

DWI $\Rightarrow$ Diffusion weighted imaging (Imagens de Difusão)

EPRM $\Rightarrow$ Espectroscopia de Prótons por Ressonância Magnética

Gd $\Rightarrow$ Gadolínio

Glx $\Rightarrow$ Glutamato e Glutamina

HIV $\Rightarrow$ Human Immunodeficiency Virus (vírus da imunodeficiência humana)

IgG $\Rightarrow$ Imunoglobina G

IgM $\Rightarrow$ Imunoglobina M

LCR $\Rightarrow$ líquido cefalorraquiano

Lip/Lac $\Rightarrow$ Lipídios/Lactato

mI $\Rightarrow$ Mio-inositol

MTT $\Rightarrow$ Mean Transit Time (Tempo de trânsito médio)

NAA $\Rightarrow$ N - Acetyl Aspartato

PCR $\Rightarrow$ Polymerase Chain-reaction (Reação de Cadeia de Polimerase)

RM $\Rightarrow$ Ressonância magnética

SIDA $\Rightarrow$ Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

SNC $\Rightarrow$ Sistema Nervoso Central

T2 * $\Rightarrow$ T2 Estrela

TC $\Rightarrow$ Tomografia computadorizada

TE $\Rightarrow$ Tempo de Echo

TR $\Rightarrow$ Tempo de Repetição

RESUMO

Objetivos: O objetivo desse estudo foi fundamentar, do ponto de vista histopatológico, as principais alterações da RM nas lesões dos pacientes com neurotoxoplasmose.

Pacientes e métodos: Vinte pacientes com SIDA e sintomatologia neurológica foram examinados em dois equipamentos de RM com 1,0 e 1,5T. Utilizamos critérios de diagnóstico presuntivo clínico-radiológico-terapêutico. Realizamos imagens em diferentes planos ortogonais, antes e após o contraste venoso. Avaliamos os exames quanto a presença de lesão focal; número e localização; tipo de realce após o contraste venoso, a presença do sinal do alvo excêntrico. Foram selecionados 2 dentre 23 casos de arquivo de necropsias, baseados na sobreposição das representações macro e microscópica das lesões com as imagens de RM mais representativas da doença. O critério diagnóstico histológico foi a presença do pseudocisto parasitário.

Resultados: A análise comparativa das características histopatológicas das lesões da neurotoxoplasmose com as observadas nas imagens de RM, permitiram fundamentar os componentes dessas lesões. A zona central das lesões, hipointensas em T1 na RM e que não impregnavam pelo contraste venoso, correspondia a área de necrose coagulativa. A zona intermediária de sinal variável em T1 e T2 e que impregnava pelo contraste venoso correspondia a reação inflamatória, observando-se também alguns focos de hemorragia. A zona periférica, hipointensa em T1 e hiperintensa em T2, relacionava-se a edema (espongiose). Observamos uma reentrância do halo hiperêmico na área de necrose, correspondendo histologicamente a zona intermediária. Esse detalhe correlacionou-se com o sinal do alvo excêntrico descrito nas imagens de RM e chamado nesse artigo de sinal da península.

Conclusão: A análise descritiva das alterações observadas nas imagens de ressonância magnética, confrontadas com os fundamentos histopatológicos que as justificam, possibilitaram sugerir um padrão lesional mais representativo da lesão da neurotoxoplasmose, permitindo maior acurácia no seu diagnóstico.

Palavras-chave: 1.Toxoplasmose cerebral, 2.Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, 3.Imagem por ressonância magnética, 4. Histologia.

ABSTRACT

Objectives : to fundamentate histologically the most important MRI findings in the neurotoxoplasmosis.

Patients and Methods : twenty patients with AIDS and neurological signs and symptoms underwent MRI scan (1.0 and 1.5T). We utilized the presuntive clinical, radiological and therapeutic diagnostic criteria. We did MR images in different orthogonals plans, before and after the contrast media. The exams were valued in relation to presence of the focal lesion and its number and location. The type of the lesion enhance after the Gadolinium, the presence of the excentric target sign, the hyperintense areas on T1 in the lesions and the spectroscopy patterns of these lesions. We selected 2 among 23 archive histopathological cases a based on similarity of the macro and microscopy representation in relation to MRI findings of the disease. The histopathological diagnostic criteria was the presence of the toxoplasma cysts.

Results : the comparative analyses of the histopathological characteristics of the neurotoxoplasmosis lesions with the MRI findings, allowed to do the fundamentation of the lesions components. On T1-weighted images, the central zone (coagulative necrosis) shown hypointense signal, on T2-weighted images the lesions had variable sign. After the Gadolinium injection, the lesion shown enhance that could be peripheral or diffuse. This area called intermediate zone. Sometimes occurred haemorrhage. The peripheral zone represented edema and shown on T1-weighted images hypointense and on T2-weighted images hyperintense sign. We observed the projection of the hyperemic halo into the necrosis area that corresponded to intermediate zone. This detail represented the excentric target seen on MRI postcontrast, and was called in this work peninsula sign.

Conclusion : The descriptive analyses of the MRI findings to confront with histopathological fundaments, possibiled to sugest a lesional pattern to represent neurotoxoplasmosis lesions, allowing of this way, the better diagnostic accuracy.

Key-words: 1.Toxoplasmosis, Cerebral, 2.Acquired Immunodeficiency Syndrome, 3.Resonance Magnetic Imaging, 4. Histology.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) é causada pelo retrovírus da imunodeficiência humana (HIV), da família Retroviridae e subfamília Lentiviridae, com tropismo pela proteína CD4 encontrada na superfície dos linfócitos T. Este contato do vírus resulta em destruição dessas células e conseqüente perda da imunidade celular. Baixos níveis de linfócitos T CD4 facilitam o aparecimento de infecções oportunistas (MELO, SOUZA, 2004)

Aproximadamente 10% dos pacientes com SIDA têm sintomas neurológicos como manifestação inicial da doença, embora mais tardiamente tais sintomas estejam presentes em 40-50% dos casos. O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) pode ser dividido em três categorias: 1) infecção primária pelo próprio vírus HIV; 2) infecções oportunistas por parasitas, fungos, vírus e bactérias e 3) neoplasias do SNC (RAMSEY, GEREMIA, 1988; PETITO, 1988).

O diagnóstico das doenças que integram essas três categorias não é dos mais simples. Muitas vezes também não alcança um nível de evidência para ser considerado definitivo. Pode ser sugestivo ou presuntivo; condição em que o paciente é submetido a exames complementares e a teste terapêutico, cujos resultados, se positivos, reforçam a hipótese diagnóstica clínica a qual passa a ser considerada diagnóstico definitivo.

O estudo por imagem através de ressonância magnética (RM) é o método de diagnóstico de escolha para a avaliação dos pacientes com SIDA que apresentam sintomatologia neurológica. Apesar de ser uma técnica muito sensível, tem pouca especificidade para permitir o diagnóstico diferencial entre uma série de lesões que acometem esses pacientes. No entanto, acredita-se que para o diagnóstico de neurotoxoplasmose,

existem algumas alterações de imagem por RM que podem ser estabelecidas (MCGUIRE, 2003).

A toxoplasmose, causada pelo endoparasita *Toxoplasma gondii*, é a doença mais frequentemente associada à lesão focal cerebral em pacientes com SIDA. Pode causar cerebrite multifocal, com sintomas e sinais iniciais focais e difusos, quando então passa a ser denominada toxoplasmose cerebral ou neurotoxoplasmose (MELO, ALBUQUERQUE, 2004). O quadro clínico é de cefaléia, confusão mental, alteração do nível de consciência, alteração da personalidade, anormalidades sensitivas, hemicoreia, crises epilépticas focais ou generalizadas, ou outros déficits neurológicos focais (POST et al., 1983). Anatomicamente, a neurotoxoplasmose promove o aparecimento de lesão cerebral, geralmente múltiplas, acometendo a região subcortical e os gânglios da base, embora possam estar presentes em outras regiões do SNC (WHITEMAN et al., 2002; MCGUIRE, 2003).

Dentre os métodos diagnósticos por imagem, pode-se utilizar a Tomografia Computadorizada (TC) e a RM. Essa última, é mais sensível e detecta um maior número de lesões do que a TC. As principais e mais comuns alterações da RM são: hipointensidade de sinal em T1, leve hipointensidade de sinal em T2, com impregnação periférica ou difusa pelo contraste paramagnético administrado por via venosa (ROCHA et al., 2005).

Além das técnicas convencionais de RM empregadas no diagnóstico por imagem, mais recentemente foram disponibilizadas técnicas avançadas de imagem como, as imagens de difusão, de perfusão encefálica e a espectroscopia de prótons por RM (EPRM). Com essa última ferramenta é possível analisar os metabólitos cerebrais normais e anormais (BRANDÃO, DOMINGUES, 2002a). Quando se faz espectroscopia em pacientes com SIDA, com clínica neurológica e o resultado do exame demonstra lesão focal, coloca-se o volume abrangendo toda a lesão, podendo-se observar redução em quase todos os metabólitos e a presença marcante de lipídios e lactato à esquerda do pico do NAA.

O diagnóstico diferencial entre neurotoxoplasmose e as diversas doenças encefálicas do paciente com SIDA não é tarefa das mais fáceis, apesar dos métodos de diagnósticos modernos e os avanços constantes da tecnologia nessa área (NASSER et al., 1998). Nos casos que não se obtêm resolução dos sintomas e sinais clínicos por meio do teste terapêutico, torna-se necessária a biópsia estereotáxica da lesão, para confirmação anatomopatológica.

Ao longo da história da medicina tem-se investigado exaustivamente novos métodos de diagnóstico menos invasivos, do que decorreu, em parte, o avanço dos métodos de diagnóstico por imagem, permitindo significativo aprimoramento no diagnóstico das doenças neurológicas. Todavia, nos pacientes com SIDA e com comprometimento neurológico, o diagnóstico diferencial entre a etiologia das diversas lesões permanece um desafio.

As imagens obtidas por RM são a expressão da característica intrínseca dos diversos tecidos, permitindo que se compare as alterações detectadas por imagem àquelas demonstradas pela histologia, o que poderá contribuir para uma melhor caracterização de neuroimagem nessas doenças, inclusive na neurotoxoplasmose.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Ressonância magnética

2.1.1 Fundamentos da RM

A RM é um método não invasivo, que não utiliza radiação ionizante e oferece imagens nos três planos ortogonais (sagital, axial e coronal) permitindo a avaliação de estruturas do corpo numa contribuição inestimável para o diagnóstico, tratamento e seguimento dos pacientes enfermos.

A água constitui cerca de 60% da massa corpórea do indivíduo, e na sua composição química temos a presença de dois átomos de Hidrogênio e um átomo de Oxigênio. O núcleo de Hidrogênio é bastante favorável à propriedade de ressonância. Quando o corpo humano é exposto a um forte campo magnético, os núcleos de Hidrogênio, que estão dispostos aleatoriamente no organismo, alinham-se no sentido paralelo ou anti-paralelo a esse campo magnético. Como esses prótons são bastante diferentes entre si, necessita-se do emprego de um pulso de radiofrequência (RF) para colocar esses núcleos “em fase”. Após o pulso, a onda de ressonância é emitida para em seguida ser desligada. O vetor z , constituído pelos íons de hidrogênio do paciente, e que está inicialmente na posição vertical, pois é esta a posição que despende menos energia, assume gradativamente a posição horizontal quando colocado sob o pulso de RF de 90 graus. Sem a ação do pulso de RF estes prótons tendem a retornar à posição inicial, no plano vertical, mas antes disso são submetidos a outro pulso de RF, desta vez de 180 graus, para assim retornar definitivamente à posição inicial, todos eles em um só tempo. O tempo que este vetor gasta para voltar à situação inicial denomina-se tempo de relaxação T_1 e o tempo que ele utiliza na posição horizontal é nomeado tempo de relaxação transversal T_2 (SCHILD, 1990).

Pequenas diferenças na oscilação dos núcleos são detectadas. Com o auxílio de um avançado sistema de computação que processará os dados, é possível construir as imagens que refletem a estrutura química dos tecidos, inclusive medindo as diferenças no conteúdo de água e o movimento das moléculas de água. O resultado disso são imagens de alta resolução, de uma determinada área que está sendo estudada, e as características dessas imagens dependerão das características intrínsecas do tecido examinado.

Dependendo da seqüência e da ponderação utilizada, as imagens poderão ser pesadas em T1, T2 ou T2*. Influenciará na determinação dessas ponderações parâmetros técnicos como o tempo de repetição (TR) e o tempo de echo (TE). Em uma seqüência *spin echo*, se utilizarmos o TR e o TE baixos, estaremos diante de uma imagem pesada em T1. Se o TR e o TE são altos, estaremos com uma imagem ponderada em T2. O T2* é uma ponderação obtida pela seqüência *gradiente echo*, na qual se utiliza o TR e o TE curtos. Toda avaliação de qualquer lesão que se faz em RM analisa-se o comportamento desta lesão em T1 e T2.

Quanto à nomenclatura, tendo em vista que em RM se empregam ondas eletromagnéticas, utilizamos os prefixos “hipo, iso e hiper”, e o sufixo “intenso” para descrever uma anormalidade de maneira adequada. Do ponto de vista prático, a água se apresenta hipointensa em T1 e hiperintensa em T2.

2.1.2 Técnicas avançadas

2.1.2.1 Técnica de difusão

As imagens realizadas com a técnica de difusão (DWI) são imagens *echo planar* e representam importante avanço no estudo de algumas doenças do SNC. A medida da difusão da água no parênquima encefálico fornece significativa informação fisiológica e fisiopatológica destas enfermidades, como também oferece dados sobre propriedades físicas

das estruturas envolvidas, das microestruturas dos tecidos e da sua organização arquitetural (BASSER, 2002).

A descrição do movimento browniano forneceu a base do que há de moderno na difusão molecular (BROWN, 1828). Esta técnica se fundamenta na medida do movimento microscópico aleatório das moléculas de água entre o extra e o intra-celular. Como sabemos, esta entrada e saída da célula, não somente da água como também de outros metabólitos, é controlada na membrana celular pela bomba de Sódio-Potássio-ATPase. Injúria da membrana celular, acarretará em alteração nesta dinâmica, com conseqüente edema citotóxico e restrição à difusão da água (SCHELLINGER, FIEBACH, HACKE, 2003).

Esta técnica tornou-se rotina nos protocolos de RM. É largamente usada para o diagnóstico de isquemia cerebral aguda (SCHELLINGER, FIEBACH, HACKE, 2003), na diferenciação entre cisto aracnóide e cisto epidermóide (OSBORN et al., 2004), entre abscesso cerebral piogênico e tumor necrótico (KIM et al., 1998; DESPRECHINS et al., 1999; ASAO et al., 2005), e para verificar a celularidade tumoral, como, por exemplo, nos casos de linfoma (CASTILLO et al., 2001; CAMACHO, SMITH, CASTILLO, 2003).

1.1.2.2 Técnica de perfusão

Define-se perfusão como o volume de sangue que passa através de uma massa de tecido por unidade de tempo. Perfusão encefálica pode dar a idéia do estado da vascularização regional. Perfusão pode ainda caracterizar uma medida indireta da atividade metabólica tecidual. A unidade de fluxo sanguíneo cerebral utilizada é mL/100g/min, estando normal entre 40 e 60 mL/100g/min (LAMMERTSAMA et al., 1990).

Para o estudo da perfusão encefálica utilizamos um traçador que pode ser medido quando transportado no sangue através dos tecidos (SORENSEN, REIMER, 2000). Este traçador é o meio de contraste paramagnético, cujo elemento químico é o Gadolínio (Gd). A presença do meio de contraste em concentrações satisfatórias dentro do sistema vascular,

provoca uma diminuição relativa do T2 e T2*. Para tal, este contraste deverá ser administrado de maneira rápida (*em bolus*), e as imagens adquiridas em tempo real, com várias aquisições similares que acompanham a primeira passagem deste contraste pelo cérebro. As imagens dinâmicas demonstram queda do sinal do tecido no instante exato da passagem desse contraste.

Os parâmetros utilizados nesta técnica são o Tempo de Trânsito Médio (MTT), o Volume Sanguíneo Cerebral (CBV) e o Fluxo Sanguíneo Cerebral (CBF), sendo o CBV o mais utilizado nas diversas doenças. O mapa de MTT, que representa o tempo necessário para a primeira passagem do contraste pelo cérebro, é bastante utilizado na doença isquêmica cerebral, sendo aceitável uma diferença de 4 a 6 segundos entre os hemisférios cerebrais. Para verificar a perfusão nos tumores cerebrais e a área de penumbra no cérebro isquêmico utiliza-se o mapa de CBV (SORENSEN, REIMER, 2000).

2.1.2.3 Espectroscopia de prótons por ressonância magnética

Esta técnica funcional consiste na detecção e medida dos metabólitos existentes no encéfalo, através da expressão de um espectro que reflete a concentração destes elementos em determinada área, em situações de normalidade e em diversas condições anormais (BRANDÃO, DOMINGUES, 2002). A EPRM tem sido utilizada no diagnóstico diferencial de várias enfermidades, inclusive no das lesões cerebrais focais dos pacientes com SIDA (CHINN et al., 1995, CHANG et al., 1995). Alguns artigos têm demonstrado alterações encefálicas específicas em pacientes de idade avançada (SAUNDERS et al., 1999).

Os principais metabólitos avaliados na EPRM, e que podem ser encontrados em situações normais, são N-Acetyl Aspartato (NAA), Colina (Co), Creatina (Cr) e Mio-Inositol (mI). A intensidade de cada pico indica a concentração da molécula naquela área de volume medido (SAKAIE, GONZALEZ, 1999). Para aplicação clínica prefere-se utilizar os valores

relativos dos metabólitos em detrimento das concentrações absolutas (BRANDÃO, DOMINGUES, 2002b). Os principais metabólitos são (Figura 1):

- **N – Acetyl Aspartato (NAA):** Este metabólito é o maior pico do espectro e está posicionado no 2.0 partes por minuto (ppm). O NAA está no interior do neurônio e traduz tanto sua situação quantitativa, quanto a viabilidade funcional da célula nervosa. Por isto é considerado um marcador neuronal (CASTILLO, KWOCK, MUKHERJI, 1996; BRANDÃO, DOMINGUES, 2002). A concentração deste metabólito está reduzida em quase todos os processos anormais onde exista, de alguma maneira, substituição do tecido nervoso por tecido patológico (POPTANI et al., 1995; POMPER et al., 2002). Salientamos que são bastante incomuns as enfermidades que produzem aumento do NAA, e os principais exemplos são a doença de Canavan (DANIELSEN, ROSS, 1999) e situações de recuperação neuronal (BRANDÃO, DOMINGUES, 2002b).
- **Colina (Co):** Este metabólito recebe contribuição da glicerofosfocolina, fosfocolina e fosfatidilcolina, por isto traduz a concentração geral da colina no encéfalo (POPTANI et al. 1995, ANGELIE et al., 2001). É contribuinte do metabolismo de fosfolípídeo da membrana celular. Traduz o *turnover* desta membrana (MILLER, 1991; BRANDÃO, DOMINGUES, 2002). Seu pico ocorre no 3.2ppm do espectro. Aumento do pico da Co indic ea hiper celularidade e/ou aumento da síntese da membrana celular, por isso é considerado marcador de proliferação celular (CASTILLO, KWOCK, MUKHERJI, 1996; BRANDÃO, DOMINGUES, 2002b). Detecta-se aumento da Co nos tumores cerebrais, particularmente nos hiper celulares. Também poderemos observar aumento da Co na inflamação ativa, como nas placas

desmielinizantes agudas (ANGELIE, 2001), e em outras doenças que se relacionam neuropatologicamente com a destruição da bainha de mielina nos oligodendrócitos. Outra situação em que a Co está aumentada é nos pacientes soropositivo para HIV portadores do complexo demência-SIDA e leucoencefalopatia multifocal progressiva (CHONG et al., 1993). Além de estar aumentada nestas condições descritas, também encontramos pico anormal de Co no processo próprio do envelhecimento, acreditando-se que isto se deva à quebra da membrana celular, com liberação de produtos da Co (ANGELIE et al., 2001). Na neurocisticercose, existe aumento Co, parecendo ser ela constituinte do próprio cisticerco (AGARWAL et al., 2004), entretanto não há consenso na literatura quanto a esta informação, havendo alguns autores que não demonstraram este comportamento do Co nos casos de neurocisticercose (CHANG et al., 1998; PANDIT et al. 2001).

- **Creatina (Cr):** Este metabólito fornece informações sobre o metabolismo energético dos neurônios e da glia (LONGO et al., 1993) e é associado com o grau de viabilidade da célula (ANGELIE et al., 2001). O pico deste metabólito no espectro está no 3.0ppm. Um segundo pico da Cr poderá ser visto no 3.94ppm (CASTILLO, KWOCK, MUKHERJI, 1996; BRANDÃO, DOMINGUES, 2002b). Como a Cr é bastante estável, não variando com facilidade, ela é utilizada como referência interna para as relações com os demais metabólitos.
- **Mio-inositol (mI):** Encontra-se no 3.56ppm do espectro e é considerado um marcador glial localizado nos astrócitos. É descrito aumento do mI na doença de Alzheimer (SOHER et al., 2005), em gliomas de baixo grau (CASTILLO et al., 2001), estados hiperosmolares e diabetes mellitus (BRANDÃO,

DOMINGUES, 2002). Pode também ser encontrado em doenças fora do SNC como nos carcinomas de cabeça e pescoço (CASTILLO, KWOCK, MUKHERJI, 1996).

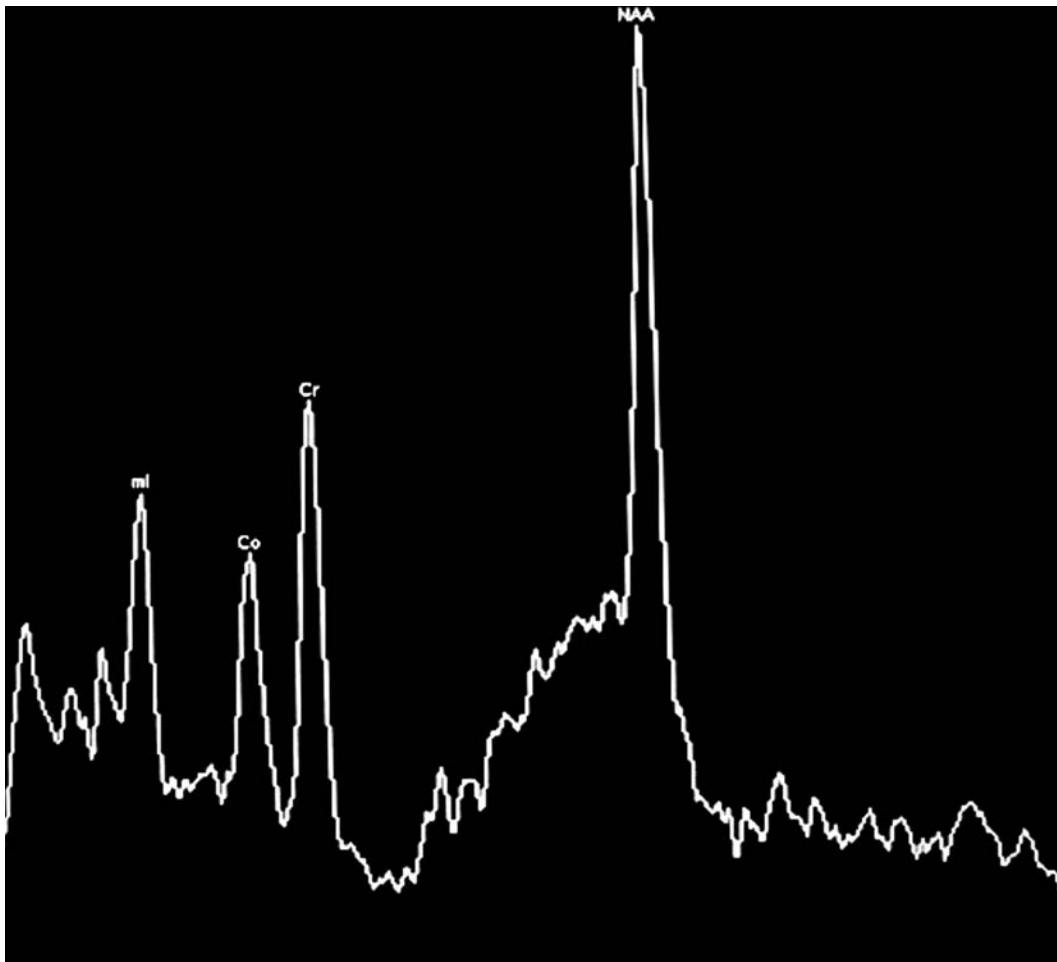


Figura 1. Espectroscopia de protons por ressonância magnética

Outros metabólitos vistos apenas em situações anormais são:

- **Lipídios (Lip):** metabólito que está presente em situações anormais do encéfalo. Lipídios podem ser encontrados em situações artefactuais, quando há contaminação do voxel por gordura do tecido celular subcutâneo. A sua presença indica quebra da barreira de mielina e/ou necrose lesional

(BRANDÃO, DOMINGUES, 2002b). Aparece no espectro do 0.8 ao 1.3ppm (CASTILLO, KWOCK, MUKHERJI, 1996).

- **Lactato (Lac):** é um marcador do metabolismo anaeróbico. É um produto de situações onde há escassez de oxigênio, como na célula neoplásica maligna, onde existem altos índices de glicólise. A glicólise anaeróbica proporciona maior acúmulo de piruvato que irá se converter em lactato (PEELING, SUTHERLAND, 1992). O pico do lactato é um pico duplo no 1.32 a 1.33ppm, e pode ser invertido, quando se altera o tempo de eco de 35 para 144 ou 272ms (CASTILLO, KWOCK, MUKHERJI, 1996).
- **Glutamato e Glutamina (Glx):** tem papel bem definido no metabolismo da mitocôndria, sendo assim um neurotransmissor excitatório (VAN DER KNAAP, ROSS, VALK, 1994). A glutamina tem a função na desintoxicação e regulação da atividade dos neurotransmissores (MICHEALIS et al., 1993). Aparecem no espectro o Glx alfa, beta e gama, na posição 2.1 a 2.55ppm. O aumento deste metabólito significa destruição da mielina e pode se encontrar aumentado nos casos de encefalopatia hepática subclínica e clínica (DANIELSEN, ROSS, 1999).
- **Succinato:** encontra-se no espectro no 2,4ppm e relaciona-se com a presença de abscesso piogênico ou neurocisticercose.
- **Acetato:** também encontrado nas lesões infecciosas piogênicas. É observado no espectro no 1,92ppm.
- **Aminoácidos:** vistos no 0,9ppm. Encontrado também nas mesmas condições do acetato e succinato.

- **Alanina:** a alanina é encontrada no espectro dos meningeomas, mas também em abscessos e neurocisticercose. É vista no espectro no 1,48ppm.

2.2 Toxoplasmose

O *T. gondii* é um parasita pertencente ao *Subphylum Apicomplexa*, Família *Sarcocystidae*, classe *Sporozoa* (DUBEY, LINDSAY, SPEER, 1998).

Historicamente, o *T. gondii* foi detectado por Nicolle e Manceaux, em roedores no Norte da África, em 1908, (URARA, 2005), sendo reconhecido como causa de doença, em 1923, em um paciente de 11 meses de idade com infecção congênita (JANKU, 1923). Em 1939, foi descrito quadro neurológico de crises convulsivas, hidrocefalia, calcificações intracranianas e coriorretinite em um recém-nascido infectado com *T. gondii* (WOLF, COWEN, PAIGE, 1939). O primeiro caso de *T. gondii* relacionado à SIDA foi descrito em 1983 (LUFT et al., 1983).

Esse parasita tem os felinos, domésticos ou selvagens, como hospedeiros definitivos, nos quais ocorrem os ciclos intestinal e extra-intestinal, sendo os mamíferos e aves, os hospedeiros intermediários, nos quais se dá exclusivamente o ciclo extra-intestinal. O *T. gondii* está na natureza sob três formas infectantes: taquizoítos, bradizoítos e oocistos. Os taquizoítos (Fig. 2), presentes na fase aguda da doença, requerem um ambiente intracelular para sobreviver e se multiplicar, mas sobrevivem por poucas horas no meio ambiente (MONTROYA, KOVACS, REMINGTON, 2005). Os bradizoítos, presentes nas infecções congênicas e crônicas, são a forma de reprodução lenta; encontram-se em grande número, particularmente no tecido muscular e no tecido nervoso, com capacidade de sobreviver por alguns dias (MONTROYA, KOVACS, REMINGTON, 2005). Os oocistos resultam do ciclo sexuado do parasita, que ocorre unicamente no trato intestinal dos felinos, após ingestão de qualquer das três formas do parasita (WREGHITT, JOYNSON, 2005).

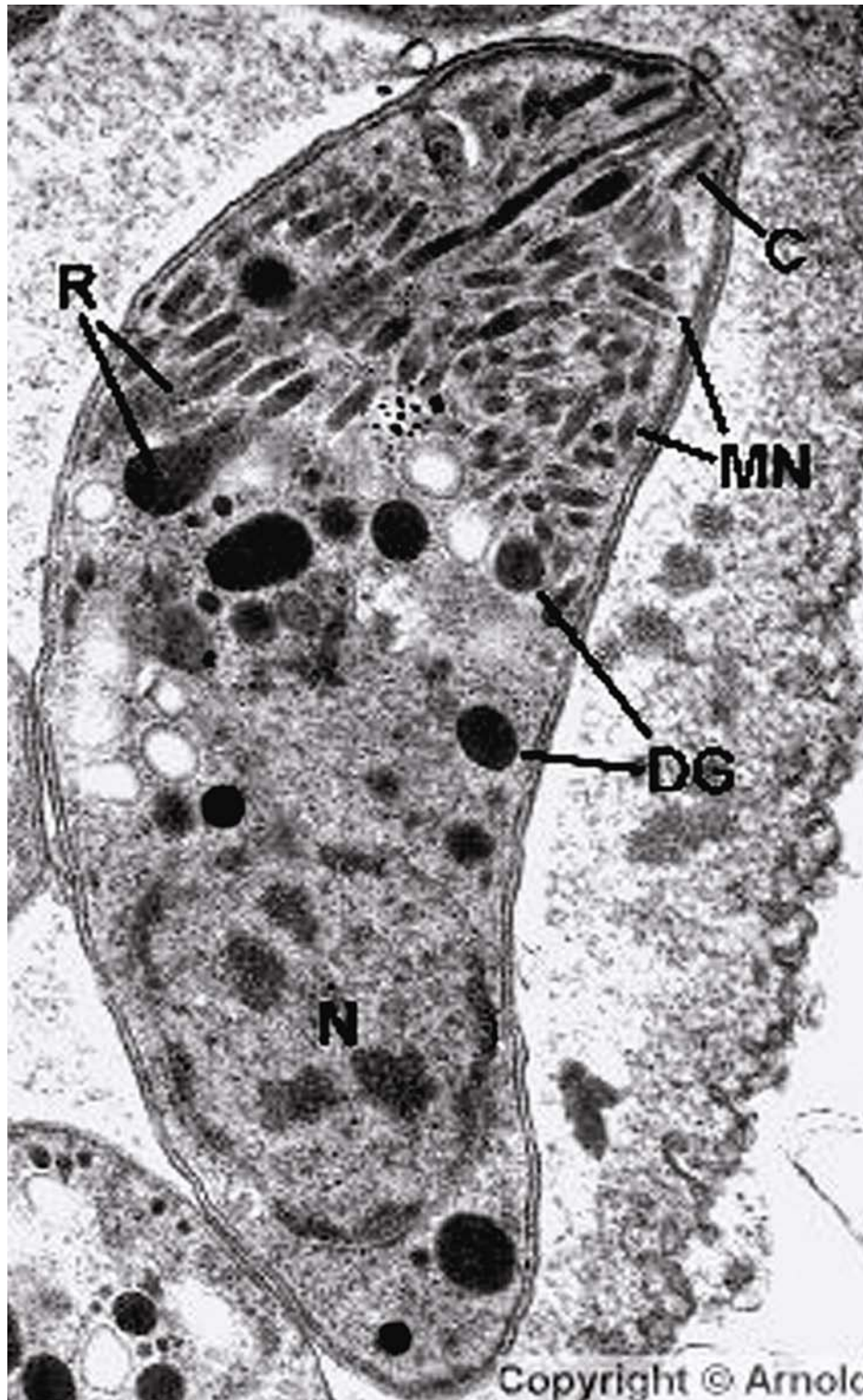


Figura 2. Taquizoíto de *T. gondii*. Eletromicrografia de transmissão. C= (Turner, Scaravilli, 2002).

Uma vez ingeridos pelos felinos, os oocistos rompem-se na luz intestinal e os taquizoítos penetram nas células desse epitélio, dando início ao ciclo enteroepitelial. Os taquizoítos podem migrar rapidamente para diversos tecidos, formando os cistos teciduais nos

quais se convertem em bradizoítos (Fig. 3). Podem também voltar à luz intestinal, sofrer gametogonia e, através de ruptura epitelial, formar oocistos não esporulados, que serão expelidos com as fezes do gato. No meio ambiente, estes oocistos tornam-se infectantes quando esporulam, fenômeno que ocorre entre três e cinco dias, dependendo das condições ambientais de umidade e temperatura. O oocisto esporulado (infectante) pode permanecer viável no ambiente por até um ano e meio (MONTROYA, KOVACS, REMINGTON, 2005).

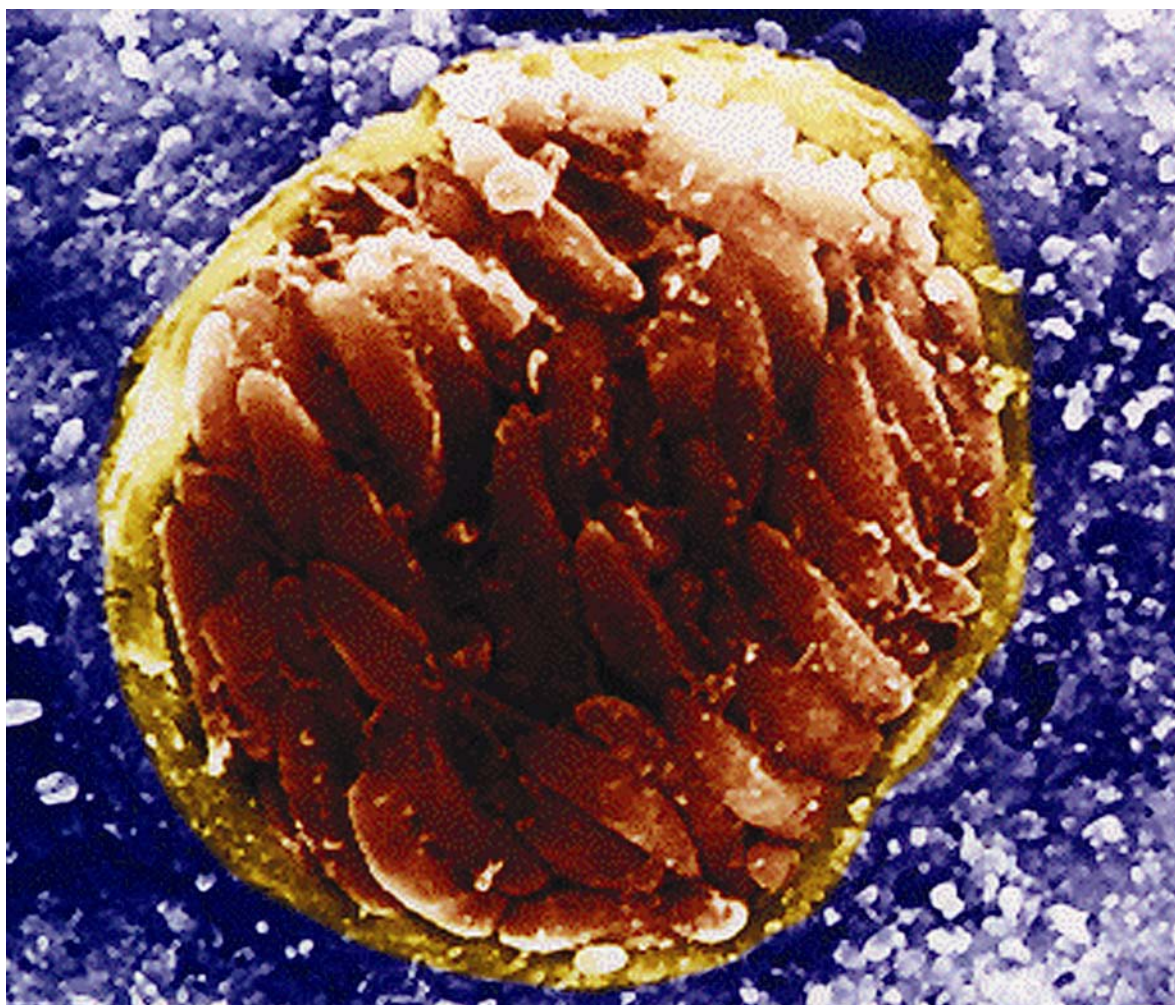


Figura 3. Cisto parasitário contendo bradizoítos. Eletromicrografia de varredura. Fonte: site <www.id.med.ubc.ca/>. Acesso em 08.06.2006.

Devido ao ciclo sexual do parasita ocorrer exclusivamente no intestino delgado de membros de família de felídeos, estes animais têm um papel fundamental na disseminação da infecção (DUBEY, LINDSAY, SPEER, 1999).

O hospedeiro intermediário pode habitualmente infestar-se pela: a) ingestão de carne crua ou mal passada contendo bradizoítos em cisto tecidual; b) pela ingestão de água ou alimento contaminado com oocistos esporulados. O parasita assim, por via hematogênica, pode se disseminar a diversos tecidos, sob a forma de taquizoíto, caracterizando a forma aguda da doença, ou formar cistos teciduais, contendo bradizoítos, que determina a doença crônica; c) poderá haver também transmissão por meio de transplante de órgão, transfusão de sangue ou ferimento com agulha contaminada, sendo estas vias muito menos comum (NEU, 1967; RAMSEY; GEREMIA, 1988) (Fig. 4).

Ciclo de vida do *Toxoplasma gondii*

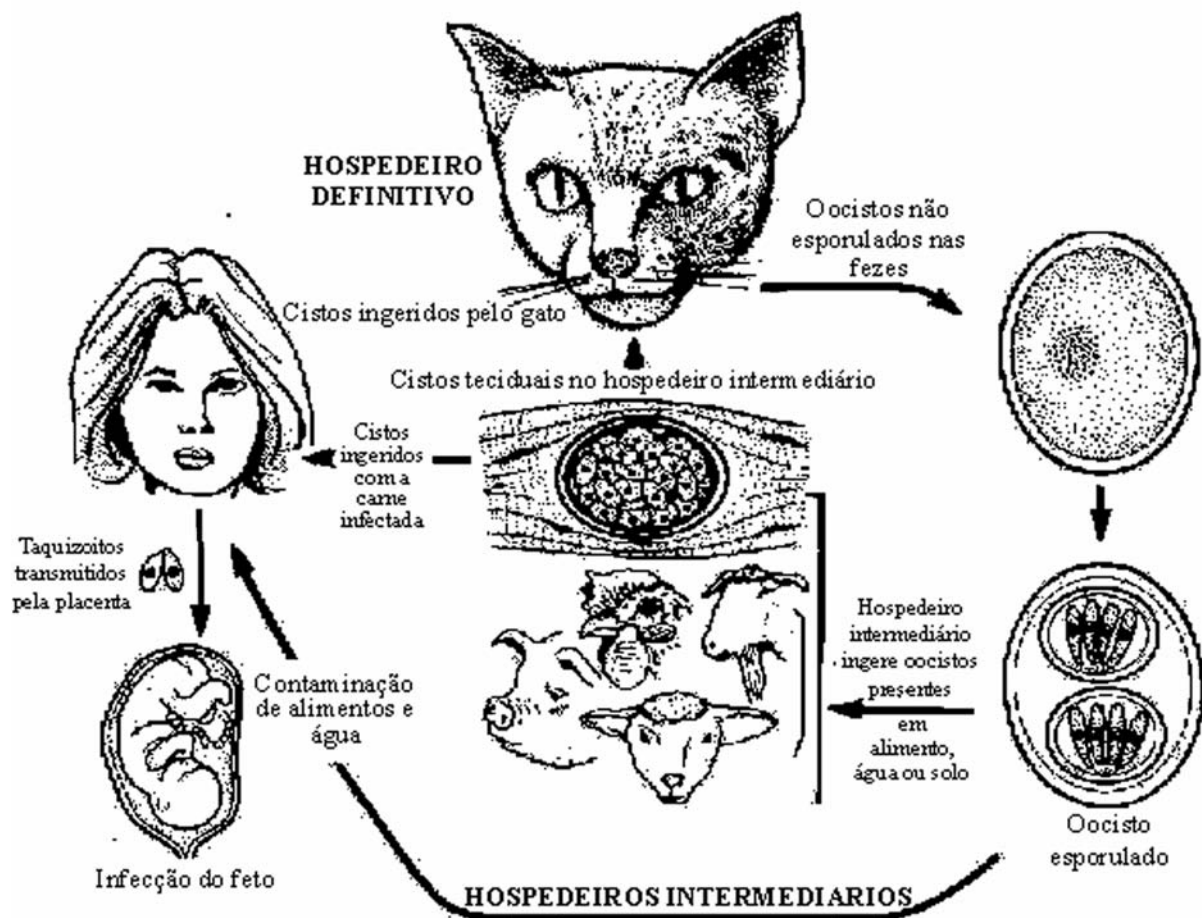


Figura 4. Ciclo biológico do *T. gondii*. Fonte: site <www.biosci.ohio-state.edu/~parasite/lifecycle>. Acesso em 07/06/06.

Em mulheres grávidas, o *T. gondii* prolifera na placenta e, daí dissemina-se para os tecidos fetais, parasitando os mais diversos sistemas do organismo (KORALNIK, 2005). Essa transmissão congênita pode se dar em qualquer fase gestacional, mas quando ocorre na primeira metade da gravidez, promove complicações mais frequentes e mais graves (MONTROYA; KOVACS; REMINGTON, 2005).

Embora na fase aguda, os taquizoítos infestem predominantemente o tecido muscular, em pacientes com SIDA é no tecido nervoso que esse processo é mais frequente, quando se denomina neurotoxoplasmose.

2.3 Neurotoxoplasmose

A neurotoxoplasmose pode ser adquirida por ingestão de carne ou de alimentos contaminados, tendo sido descrito caso após transplante de medula óssea (IONITA et al., 2004).

No entanto, em pacientes com SIDA, a toxoplasmose é a principal causa de comprometimento encefálico e a causa mais comum de lesão expansiva focal (SAKAIE, GONÇALEZ, 1999; FIGUEIREDO, MACHADO, 2003; MCGUIRE, 2003; KORALNIK, 2005). Devido à imunodepressão, a doença resulta da reativação da infecção latente, ocorrida antes do comprometimento do sistema imunológico (MCGUIRE, 2003; FIGUEIREDO, MACHADO, 2003; IONITA et al., 2004). Esta reativação não ocorre unicamente no SNC, mas é nessa localização em que é mais comum e mais grave (FIGUEIREDO, MACHADO, 2003).

A incidência de neurotoxoplasmose entre pacientes com SIDA varia de 3% a 40%, possivelmente em razão de variação regional na exposição ao parasita (SNIDER et al., 1983, RESNICK et al., 1988).

Clinicamente, o paciente apresenta sinais de lesão neurológica focal como hemiparesia, afasia e ataxia (NAVIA et al., 1986), embora possam estar presentes outros sintomas e sinais como cefaléia, febre (FIGUEIREDO, MACHADO, 2003; KORALNIK, 2005), alteração do nível de consciência (HOROWITZ et al., 1983, HOFFMAN et al., 1993, SAKAIE, GONZALEZ, 1999) e crises epiléticas, esta última podendo ocorrer em até 30% dos casos (RENOLD et al., 1992). Esses sintomas e sinais são inespecíficos, donde deriva a importância de uma história clínica detalhada, com esclarecimento de antecedentes epidemiológicos.

Os critérios de diagnóstico de neurotoxoplasmose utilizados neste trabalho estão de acordo com os critérios do *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* e basearam-se fundamentalmente nos achados tomográficos ou de RM e na resposta à terapêutica específica (BORGES, FIGUEIREDO, 2004).

A avaliação do LCR revela alterações citológicas e bioquímicas inespecíficas como aumento da proteinorraquia e discreta redução da glicorraquia. Imunologicamente, a titulação do anticorpo antitoxoplasma não é útil no diagnóstico da doença, pois positiva na maioria dos pacientes à custa da imunoglobulina G (IgG) (FIGUEIREDO, MACHADO, 2003), que pode significar memória imunológica de uma infestação anterior, portanto, não relacionada ao quadro neurológico atual. Pelo fato desta doença, nos imunodeprimidos, relacionar-se à reativação de um processo latente, não sendo diagnosticada na fase aguda, a reação de pesquisa de imunoglobulina M (IgM) é negativa. Esses fatos, na neurotoxoplasmose, tornam a interpretação da reação imunológica para IgG difícil porque: nas situações em que é negativa, o que pode ocorrer em 10 a 16% dos casos (NAKAZAKI et al., 2000; PORTER, SANDE, 1992), existe a possibilidade de não se tratar dessa doença oportunista, enquanto que se essa reação é positiva não permite fazer o diagnóstico definitivo (KORALNIK, 2005). Apesar disso, artigos da literatura mostram que, ao contrário do exposto acima, altos títulos de IgG em pacientes com linfócitos T CD4 menor que 150 células/mm^3 indica a presença de encefalite pelo toxoplasma com valor preditivo positivo de 88% (BORGES, FIGUEIREDO, 2004).

A Reação de Cadeia Polimerasi (PCR) no liquor para detectar o DNA do *T. gondii* ainda não está padronizada, ao contrário do que ocorre com outros patógenos (SCHOONDERMARK-VAN DE VEM et al., 1993). A grande maioria dos pacientes possui contagem de linfócito T CD4 menor que 200 e cerca de 75% têm CD4 menor que 100 por ocasião da apresentação clínica (SAKAIE, GONZALEZ, 1999).

O estudo por neuroimagem concentra-se na utilização da TC e RM com contraste por via venosa. Salientamos a maior sensibilidade da RM para detectar lesões focais encefálicas, inclusive detectando lesões que não foram observadas na TC (HOFFMAN et al., 1993; WHITEMAN et al., 2002). Embora a RM não demonstre alterações específicas da toxoplasmose (NAKAZAKI et al., 2000), ela é superior a outros métodos de imagem na detecção de um maior número de lesões, com estudo de suas características, bem como na avaliação após o tratamento instituído (SAKAIE, GONZALEZ, 1999; LEVY, ROSENBLOOM, PERRETT, 1986; WALOT et al., 1996; RAMSEY, GEREMIA, 1988). A principal alteração estrutural vista na RM é a presença de lesões expansivas focais, geralmente múltiplas, hipointensas em T1, levemente hipointensas com halo hipointenso em T2, e que impregnam após a administração do contraste paramagnético por via venosa, em cerca de 90% dos casos. Este realce pode ser difuso, mas na maioria das vezes se faz de forma periférica e irregular (WHITEMAN et al., 2002; ROCHA et al., 2005). Estas lesões podem ser solitárias em aproximadamente 14% dos casos (SIBTAIN, CHINN, 2002) e situam-se preferencialmente na junção cortico-subcortical e nos núcleos da base. Podem ser encontradas também no cerebelo e tronco encefálico (SAKAIE, GONZALEZ, 1999; MCGUIRE, 2003; WALOT et al., 1996). Existe associado edema vasogênico perilesional com conseqüente efeito de massa.

Chama atenção em algumas lesões, a presença de tecido acolado internamente à parede da lesão, insinuando-se para sua região central, visto mais adequadamente nas imagens de RM após o contraste paramagnético por via venosa, denominado na literatura como sinal do pseudo-alvo ou alvo excêntrico (ROCHA et al, 2005). Em alguns casos poderemos ver em T1 antes do contraste venoso, áreas variáveis de hipersinal que coincidem com hiposinal nas imagens pela técnica *gradiente echo* ponderadas em T2*, relacionadas à presença de radicais livres ou possivelmente, à presença de pequenos focos de hemorragia que são descritos por

alguns autores na literatura (TRENKWALDER et al., 1992; CHAUDHARI et al., 1989; WALOT et al., 1996).

Nas imagens *echo planar* ponderadas em difusão, não detectamos áreas de restrição à difusão da água, estando normal o mapa de coeficiente de difusão aparente (CHONG-HAN, CORTEZ, TUNG, 2003). Imagens *echo planar* com estudo da perfusão encefálica revelam áreas de hipoperfusão nos casos de encefalite pelo toxoplasma (BRANDÃO, DOMINGUES, 2002). Espectroscopia de prótons pode ser capaz de auxiliar no diagnóstico diferencial entre as diversas lesões focais encefálicas, inclusive nestes pacientes imunodeprimidos, com uma acuracidade em torno de 94% (CHANG, MILLER et al. 1995). O espectro da lesão toxoplasmótica demonstra redução significativa de todos metabólitos usualmente encontrados no encéfalo, chamando a atenção para presença do pico importante de lipídios, que poderá estar associado ou não ao lactato (BRANDÃO, DOMINGUES, 2002; CHANG, CORNFORD et al., 1995), embora este padrão espectral não seja consenso entre os diversos autores (POMPER et al., 2002; SIMONE et al., 1998; CHINN et al., 1995).

A macroscopia da lesão da neurotoxoplasmose se caracteriza por um centro pálido circundado por um halo hiperêmico à maneira de abscesso. Observamos congestão de vasos sanguíneos, pequenas hemorragias na substância cinzenta, edema e apagamento de sulcos corticais (SCARAVILLI, TURNER, 2002). A avaliação microscópica da lesão da neurotoxoplasmose demonstra três zonas distintas: A) zona central, que é avascular, caracterizada por necrose coagulativa e por possuir poucos organismos. B) zona intermediária, é uma área de intensa reação inflamatória que se apresenta engurgitada devido à grande quantidade de vasos sanguíneos, havendo inúmeros taquizoítos livres dentro e fora da célula. Existem poucos organismos encistados (MELO, SOUZA, 2004). C) zona periférica, se caracteriza por grande quantidade de organismos encistados (bradizoítos). Existem poucos

taquizoítos e quase nenhuma necrose, praticamente não há alterações vasculares (GRAHAM et al., 1995; NAKAZAKI et al., 2000; POST et al., 1983).

O diagnóstico diferencial de lesão toxoplasmótica se faz com outras lesões encefálicas focais que se localizam de forma similar no encéfalo e apresentam-se com aspecto semelhante em todas as ponderações de imagens no estudo por RM, inclusive nas imagens realizadas após o contraste venoso. Embora se descreva algumas peculiaridades quanto a morfologia e impregnação desta lesão, na prática clínica a determinação da natureza etiológica delas é muitas vezes tarefa impossível através da RM convencional (LEVY, ROSENBLOOM, PERRETT, 1986; POST et al., 1986; SZE et al., 1987), principalmente quando se trata da distinção entre a toxoplasmose e o linfoma; pois, embora a RM tenha maior sensibilidade que a TC para detectar lesões focais encefálicas, a sua especificidade é baixa para este fim (BARGALLÓ, 1996; RAMSEY, GEAN, 1997).

Diferenciar estas duas lesões é de suma importância tendo em mente que são lesões bastante frequentes em pacientes com SIDA, e também porque o tratamento e o prognóstico das duas doenças são distintos. Do ponto de vista clínico, a lesão por toxoplasmose normalmente abre o quadro com cefaléia subaguda, epilepsia, sinais neurológicos focais e declínio do nível de consciência (RODESCH et al., 1989, NAVIA et al., 1986; ARENDT et al., 1991). O linfoma semelhantemente pode determinar quadro clínico de deterioração neurológica progressiva com encefalopatia, sinais neurológicos focais e crises epiléticas, ocasionando rapidamente a morte (NEU, 1986). Alguns critérios têm sido propostos para se fazer a diferenciação entre estas duas entidades no paciente com SIDA (RAMSEY, GEAN, 1997). Lesões subcorticais, sinal do alvo excêntrico, a presença de lesões múltiplas, e a espessura da parede têm favorecido o diagnóstico de neurotoxoplasmose. Assim como realce subependimário pelo contraste venoso e comprometimento do corpo caloso faz-nos pensar primeiro em linfoma (ROCHA et al., 2005).

Além do descrito acima, devemos diferenciar as lesões toxoplasmóticas com outras lesões focais encefálicas em pacientes soropositivos, como exemplo as lesões da criptococose, tuberculose, goma sífilítica e abscesso bacteriano piogênico (NAVIA et al., 1986). É descrito simultaneidade entre duas ou mais lesões em um mesmo paciente sendo mais freqüente a associação entre lesão por toxoplasmose e linfoma (CHANG et al., 1995).

Tendo em vista que estatisticamente as lesões por *Toxoplasma gondii* são as mais comuns lesões focais do paciente com SIDA, e que respondem satisfatoriamente à terapia antitoxoplasma, com resposta clínica em cerca de 2 a 4 semanas (HOFFMAN et al., 1993); ao contrário do que se pensava inicialmente (LEVY, ROSENBLOOM, PARRETT, 1986), procedimento de biópsia de rotina não é mais tão utilizado nessas lesões, pelo grau de invasividade deste procedimento e pela chance do resultado ser inconclusivo. Naqueles casos onde não há resposta satisfatória à terapia antitoxoplasma, a prova histológica se justifica, para confirmar/afastar o diagnóstico de linfoma (HOFFMAN et al., 1993), visto que toxoplasmose e linfoma são responsáveis por mais que 80% das lesões em massa nos pacientes com SIDA (CHIANG et al. 1996). O exame neurológico destes pacientes não permite a diferenciação entre estas doenças, e os métodos de neuroimagem, inclusive a RM, é inespecífica nestes casos (ROCHA et al, 2005). Devemos mencionar a função da técnica de difusão e da EPRM, especificamente na distinção entre estas lesões. Como o linfoma é uma lesão de alta celularidade, com alto índice núcleo-citoplasma, é descrito neste caso, restrição à difusão da água, com redução do coeficiente de difusão aparente (OSBORN et al., 2004). A EPRM revela redução do pico do NAA com aumento no pico da Co (marcador de proliferação celular) (BRANDÃO, DOMINGUES, 2002; OSBORN et al., 2004). Nos casos de toxoplasmose o que se observa é redução no pico do NAA e da Co, com pico importante de lipídios. Entretanto, este padrão espectroscópico não é consenso na literatura, não sendo possível muitas vezes fazer esta diferenciação (CHINN et al., 1995). A perfusão encefálica

com estudo do volume sanguíneo cerebral é outra ferramenta que poderemos utilizar, observando-se hipoperfusão das lesões toxoplasmóticas (ERNST et al. 1998) ao contrário do que é esperado em casos de tumores.

Alguns autores têm preconizado a utilização da cintilografia com Tálzio 201 para diferenciar entre toxoplasmose e linfoma cerebral, demonstrando alta sensibilidade e especificidade, com hipercaptação do radiofármaco pelo linfoma (RANSEY, GEAN et al., 1997). Entretanto, este método não tem sido útil para este fim devido a sua alta variabilidade de resultados, e deste modo não tem sido utilizado de rotina na prática clínica (MONTROYA et al., 2005).

A presença de hemorragia é descrita na toxoplasmose cerebral como uma ocorrência comum (CHIANG et al., 1996; TRENKWALDER et al., 1992), e nos linfomas, apenas nos casos submetidos a tratamento com corticoesteróides ou radioterapia (CORDOLIANE et al., 1992; CHANG et al., 1995). No entanto, embora sangramento em linfoma não tratado seja uma rara condição (CORDOLIANI et al., 1992), existem alguns casos descritos na literatura (THURNHER et al., 2001; FUKUI et al., 1998).

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Descrever as alterações encontradas nos exames de ressonância magnética das lesões encefálicas da toxoplasmose em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e fundamentá-las com as descrições anatomopatológicas clássicas.

3.2 Específicos

- a) descrever as lesões neurológicas da toxoplasmose em pacientes com SIDA quanto à sua localização, morfologia e quanto ao comportamento dessas lesões em T1, T2 e T2*, a partir de imagens obtidas por ressonância magnética convencional;
- b) descrever as alterações metabólicas das lesões encefálicas da toxoplasmose em pacientes com SIDA através de espectroscopia de prótons por ressonância magnética;
- c) descrever as manifestações histológicas clássicas da neurotoxoplasmose em pacientes com SIDA, relacionando-as com as diferentes alterações de ressonância magnética que compõem essas lesões.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Casuística

Foram estudados 20 pacientes neurologicamente sintomáticos e com SIDA, entre outubro de 2005 e janeiro de 2006. Esta amostra foi obtida a partir da demanda de pacientes internados na enfermaria do departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Osvaldo Cruz (HUOC) – UPE.

4.2 Critérios de inclusão

Para serem incluídos nesse trabalho os pacientes precisavam ser soropositivos para o HIV, com SIDA, e apresentarem sinais e/ou sintomas neurológicos. Desse modo, esses pacientes se submeteriam ao exame de RM. Continuaram nessa série aqueles pacientes que demonstraram lesões encefálicas focais no exame de neuroimagem. Esses indivíduos submeteram-se ao tratamento para neurotoxoplasmose por 2 a 4 semanas. E por fim, permaneceram nesse estudo os pacientes que apresentaram melhora clínica após o tempo de tratamento (diagnóstico presuntivo). O tratamento instituído foi Sulfadiazina e Pirimetamina, ou ainda Clindamicina e Pirimetamina nos casos de reação alérgica à sulfa.

4.3. Considerações éticas

Este trabalho foi registrado e analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE), que o aprovou e liberou-o para o início da coleta de dados.

4.4 Padronização das técnicas

4.4.1. Exames de RM

Os exames de RM foram realizados em equipamentos de 1.5 Tesla (General Electric, USA) e de 1.0 Tesla (Siemens, Germany).

O protocolo utilizado nestes exames incluiu: 1) Imagens nos planos axial e sagital, com sequência *spin echo*, ponderadas em T1 (TR/TE, 440/12 e 450/9); 2) Imagens nos planos axial e coronal, com sequências *Fast Spin Echo* ou *Turbo Spin Echo*, ponderadas em T2 (TR/TE, 4000/90 e 5000/105); 3) Imagens no plano axial, com sequência *Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)*, ponderadas em T2 (TR/TE/TI 9000/150/2200 e 9000/97.5/2200); 4) Imagens no plano axial, com sequência gradiente echo, ponderadas em T2* (TR/TE/FA, 800/35/20 e 800/30/25); 5) Imagens no plano axial, com sequência *Echo-Planar*, ponderadas em Difusão ($b = 1000$); 6) Imagens de Perfusão encefálica, com sequência *Echo-Planar*, com processamento do mapa de volume sanguíneo cerebral relativo (rCBV); 7) Imagens pós-contraste venoso, *spin echo* ponderadas em T1; 8) Espectroscopia de Prótons com voxel único e voxel múltiplos, pelas técnicas PRESS (TR/TE, 1500/144) e *Chemical Shift Imaging* (TE, 144ms). Estudamos as maiores lesões encontradas, com volume abrangendo toda a lesão. Administramos 0,1ml/Kg/peso do contraste paramagnético por via venosa (Gadoversetamida, OptiMARK, Mallinckrodt - Tyco Healthcare, Raleigh, NC, USA).

4.4.2. Análise do exame de RM

Os exames de RM foram analisados considerando-se as seguintes informações: 1) presença de lesão focal; 2) número e localização destas lesões; 3) intensidade de sinal das lesões em T1, T2 e T2*; 4) presença e tipo de impregnação pelo contraste venoso; 5) presença de nódulo na parede da lesão, denominado de “sinal do alvo excêntrico”; 6) presença ou não de restrição à difusão da água, detectada na DWI; 7) avaliação perfusional

das lesões, através do mapa de CBV; 8) perfil metabólico das lesões, analisado através da espectroscopia de prótons; 9) presença de alteração associada como edema vasogênico perilesional.

4.5 Material anátomo-patológico

Foram revisados 23 casos do arquivo de necropsias neuropatológicas do Serviço de Verificação de Óbitos (SVO), com diagnóstico de neurotoxoplasmose. Desses, foram selecionados 2 casos baseados na qualidade e na sobreposição das representações macro e microscópicas das lesões com as imagens de RM mais representativas da doença. Dessas lesões uma se localizava no lobo frontal direito e outra no núcleo lenticular, também a direita. As preparações histológicas foram examinadas pela coloração de hematoxilina e eosina (HE), e em alguns casos tricrômico de Masson, processadas conforme procedimentos de rotina para exame histológico em bloco de parafina. O critério histológico utilizado para firmar o diagnóstico consistiu no achado do pseudocisto parasitário nas lesões estudadas.

4.6 Tratamento estatístico

Para a estatística os dados foram apresentados sob forma descritiva, em tabelas e gráfico de frequência, bem como medidas-resumo (média e desvio padrão, ou mediana). Procurou-se informar através deles, a distribuição de frequência das características morfológicas das lesões encontradas na amostra de pacientes estudados.

5 RESULTADOS

Foram analisados os dados de 20 pacientes cuja média de idade igualou-se a $36 \pm 9,9$ anos, com variação de 14 a 56 anos (Tabela 1), sendo 12 (60%) do sexo masculino e 8 (40%) do sexo feminino.

Tabela 1 – Distribuição da frequência, conforme a faixa etária de 20 pacientes com neurotoxoplasmose e SIDA – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife – PE – Outubro de 2005– Janeiro de 2006

Faixas etárias	n	%
10-29	6	30
30-49	12	60
> 50	2	10

Dentre os sintomas e sinais neurológicos mais frequentes na admissão desses pacientes, estiveram: cefaléia, referida por 11/20 pacientes; hemiparesia em 9/20 pacientes e crises epiléticas, diagnosticadas em 7/20 casos (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição da frequência, conforme os sintomas e sinais neurológicos, de 20 pacientes – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife – PE – Outubro de 2005 – Janeiro de 2006

Sinais e sintomas neurológicos	n	%
Cefaléia	11	55,0
Hemiparesia	9	45,0
Crises epilépticas	7	35,0
Desorientação	5	25,0
Vômito	3	15,0
Dor ocular	2	10,0
Irritação meníngea	2	10,0
Desvio de comissura labial	2	10,0
Déficit cognitivo	2	10,0
Sonolência	1	5,0
Tontura	1	5,0
Afasia	1	5,0
Perda visual bilateral	1	5,0

Quanto ao estudo imunológico, constatou-se média de linfócitos T CD4 igual a 93 ± 112 células/mm³ de sangue. Em 11/16 pacientes essa contagem foi menor que 100 células/mm³ de sangue.

Quanto ao número de lesões encontradas, foram múltiplas em 19/20 (95%) pacientes (Fig.5). A distribuição dessas lesões por pacientes segue exposta na figura 6.

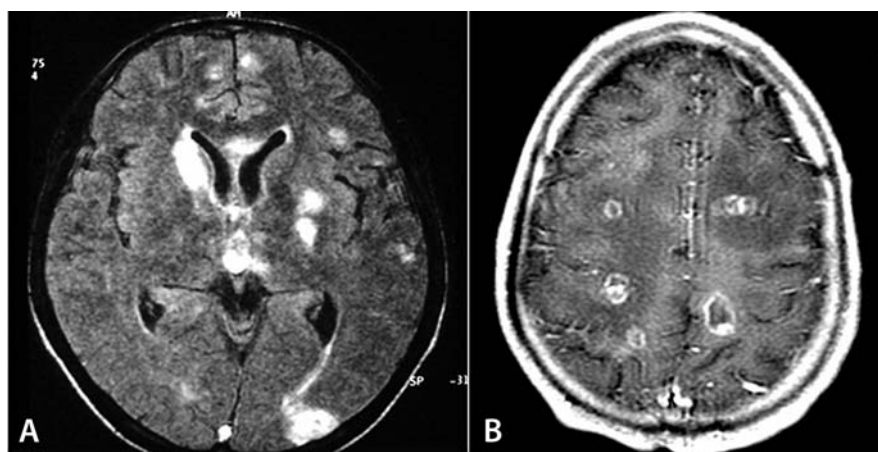


Figura 5A e B. Multiplicidade de lesões. Imagens axiais A) “FLAIR” T2 e B) T1 pós-contraste.

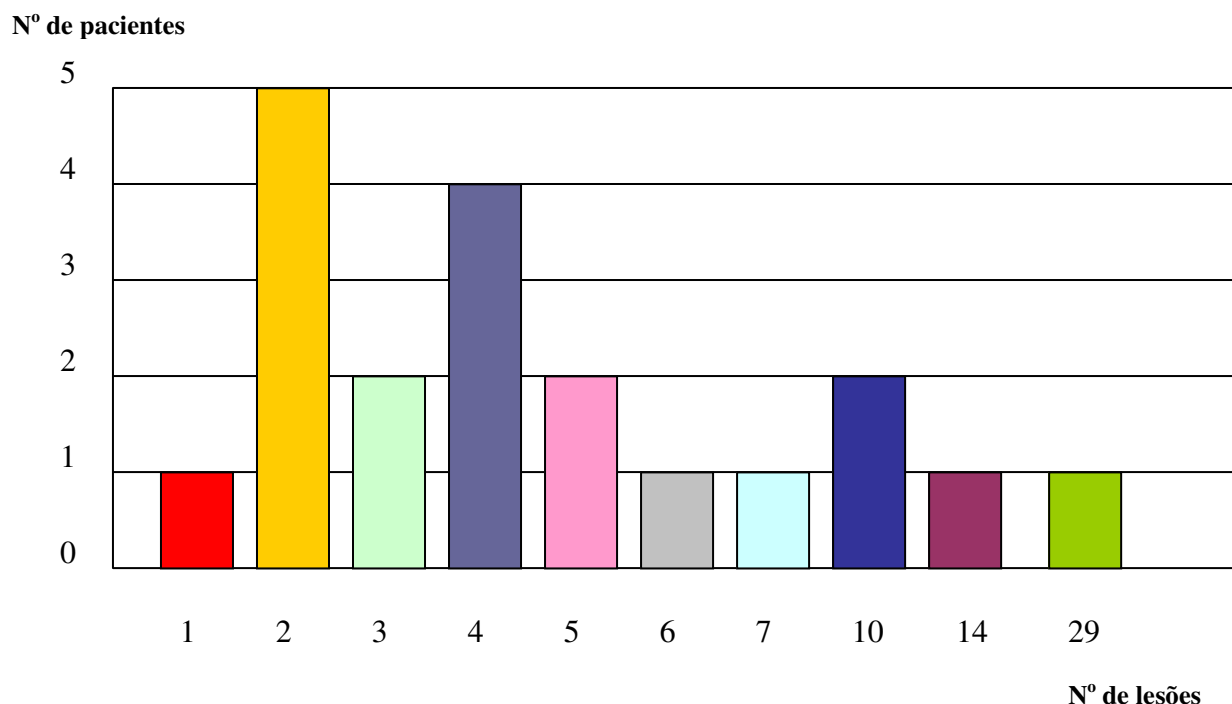


Figura 6 – Distribuição da frequência do número de lesões por paciente, diagnosticadas por ressonância magnética – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife – PE – Outubro de 2005 – Janeiro de 2006

Identificaram-se 119 lesões, correspondendo a média de 5,95 lesões, com desvio padrão de 6,3. A mediana foi de 4 lesões.

A maioria das lesões foi supra-tentorial (81,5%), ocorrendo em 20/20 pacientes (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição da frequência de lesões, conforme localização em relação ao tentório, de 20 pacientes – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife – PE – Outubro de 2005 – Janeiro de 2006

Localização em relação ao tentório	n	%
Supratentorial (20 pacientes)	97	81,5
Infratentorial (10 pacientes)	22	18,5
Total	119	100,0

A distribuição anatômica das lesões, segundo segmento específico no SNC, está representada na Tabela 4. Nela podemos identificar predomínio do acometimento nos lobos frontais (37/119), seguindo-se os gânglios da base (20/119) e os lobos parietais (19/119).

Tabela 4 – Distribuição da frequência de lesões diagnosticadas por RM, conforme localização anatômica, de 20 pacientes – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife – PE – Outubro de 2005 – Janeiro de 2006

Localização de lesões	n	%
Lobos frontais	37	31.00
Gânglios da base	20	16.80
Lobos parietais	19	16.00
Cerebelo	18	15.00
Lobos temporais	14	12.00
Lobos occipitais	5	4.20
Mesencéfalo	4	3.40
Ponte	1	0.80
Corpo caloso	1	0.80
Total	119	100.00

O realce da lesão pelo contraste paramagnético administrado por via venosa, foi do tipo periférico ou difuso (Fig. 7). O realce periférico ocorreu em 102/119 (85,7%) lesões. Todos os pacientes tinham lesões com realce periférico (Tabela 5).

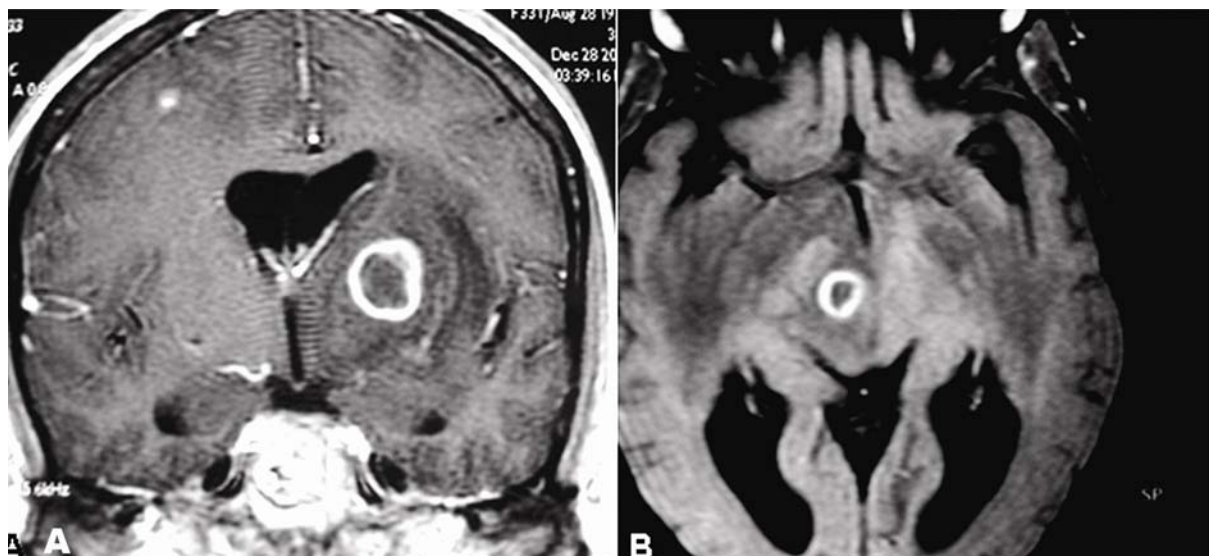


Figura 7A e B. Tipo de realce periférico após o contraste venoso

Tabela 5 – Distribuição da frequência de lesões, conforme tipo de realce após o contraste administrado por via venosa, em 20 pacientes – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife – PE – Outubro de 2005 – Janeiro de 2006

Tipo de realce	Lesões	
	n	%
Periférico	102	85,7
Difuso	17	14,3
Total	119	100,0

O sinal do alvo excêntrico, denominado por nós com fundamentação histológica, de sinal da península (Fig. 8), esteve presente em 58/119 (48,7%) lesões, ocorrendo em 16/20 pacientes (Tabela 6).

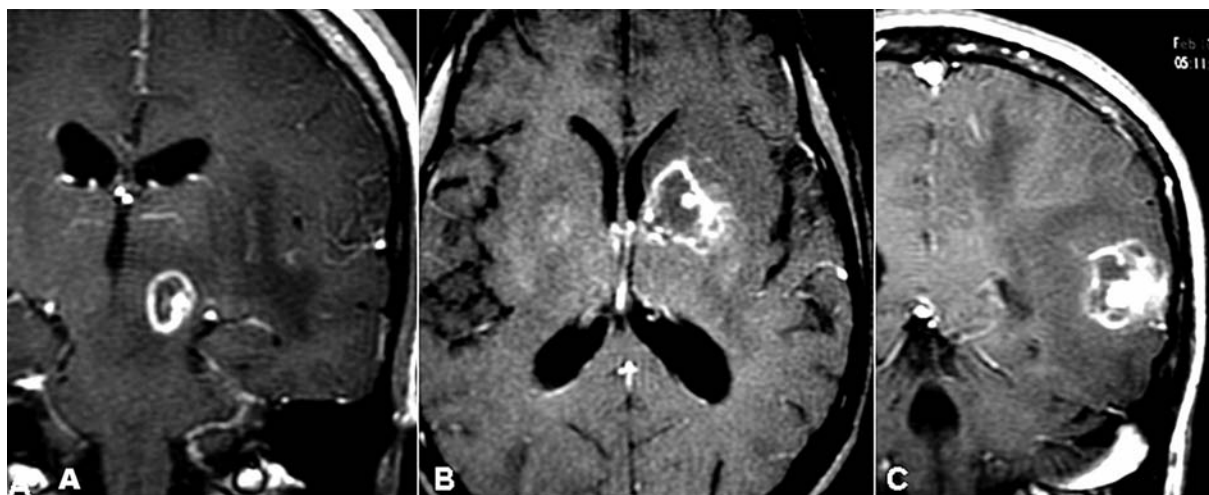


Figura 8A, B e C. Sinal do alvo excêntrico (sinal da península). A, B e C) Imagens T1 pós-contraste venoso (Gadolínio).

Tabela 6 – Distribuição da frequência de lesões, conforme a presença do sinal do alvo excêntrico, de 20 pacientes – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife – PE – Outubro de 2005 – Janeiro de 2006

Alvo excêntrico	Pacientes		Lesões	
	n	%	n	%
Com sinal do alvo excêntrico	16	80,0	58	48,7
Sem sinal do alvo excêntrico	4	20,0	61	51,3
Total	20	100,0	119	100,0

Em 6/20 pacientes observamos a presença de hipersinal em T1 e hiposinal em T2* nas imagens por RM (Fig. 9).

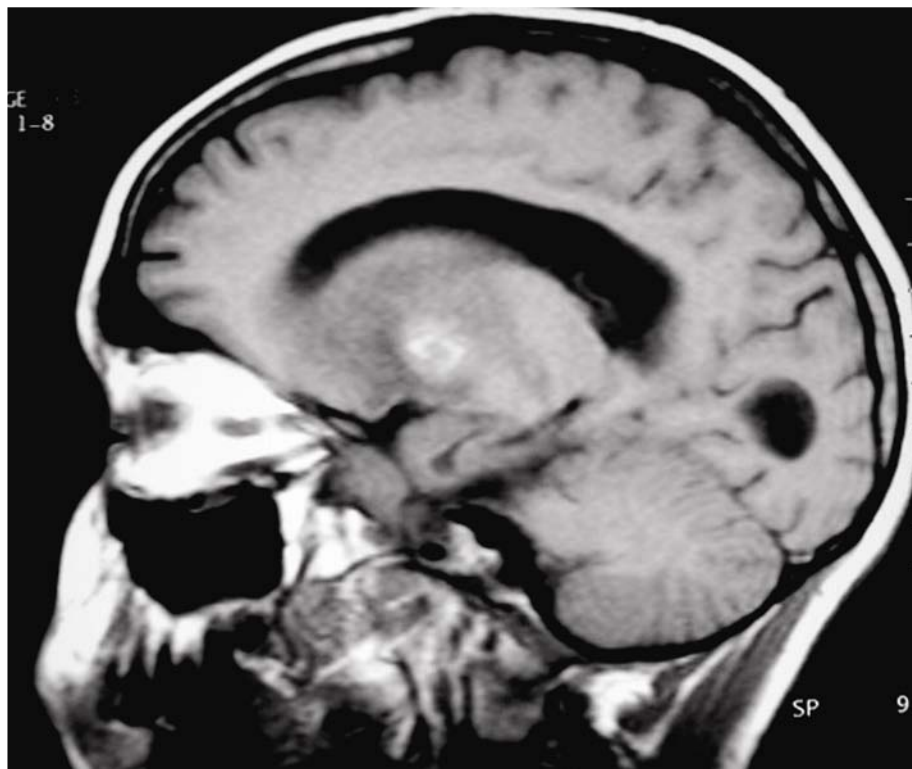


Figura 9. Hipersinal em T1 antes do contraste venoso

Empregando-se a técnica de difusão não visualizamos restrição à difusão da água em nenhuma das 119 lesões. Do mesmo modo, não detectamos hiperperfusão em nenhuma dessas lesões.

Na Tabela 7, estão discriminados 11 pacientes submetidos à EPRM. Observamos que houve redução da relação NAA/Cr em todas as lesões estudadas (100%). Outro dado importante, quanto a este aspecto, foi a observação de aumento da relação Co/Cr em 5/11 (45,4%) pacientes e normalidade dessa relação em 1/11 paciente. Em 10/11 pacientes (90,1%) demonstrou-se a presença do pico de lipídios e lactato (Fig. 10).

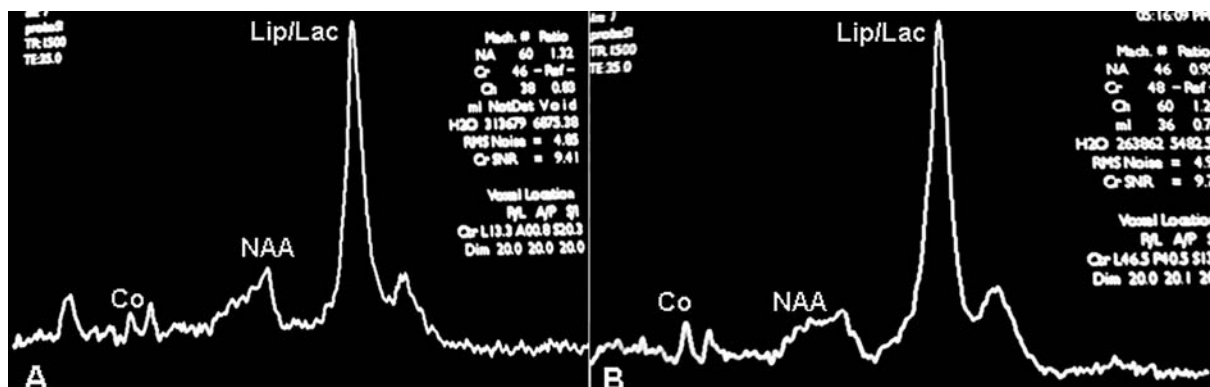


Figura 10A e B. Espectroscopia de protons por RM em lesões toxoplasmóticas com redução do pico do NAA e presença de lipídios e lactato. A) Pico normal da Co e B) Aumento da Co.

Tabela 7 – Distribuição da frequência de lesões, conforme as relações dos metabólitos da espectroscopia de protons por RM, de 11 pacientes – Hospital Universitário Oswaldo Cruz – Universidade de Pernambuco, Recife – PE – Outubro de 2005 – Janeiro de 2006

Relação dos metabólitos	Pacientes	
	n	%
NAA alto	0	0,0
NAA baixo	11	100,0
NAA normal	0	0
Co alta	5	45,4
Co normal	1	9,1
Co baixa	5	45,4
Lipídios/lactato	10	90,1

A presença de edema peri-lesional do tipo vasogênico foi visto em 19/20 pacientes (Fig. 11).



Figura 11A, B, C e D. Zona Periférica (Edema). A) Imagem de RM ponderada em T2; B) Imagem de RM ponderada em T2 “FLAIR”.

A revisão anatomo-patológica dos casos selecionados como neurotoxoplasmose revelou lesões múltiplas e bilaterais, com padrões morfológicos relativamente uniformes na sua estrutura.

Macroscopicamente a lesão toxoplasmótica apresentou padrão em múltiplas camadas representando aspectos correspondentes a fenômenos degenerativos e reacionais do tecido cerebral. As lesões, em geral arredondadas, tipo abscesso, apresentavam área central em geral nodular, pálida, homogênea com halo escuro circundante, por vezes com focos hemorrágicos. Mais externamente, observou-se uma área difusa, amarelada, de limites imprecisos. Em cortes seriados, observou-se por vezes, uma projeção digitiforme do halo escuro para o interior do centro pálido (Fig 12).



Figura 12. Aspecto macroscópico da lesão

Microscopicamente, cada uma dessas camadas da lesão expressava manifestações de agressão ou defesa do tecido cerebral. O centro pálido correspondia à área de necrose do tipo coagulativa, incluindo tanto o tecido parenquimatosos, como a rede vascular presente nessa região, freqüentemente com trombose hialina (Fig. 13). O aspecto de “fantasma tissular” era

acentuado pela ausência de coloração nuclear, tanto nas células neurais, como nos vasos sanguíneos. Fragmentos nucleares de coloração basofílica, ou mesmo possíveis toxoplasmas livres, apenas ressaltavam a perda de afinidade pela hematoxilina na área necrótica.

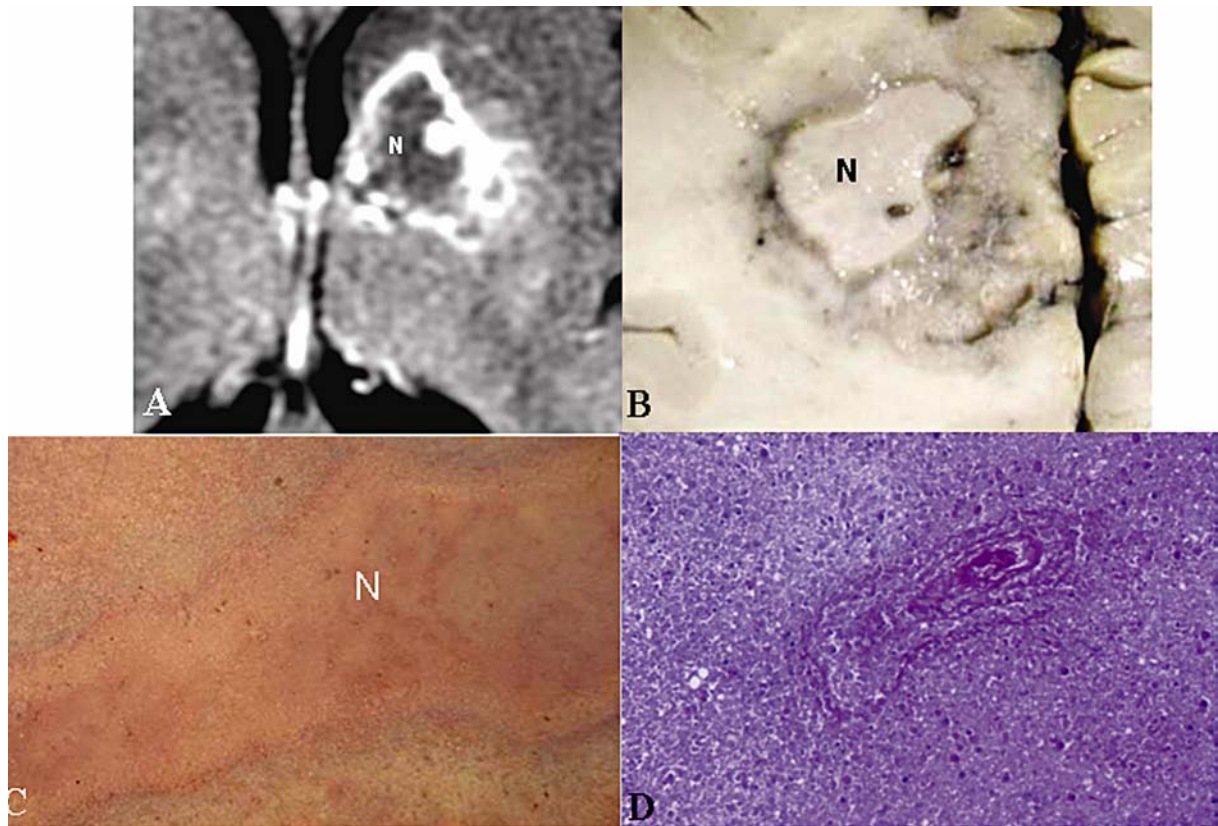


Figura 13A, B, C e D. Zona Central (necrose). A) Imagem de RM ponderada em T1 após o contraste Venoso; B) Corte macroscópico; C) Estereofotografia em corte histológico, tricrômico de Masson e D) Corte histológico em área de necrose coagulativa do parênquima e vaso sanguíneo, (HE 25x).

No tecido em torno à área necrótica, observou-se as manifestações reacionais do tecido são. Aqui, havia maior variedade na intensidade de cada fenômeno, possivelmente correspondendo a diferentes estágios lesionais. O halo escuro correspondia a vasodilatação com acentuada hiperemia, ocorrendo ocasionalmente necrose vascular fibrinóide e focos de hemorragia (Fig 14). Associava-se a infiltração celular inflamatória de intensidade variável, com a presença de linfócitos, plasmócitos e sobretudo de macrófagos, muitos dos quais lipofágicos (Fig. 15). Nessas áreas foram identificados, com maior frequência, os

pseudocistos parasitários (Fig 16). Com a redução do exsudato celular nas áreas mais externas, tornava-se possível observar manifestações puras do edema tissular caracterizada por microvacuolização, chamado de espongiose (Fig. 17).

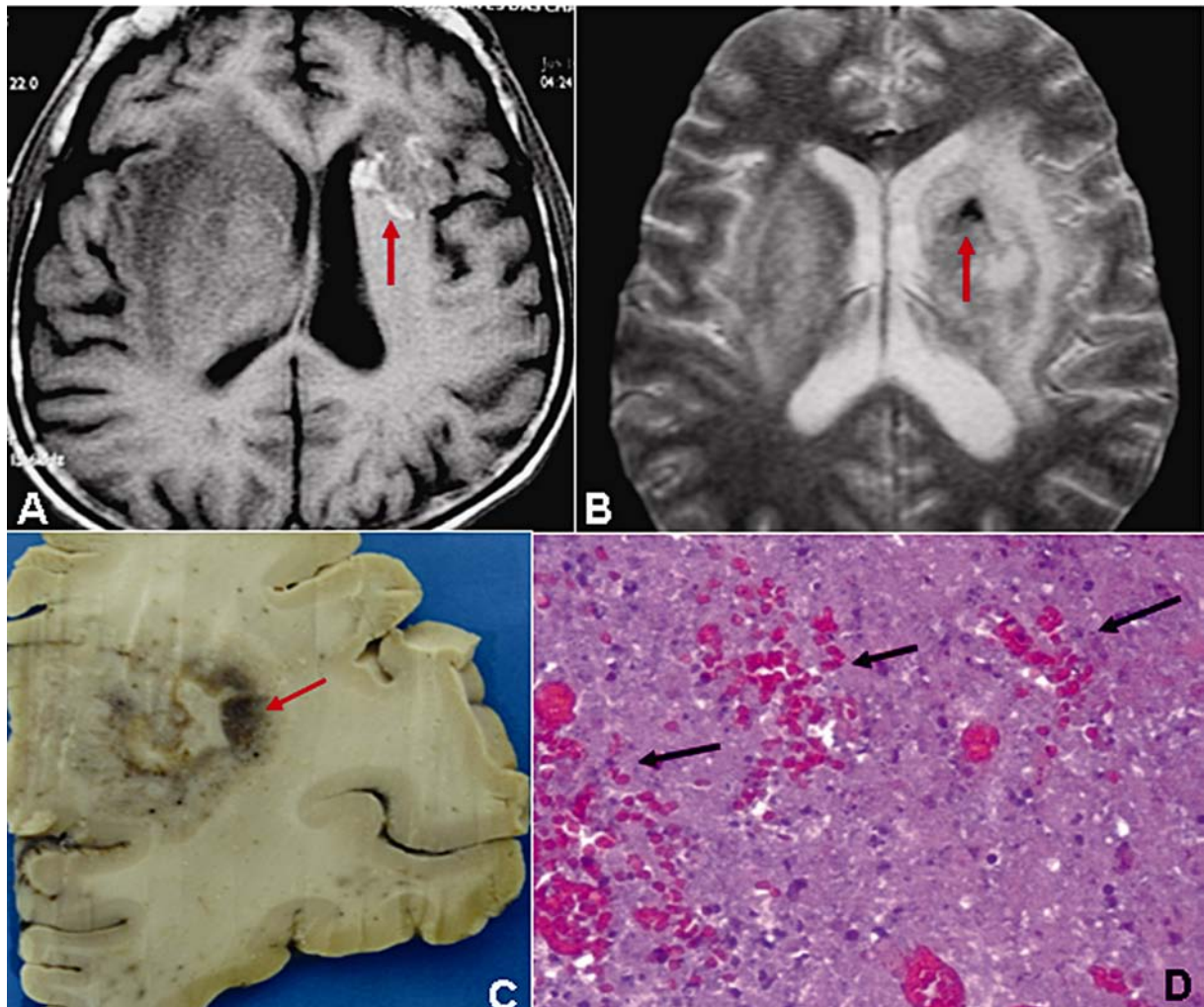


Figura 14A, B, C e D. Focos de hemorragia (setas) no halo hiperêmico (Zona Intermediária). A) Imagem T1 com área hiperintensa; B) Imagem T2* com área hipointensa; C) Corte macroscópico frontal direito e D) Corte histológico em área de hemorragia (HE 25x).

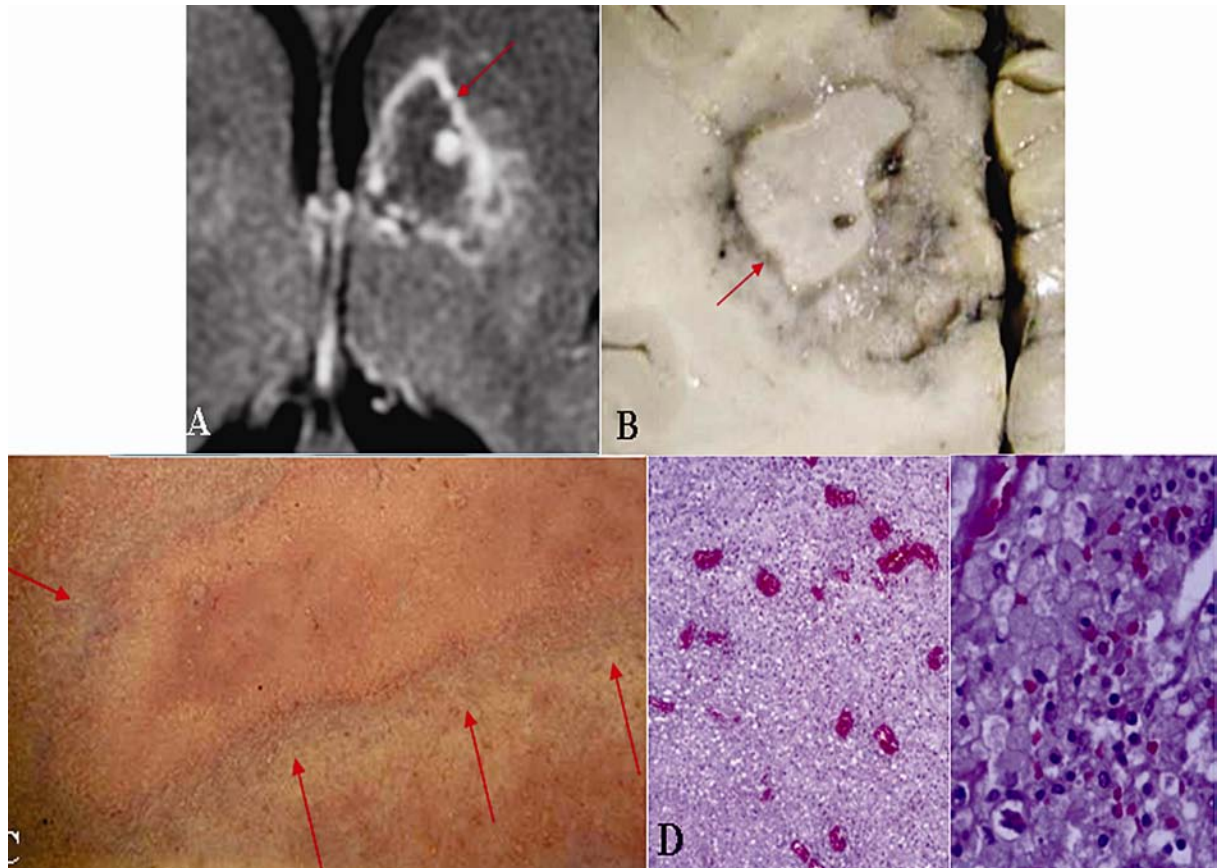


Figura 15A, B, C e D. Zona Intermediária (inflamação): A) Imagem de RM B) Macroscopia C) Estereofotografia de corte histológico, tricrômico de Masson e D) Corte histológico em áreas de hiperemia (HE 25x) e infiltrado histiocitário lipofágico (HE 400x).

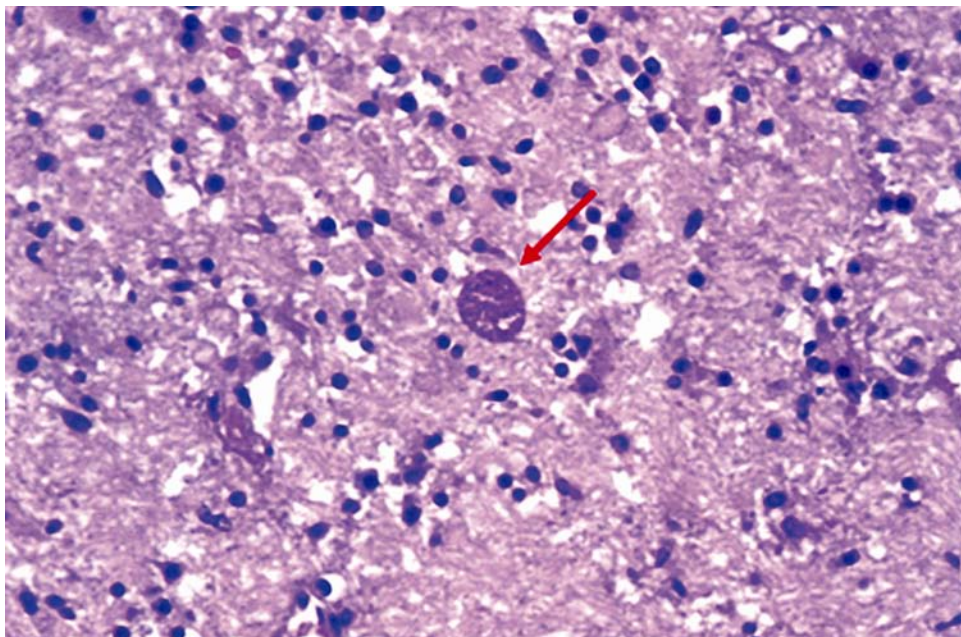


Figura 16. Pseudocisto parasitário (seta) em zona intermediária (HE 100x).

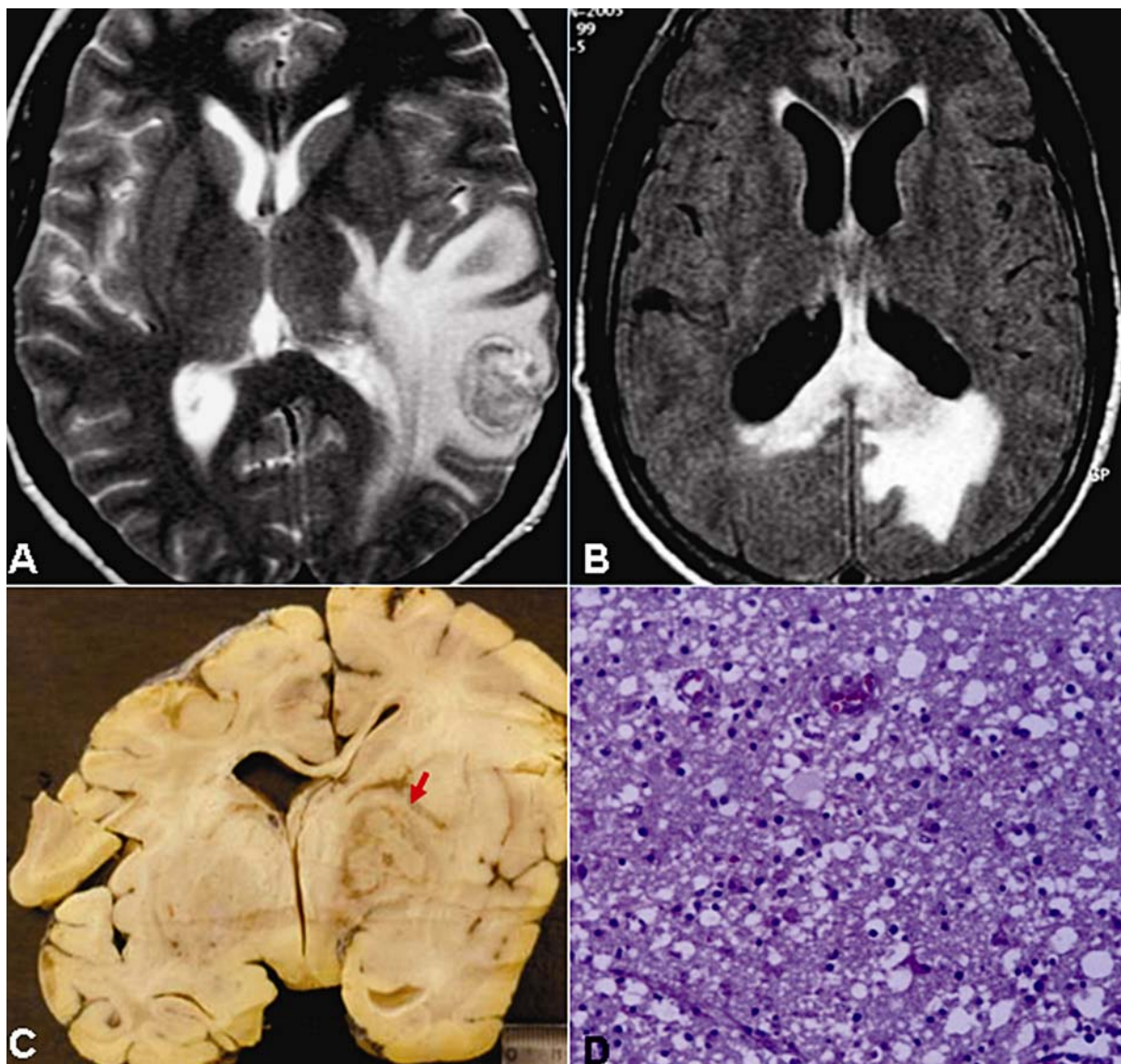


Figura 17A, B, C e D. Zona Periférica (Edema). A) Imagem de RM ponderada em T2; B) Imagem de RM ponderada em T2 “FLAIR”; C) Corte macroscópico com lesão em núcleo lenticular direito; D) Corte histológico em área de espongiose (HE 25x).

Macroscopicamente constatamos a presença de reentrância do halo hiperêmico em área de necrose das lesões, demonstrando microscopicamente uma insinuação da zona intermediária para o interior da área central de necrose. Isso corresponde à imagem de RM da área noduliforme acolada à superfície interna da parede da lesão, denominada na literatura com alvo excêntrico. Esta imagem noduliforme pode ser regular e nodular, mas algumas

vezes irregular e meio amorfa. Esta alteração apresenta, à semelhança da zona intermediária, significativo realce após a administração do contraste por via venosa nas imagens por RM. Na documentação por estereofotografia, esse sinal se expressa como uma projeção digitiforme do halo inflamatório para o interior do centro necrótico que correspondia a um particular detalhe morfológico da lesão que denominamos de sinal da península (Figs. 18 e 19). Este, nem sempre foi observado, em razão provavelmente de planos de corte inapropriados.

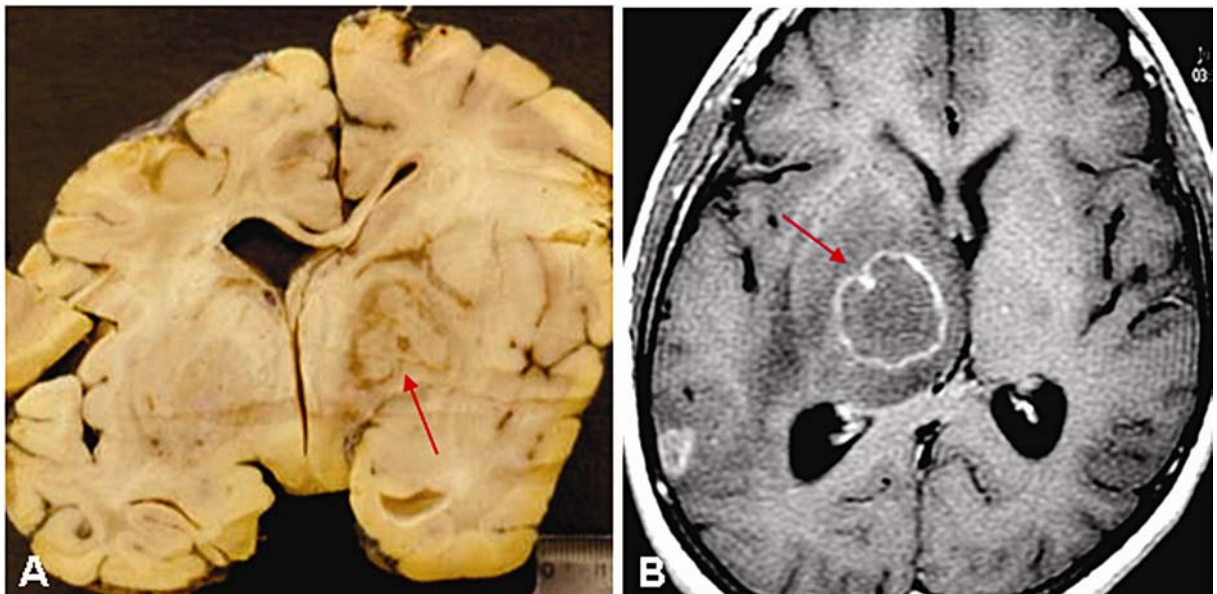


Figura 18A e B. Sinal do alvo excêntrico (sinal da península). A) Imagem T1 pós-contraste; B) Corte macroscópico com lesão em núcleo lenticular direito.

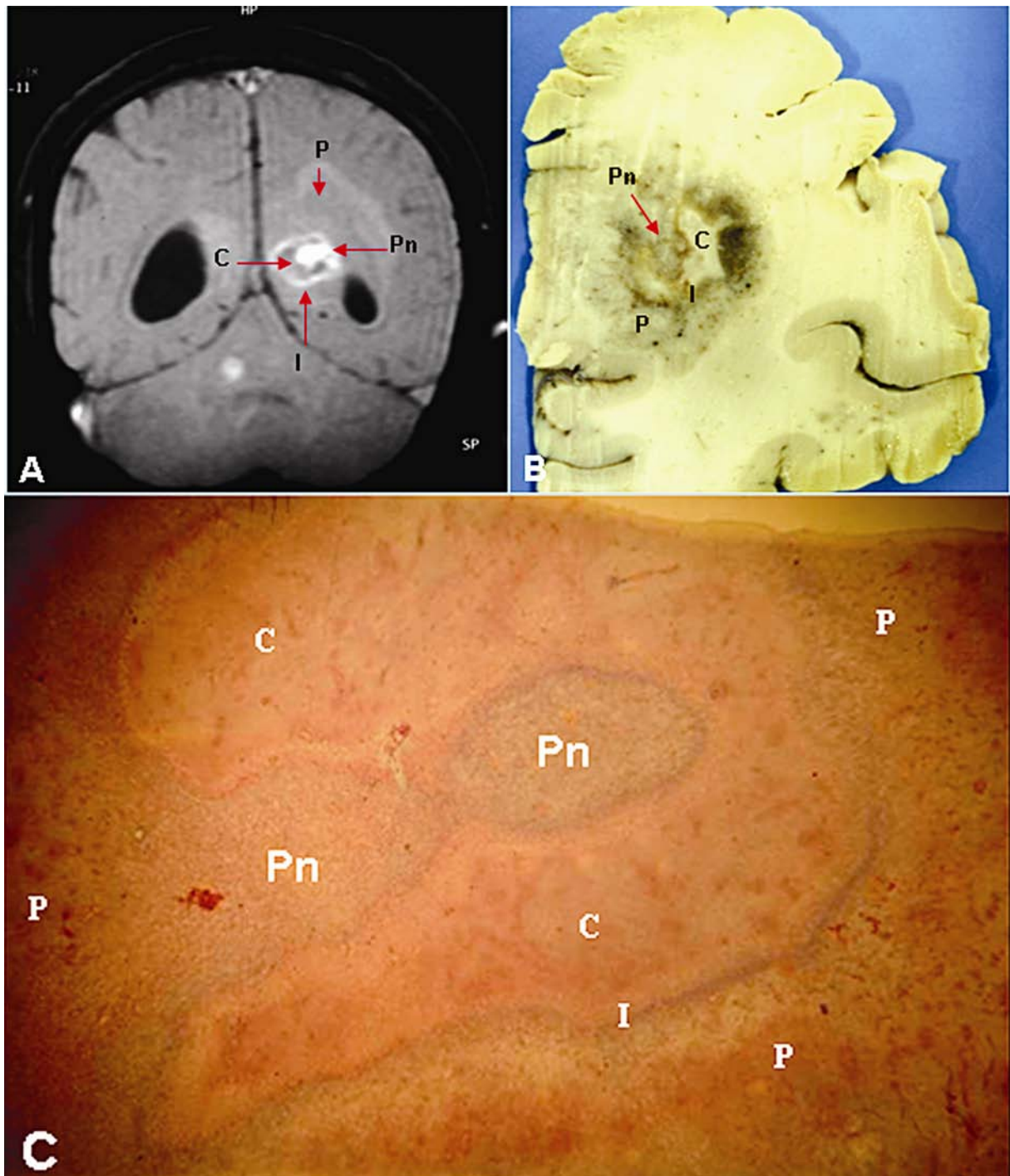


Figura 19A, B e C. Componentes da lesão toxoplasmótica: P = zona periférica (edema); I = zona intermediária (inflamação); C = zona central (necrose); Pn = Península (inflamação). A) imagem de RM coronal T1 pós-contraste; B) corte macroscópico frontal direito e C) estereofotografia em corte histológico, tricrômico de Masson.

6 DISCUSSÃO

As lesões cerebrais focais nos pacientes com SIDA podem ser causadas por uma gama de entidades infecciosas ou não infecciosas (BALL, 2003). O comprometimento do SNC pelo *T gondii* é a causa mais comum de massa intracraniana nesses pacientes (SAKAIE, GONZALEZ, 1999). A RM embora possua alta sensibilidade para detectar essas lesões focais, maior inclusive que a TC, não tem boa especificidade para definir o diagnóstico etiológico entre elas (McGUIRE, 2003; FIGUEIREDO; MACHADO, 2003; RAMSEY, GEREMIA, 1988). Desta forma, estabelecer o diagnóstico diferencial entre estas lesões é uma tarefa difícil e um desafio na prática médica diária do radiologista.

Do ponto de vista de sintomatologia clínica, a forma como a neurotoxoplasmose se apresenta é bastante inespecífica, não sendo possível distingui-la de outras infecções ou mesmo do linfoma encefálico primário (SAKAIE, GONZALEZ, 1999). Em nosso trabalho, à semelhança da literatura (POST et al., 1983; WHITEMAN et al., 2002), a sintomatologia predominante foi cefaléia, hemiparesia e crises epiléticas (Tabela 2).

Quanto ao estado imunológico de nossos pacientes, a média de linfócitos T CD4 foi de 93 ± 112 células/mm³ de sangue, estando a maioria (65%) abaixo de 100 células/mm³. Estes achados estão coerentes com aqueles vistos em outros artigos (ARENDT et al., 1999; WHITEMAN et al., 2002), e se explica pelo tropismo do vírus HIV pelas células que têm em sua superfície a proteína CD4 (ARENDT et al., 1999).

Em 95% dos casos dessa série as lesões foram múltiplas. Esta apresentação é a descrita na literatura como a mais freqüente em toxoplasmose (KORALNIK, 2005; CIRCILLO, ROSENBLUM, 1990). Entre todas as lesões estudadas em nosso trabalho (n=119), 81,5% (97/119) encontravam-se no compartimento supratentorial. Quando

correlacionamos estes dados com os de outros autores percebemos que há coincidência destes achados (KORALNIK, 2005; FIGUEIREDO, MACHADO, 2003).

As lesões de neurotoxoplasmose, após a administração do contraste por via venosa, podem apresentar realce periférico ou difuso, também denominado nodular (LEVY, ROSENBLOOM, PERRETT, 1986; WEISBERG, GREENBERG, STAZIO, 1988). Quanto a esse tipo de impregnação, nosso trabalho está de acordo com a literatura (BARGALLÓ et al., 1996; RAMSEY, GEREMIA, 1988; SAKAIE, GONZALEZ, 1999), mostrando que realce do tipo periférico (anelar) aconteceu em 85,7% das lesões, e difuso em apenas 14,3%. Segundo nossas observações histológicas e de acordo com a literatura, as lesões da neurotoxoplasmose evoluem com intensa necrose central do tipo coagulativa, circundada por halo inflamatório, e edema (espongiose) em sua porção mais externa. É de se esperar que na RM estas lesões apresentem impregnação anelar (periférica), em uma área correspondente, do ponto de vista histológico, à zona intermediária. Nessa área, encontramos intensa reação inflamatória, com pouca necrose e taquizoítos intra e extra-celular. A zona central é composta exclusivamente por necrose. Esta área não recebe aporte sanguíneo, estando os vasos em seu interior trombosados e com necrose fibrinóide, havendo pouca quantidade de parasitos. Na zona periférica, encontramos pseudocistos de toxoplasma e escasso infiltrado celular inflamatório. Nessa área predomina o edema vasogênico perilesional, expresso histologicamente por espongiose. A quantidade desse edema vai depender do estado imunológico do hospedeiro. Necrose e lesão vascular é praticamente inexistente nesta região. Salientamos que o tipo de realce periférico pelo contraste venoso, não ocorre exclusivamente na neurotoxoplasmose, sendo portanto, um critério pouco específico para o seu diagnóstico (WALOT et al., 1996; NAKAZAKI et al., 2000; LEVY, ROSENBLOOM, PERRETT, 1986; CHANG et al., 1995).

Encontramos em 30% dos nossos casos focos de hipersinal em T1 e hiposinal em T2* no interior das lesões. Outros autores (HAIMES et al., 1989; BARGALLÓ et al., 1996)

também descreveram este comportamento de sinal em T1 e justificaram com a hipótese de haver radicais livres paramagnéticos na lesão que encurtariam o T1 nessas áreas. Entretanto, a possibilidade de focos de sangramento intralesional, embora muito pouco descrito na literatura (TRENKWALDER et al., 1992; CHAUDHARI et al., 1989; WEISBERG, GREENBERG, STAZIO, 1988), poderia ser também outra explicação plausível, sendo descrita com maior frequência, porém não exclusivamente, em lesões agudas (SOTREL, 1989). O mecanismo pelo qual ocorre sangramento nessas lesões é explicado com base em duas hipóteses. A primeira foi a de vasculite imuno-mediada, devido à função preservada das células B. Haveria assim, subsequente trombose e extensa necrose fibrinóide da parede do vaso, que se acompanha de resposta inflamatória perivascular, associado a distúrbio local da coagulação (FRENKEL, 1974). Esta hipótese não tem sido aceita como a mais importante, porque não se tem observado alteração de coagulação ou manifestação hemorrágica em qualquer outra localização no paciente, que viesse suportar esta tese para o mecanismo de sangramento nas lesões toxoplasmóticas (CHAUDHARI et al, 1989). Outra hipótese, e talvez a mais aceita, é a da ocorrência de parasitismo direto do endotélio da parede vascular, com destruição celular ou vasculite, associado à necrose extensa da parede do vaso envolvido (CHAUDHARI et al., 1989). Independente do mecanismo, o que é fato é a presença de sangramento nas lesões do *T gondii* com maior frequência do que em outras lesões, como por exemplo, no linfoma, onde a ocorrência de sangramento é incomum. Mas, embora seja descrito sangramento lesional espontâneo nos linfomas, é maior a ocorrência de hemorragia após tratamento com quimioterapia e/ou radioterapia, ou até mesmo com corticoesteróides (DINA, 1991; CORDOLIANI et al., 1992; CHANG et al., 1995). Apesar disto, presença de hemorragia em uma lesão focal em paciente com SIDA não exclui linfoma primário do SNC (THURNHER et al., 2001).

Outro achado de TC e RM citado em diversos artigos é a presença do alvo excêntrico (RAMSEY, GEREMIA, 1988; BARGALLÓ et al., 1996). Postula-se que no sinal do alvo excêntrico, também denominado pseudo-alvo, a imagem noduliforme deverá ter contiguidade com a face interna da parede da lesão. Diferentemente do sinal do alvo, descrito por Welchman em casos de tuberculoma em 1979, em que a nodulação deverá estar separada da parede da lesão (WELCHMAN, 1979). O sinal do alvo excêntrico ou pseudoalvo foi observado em nosso estudo em 16 pacientes (80%) e em 48,7% (58) das lesões, estando semelhante aos 30% descritos na literatura. Esse sinal é considerado sugestivo de neurotoxoplasmose (RAMSEY, GEAN, 1997). Não obstante isso, o alvo excêntrico também pode ser encontrado em doença metastática (RAMSEY, GEREMIA, 1988), linfoma e tuberculoma (BARGALLÓ et al, 1996).

Macroscopicamente constatamos a presença de reentrância do halo hiperêmico em área de necrose das lesões, demonstrando uma insinuação da zona intermediária para o interior da área central de necrose, sendo interpretado como o eixo vascular, fonte dos ramos capilares que deram acesso aos toxoplasmas para o tecido cerebral, projetando a necrose correspondente, como um envoltório em torno do tronco vascular que lhe permitiu desse modo, acesso à área lesada. Observando-se contudo, a estereofotografia do alvo excêntrico, constatamos que a zona intermediária que se projeta para o interior da área de necrose que a envolve, mantém contigüidade com um dos bordos da lesão. Justificando-se desse modo, termos denominado esse detalhe morfológico de sinal da península.

Ao contrário das lesões neoplásicas, particularmente as de alto grau, a lesão encefálica da toxoplasmose não possui áreas de hiperperfusão em seu interior que pudesse ser demonstrada nas imagens de perfusão encefálica com mapa de volume sanguíneo cerebral relativo. Embora exista quebra de barreira hemato-encefálica nestas lesões inflamatórias, não se verifica do ponto de vista histológico focos de angiogênese, ao contrário do visto nas lesões

tumorais (MAIA et al., 2005). Em nossos pacientes que realizaram perfusão encefálica (11 pacientes), todas as lesões tinham hipoperfusão no mapa de volume sanguíneo cerebral.

Em nossa série, as imagens pela técnica de difusão não demonstraram restrição à difusão da água, em concordância com a literatura (CHONG-HAN et al., 2003). Nos abscessos piogênicos, em decorrência da presença de pus espesso no interior da lesão, existe dificuldade para o movimento de difusão da água, com conseqüente restrição a esta difusão (KIM et al., 1998; DESPRECHINS et al., 1999; CHANG et al., 2002; ASAO C et al., 2005). Semelhantemente nos linfomas, que são lesões compactas, sua alta celularidade funciona também como barreira parcial à difusão da água, e desse modo restringe o movimento da água do extra para o intra-celular (CASTILLO et al., 2001; CAMACHO, SMITH, CASTILLO, 2003). Ao contrário desses exemplos, o conteúdo das lesões toxoplasmóticas é predominantemente necrose coagulativa, não havendo deste modo, maiores obstáculos a este trânsito da água em seu interior que ocorre livremente, podendo até, em algumas situações, estar aumentado. Logo, segundo nossos resultados, e em concordância com diversos autores, as imagens realizadas pela técnica de difusão ajuda a excluir abscesso piogênico no diagnóstico diferencial com outras lesões focais no paciente com SIDA, e de forma menos incisiva os linfomas; não oferecendo, entretanto, maiores contribuições para o diagnóstico específico de neurotoxoplasmose.

Alguns autores atribuíam à espectroscopia de prótons papel decisivo na diferenciação da natureza da lesão encefálica focal nos pacientes com SIDA, permitindo por exemplo, a diferenciação entre toxoplasmose e linfoma (CHANG et al., 1995; BRANDÃO, DOMINGUES, 2002). Em nossos casos, a avaliação por espectroscopia de prótons com voxel único e voxel múltiplo revelou redução do NAA em todas as lesões estudadas (100%), de acordo com a literatura (POMPER et al., 2002; SIMONE et al., 1998). Ainda em nossa casuística, houve redução da colina em 5 pacientes (45,5%). Um paciente teve o pico da

colina normal (9,0%) e cinco pacientes (45,5%) demonstraram aumento do pico da colina quando o voxel foi posicionado abrangendo a lesão. Alguns trabalhos (CHINN et al., 1995; WALOT et al., 1996; SIMONE et al., 1998; POMPER et al., 2002; IONITA et al., 2004) concluíram que a espectroscopia de prótons não serve para diferenciar neurotoxoplasmose de linfoma primário do SNC, porque em alguns casos de neurotoxoplasmose o pico da colina esteve normal ou aumentado, assim como em nossa casuística. Explicação hipotética para este comportamento da colina foi aventada, e segundo alguns autores (CHINN et al., 1995), o comportamento espectral da lesão vai depender de sua fase evolutiva. Assim, poderemos encontrar uma lesão toxoplasmótica imatura cuja sua avaliação histológica demonstrará uma significativa celularidade, com muito pouca necrose ou infiltração macrofágica. Desta forma, o espectro resultante terá um pico aumentado de colina, com praticamente nenhum lipídio e baixo pico do NAA. Outra teoria para o aumento da colina se deve ao fato da inclusão da cápsula da lesão dentro da amostra (VENKATESH et al., 2001). Com relação ao pico dos lipídios e lactato, identificamos este metabólito em 90,1% (10/11) dos pacientes estudados em nossa série, estando de acordo com os resultados de alguns autores (CHANG et al., 1995; CHINN et al., 1995; SIMONE et al., 2002). A presença de necrose intralesional e a respiração anaeróbica é o motivo da presença desses metabólitos em níveis significativos (BRANDÃO, DOMINGUES, 2002; CHANG et al., 1995). É descrito que dependendo do grau de maturidade da lesão toxoplasmótica, como nas lesões imaturas, poder-se-á não ser detectado pico de lipídios, devido a pequena proporção de necrose intra-lesional encontrada nesses casos (Chinn et al., 1995).

Com base nessa análise foi possível observar e descrever que: 1) com maior frequência as lesões de neurotoxoplasmose são múltiplas; 2) embora não exista uma localização de preferência no encéfalo, encontramos maior número de lesões nos lobos frontais (subcorticais) e gânglios da base; 3) com relação à captação do contraste administrado

por via venosa, observamos dois padrões de realce das lesões, um periférico que foi o mais freqüente, e outro difuso; 4) o sinal de TC e RM, chamado alvo excêntrico, e que fundamentado histopatologicamente foi denominado nesse trabalho de sinal da península, foi detectado em praticamente metade das lesões e 5) com relação a EPRM, observamos três padrões de comportamento da Co, a) baixa, b) inalterada e c) alta. Em todas essas situações havia redução importante do NAA e presença de lipídios e lactato.

7 CONCLUSÃO

A análise descritiva das alterações observadas nas imagens de ressonância magnética, e confrontadas com os seus fundamentos histopatológicos, possibilitaram observar:

1. As lesões da neurotoxoplasmose se apresentam na RM como mais comumente múltiplas; localizadas preferencialmente nos hemisférios cerebrais, podendo entretanto situar-se em qualquer região do encéfalo; podem apresentar áreas hiperintensas em T1 e hipointensas em T2* decorrente da presença de hemorragia; e que impregnam predominantemente de maneira periférica pelo contraste venoso; associando-se em quase todas as vezes com algum grau de edema vasogênico.
2. Descrevemos três tipos de comportamento da Co no espectro dessas lesões: a) Co baixa; b) Co inalterada e c) Co alta, não sendo observado um padrão espectroscópico definido para essa doença.
3. Fundamentamos as alterações das lesões de neurotoxoplasmose vistas nos exames de RM, com aqueles histopatológicos vistos e descritos nos casos de arquivo por nós selecionados. O sinal do alvo excêntrico, detalhe morfológico dos exames de RM, foi relacionado com a histopatologia, descrevendo-se dessa forma, o que denominamos sinal da península.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGARWAL, M. et al. Higher succinate than acetate levels differentiate cerebral degenerating cysticerci from anaerobic abscesses on in-vivo proton MR spectroscopy. **Neuroradiology**, vol. 46, p. 211-215, 2004.
- AGRAWAL, D.; HUSSAIN, N. Decompressive craniectomy in cerebral toxoplasmosis. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, vol. 24, p. 772-773, 2005.
- ANGELIE, E. et al. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: proton MR spectroscopic imaging study. **Am J Neuroradiol**, vol. 22, p. 119-127, 2001.
- ARENDT, G. et al. Long-term course and outcome in AIDS patient with cerebral toxoplasmosis. **Munksgaard International Publishers Ltd**, vol. 100, n. 3, p. 178-184, 1999.
- ARENDT, G.; HEFFER, H.; FIGGE, C. et al. Two cases of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients mimicking HIV- related dementia. **Am J Neuroradiol**, vol. 238: p. 439 – 442, 1991.
- ASAO, C.; KOROGE, Y.; KITAGIMA, M. et al. Diffusion-weighted Imaging of radiation-Induced Brain Injury for Differentiation from Tumor recurrence. **Am J Neuroradiol**, vol. 26: p. 455-460, 2005.
- ASPINALL, T.V. et al. Prevalence of toxoplasma gondii in commercial meat products as monitored by polymerase chain reaction-food for thought? **Int J Parasitol**, vol. 32, p. 1193-1199, 2002.
- BAILEY, R.; BALCH, A.; VENKATISH, R. et al. Sensory motor neuropathy associated with AIDS. **Neurology**, vol. 38: p. 886 – 891, 1988.
- BALL, S. C. A solitary brain lesion in a patient with AIDS. **AIDS Reader**, vol. 13, p. 11-14, 2003.
- BARGALLÓ, J. et al. The target sign: is it specific sign of CNS tuberculoma? **Neuroradiology**, vol. 38, p. 547-550, 1996.
- BARKER, P.; LEE, R. R.; MCARTHUR, J. C. AIDS dementia complex: evaluation with proton MR spectroscopic imaging. **Radiology**, vol. 195, p. 58-64, 1995.
- BASÍLIO DE OLIVEIRA, C. A. et al. Alterações neurológicas na infecção pelo HIV. In: BASÍLIO DE OLIVEIRA, C. A. **ATLAIDS** - Atlas de patologia da síndrome de imunodeficiência adquirida. São Paulo:Atheneu, 2005, p. 277-307.
- BASSER, P.J. Diffusion and diffusion tensor MR imaging. In: ATLAS S.W. ed. **Magnetic resonance Imaging of the brain and spine**. Third edition, Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, 2002, vol. I, cap. 07, p. 197-214.
- BERGER, J. R. Mass lesions of the brain in AIDS: the dilemmas of distinguishing toxoplasmosis from primary CNS lymphoma. **Am J Neuroradiol**, vol. 24, p. 554-555, 2003.

BORGES, A. S.; FIGUEIREDO, J. F. C. **Evaluation of intrathecal synthesis of specific IgG antibodies against *Toxoplasma gondii* in the diagnosis assessment of presuntive toxoplasma encephalitis in aids patients.** Rev Soc Bras Med Trop, vol . 37: p. 480-484, 2004.

BRAGG, D. C.; ROBERTSON, K.; HALL, C.; MEEKER, R. B. Techniques to measure neurologic disease progression in HIV-1 patients. **NeuroAids**, vol. 3, n. 4, 2000.

BRANDÃO, L. A.; DOMINGUES, R. C. Infecção. In: **Espectroscopia de prótons do encéfalo**. Princípios e aplicações. Rio de Janeiro: Revinter, 2002a. Cap. 9, p. 109-128.

BRANDÃO, L. A.; DOMINGUES, R. C. Introdução e técnica. In: **Espectroscopia de prótons do encéfalo**. Princípios e aplicações. Rio de Janeiro: Revinter, 2002b. Cap. 1. p. 2-13.

BRIGHTBILL, T. C. et al. Neurosyphilis in HIV-positive and HIV-negative patients: neuroimaging findings. **AJNR Am J Neuroradiol**, vol. 16, p. 703-711, 1995.

BROWN R. **On the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies.** *Philos Mag Ann Philos* 1828; New Series 4.

BUDKA, H. Human immunodeficiency virus (HIV)-induced disease of the central nervous system: pathology and implications for pathogenesis. **Acta Neuropathol**, vol. 77, p. 225-236, 1989.

BURTSCHER, I. M.; HOLTAS, S. In vivo proton MR spectroscopy of untreated and treated brain abscesses. **Am J Neuroradiol**, vol. 20, p. 1049-1053, 1999.

BUTZEN, J. et al. Discrimination between neoplastic and nonneoplastic brain lesions by use of proton MR spectroscopy: the limits of accuracy with a logistic regression model. **Am J Neuroradiol**, vol. 21, n. 7, p. 1213-1219, 2000.

CAMACHO, D. L. A.; SMITH, L. K.; CASTILLO, M. Differentiation of toxoplasmosis and lymphoma in AIDS patients by using apparent diffusion coefficients. **Am J Neuroradiol**, vol. 24, p. 633-637, 2003.

CASTILLO, M. et al. Proton MR spectroscopic characteristics of a presumed giant sub-cortical heterotopia. **Am J Neuroradiol**, vol. 14, p. 426-429, 1993.

CASTILLO, M.; KWOCK, L.; MUKHERJI, S. K. Clinical applications of proton MR spectroscopy. **Am J Neuroradiol**, vol. 17, p. 1-15, 1996.

CASTILLO, M.; SMITH, J. K.; KWOCK, L. et al. Apparent Diffusion Coefficients in the Evaluation of High-Grade cerebral Gliomas. **Am J Neuroradiol**, vol. 22: p. 60-64, 2001.

CDC. Center of Disease and Control. Epidemiologic notes and reports possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS). California:MMWR, vol. 31, n. 48, p. 652-654, 1982.

CDC. Center of Disease and Control. **Pneumocystis pneumonia**. Los Angeles:MMWR Weekly, vol. 30, n. 21, p. 250-252, 1981.

CDC. Center of Disease and Control. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants – New York, New Jersey, California. **MMWR**, vol. 31, n. 49, p. 665-667, 1982.

CHANG, K. H.; SONG, J. C.; KIM, S. H. In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in intracranial cystic masses. **Am J Neuroradiol**, vol. 19, p. 401-405, 1998.

CHANG, L. et al. Brain lesions in patients with AIDS: H-1 MR spectroscopy. **Radiology**, vol. 197, n. 2, p. 525-531, 1995.

CHANG, L. et al. Radiologic-pathologic correlation. Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS. **Am J Neuroradiol**, vol. 16, p. 1653-1663, 1995.

CHANG, S. C. et al. Diffusion-weighted MRI features of brain abscess and cystic or necrotic brain tumors comparison with conventional MRI. **J Clin Imaging**, vol. 26, p. 227-236, 2002.

CHAUDHARI, A. B.; SINGH, A.; JINDAL, S.; POON, T. P. Haemorrhage in cerebral toxoplasmosis. **S Afr Med J**, vol. 76, p. 272-274, 1989.

CHIANG, F. L. et al. Fulminant cerebral lymphoma in AIDS. **Am J Neuroradiol**, vol. 17, p. 157-160, 1996.

CHINN, R. J. S. et al. Toxoplasmosis and primary central nervous system lymphoma in HIV infection: diagnosis with MR spectroscopy. **Radiology**, vol. 197, p. 649-654, 1995.

CHONG, W. K. et al. Localized cerebral proton magnetic resonance spectroscopy in HIV infection and AIDS. **Am J Neuroradiol**, vol. 15, p. 21-25, 1994.

CHONG, W. K. et al. Proton spectroscopy of the brain in HIV infection: correlation with clinical, immunologic, and MR imaging findings. **Radiology**, vol. 188, n. 1, p. 119-124, 1993.

CHONG-HAN CH, CORTEZ SC, TUNG GA. Diffusion-weighted MRI of cerebral toxoplasma abscess. **Am J Roentgenol**, vol. 181: p. 1711-14, 2003.

CIRICILLO, S.; ROSENBLUM, M. Use of CT and MR imaging to distinguish intracranial lesions and to define the need for biopsy in AIDS patients. **J Neurosurg**, vol. 73, p. 720-724, 1990.

CORDOLIANI. et al. Primary cerebral lymphoma in patients with AIDS: MR findings in 17 cases. **Am J Neuroradiol**, vol. 159, p. 841-847, 1992.

CURRAN, J. W. et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. **New Engl J Med**, vol. 310, n. 2, p. 69-75, 1984.

CURRAN, J. W. et al. The epidemiology of AIDS: current status and future prospects. **Science**, vol. 229, p. 1.352-1.357, 1985.

DAL PAN, G. J.; GLASS, J. D.; MCARTHUR, J. C. Clinicopathologic correlations of HIV-1-associated vacuolar myelopathy: an autopsy-based case-control study. **Neurology**, vol. 44, p. 2.159-2.164, 1994.

DAMADIAN R. Tumor detection by magnetic resonance. **Science**, vol. 171: p. 1151-1153, 1971.

DANIELSEN E.R.; ROSS, B. Focal lesions: ectopic grey matter, HIV related lesions, tumors and tuberculoma. In: **magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases**. New York:Marcel Dekker Inc, 1999, p. 196-205.

DASTIDAR, P. Overview of neuroradiological MRI. **IJBEM**, vol. 1, n. 1, p. 17-22, 1999.

DE LA MONTE, S. M. et al. Subacute encephalomyelitis of AIDS and its relation to HTLV-III Infection. **Neurology**, vol. 37, n. 4, p. 562-569, 1987.

DESPRECHINS, B. et al. Use of diffusion-weighted MR imaging in differential diagnosis between intracerebral necrotic tumors and cerebral abscesses. **Am J Neuroradiol**, vol. 20, p. 1.252-1.257, 1999.

DINA, T. Primary nervous system lymphoma versus toxoplasmosis in AIDS. **Radiology**, vol. 179, p. 521-526, 1991.

DUBEY, J. P. Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii*. **Int J Parasitol**, vol. 28, p. 1.019-1.024, 1998.

DUBEY, J. P; LINDSAY, D. S.; SPEER, C. A. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and aporozoites and biology and development of tissue cysts. **Clin Microbiol Rev**, vol. 11, p. 502-505, 1999.

EISENBERG, A. D.; MANI, J. R.; NORMAN, D. Differentiation of toxoplasmosis and lymphoma in HIV-positive patients, utilizing gadolinium-enhanced MRI. **Radiology**, p. 177-231, 1990.

ENZMANN, D. R.; BRITT, R. H.; PLACONE, R. Staging of human brain abscess by computed tomography. **Radiology**, vol. 146, p. 703-708, 1983.

ERNST, T. M. et al. Cerebral toxoplasmosis and lymphoma in AIDS: perfusion MR imaging experience in 13 patients. **Radiology**, vol. 208, n. 3, p. 663-669, 1998.

ERNST, T. M. et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and immunodeficiency virus-associated white matter lesions in AIDS: magnetization transfer MR imaging. **Radiology**, vol. 210, p. 539-543, 1999.

EVERALL, I. P. et al. Cortical synaptic density is reduced in mild to moderate human immunodeficiency virus neurocognitive disorder. **Brain Pathology**, vol. 9, p. 209-217, 1999.

FIGUEIREDO, J. F. C.; MACHADO, A. A. Emergências em adultos portadores de síndrome de imunodeficiência adquirida. **Medicina, Ribeirão Preto**, vol. 36, p. 357-364, 2003.

FRENKEL, J.K. Pathology and pathogenesis of congenital toxoplasmosis. **Bull NY Acad Med**, vol. 50: p. 182-191, 1974.

GARG, M. et al. Etiological categorization of brain abscesses with in vivo proton MR spectroscopy. **Radiology**, vol. 230, p. 519-527, 2004.

GARLIPP, C. R.; ROSSI, C. L.; BOTTINI, P. V. Cerebrospinal fluid profiles in acquired immunodeficiency syndrome with and without neurocryptococcosis. Journal: **Rev Inst Med Trop São Paulo**, 1997 vol. 39, n. 6, p. 323-326, 1997.

GILDENBERG, P. L.; GATHE JR, J. C.; KIM, J. H. Stereotactic biopsy of cerebral lesions in AIDS. **Clin Infect Dis**, vol. 30, p. 491-499, 2000.

GLASS, J. D.; JOHNSON, R. T. Human immunodeficiency virus and the brain. **Ann Rev Neurosci**, vol. 19, p. 1, 1996.

GRAFE, M. R. et al. Abnormalities of the brain in AIDS patients: correlation of post mortem MR findings with neuropathology. **Am J Neuroradiol**, vol. 11, p. 905-911, 1990.

GRAHAM, D. I.; BELL, J. E.; IRONSIDE, J. W. Infectious. In: **Color Atlas and text of neuropathology**. Barcelona: Mosby-Wolfe, 1995. p. 37-54.

GRAND, S. et al. Necrotic tumor versus brain abscess: importance of amino acids detected at 1H MR spectroscopy-initial results. **Radiology**, vol. 213, p. 785-793, 1999.

GUO, A. C.; CUMMINGS, T. J.; DASH, R. C.; PROVENZALE, J. M. Lymphomas and high-grade astrocytomas: comparison of water diffusibility and histologic characteristics. **Radiology**, vol. 224, p. 177-183, 2002.

GUPTA, R. K.; VATSAL, D. K.; HUSAIN, N. Differentiation of tuberculous from pyogenic brain abscesses with in vivo proton MR spectroscopy and magnetization transfer MR imaging. **Am J Neuroradiol**, vol. 22, p. 1.503-1.509, 2001.

HAIMES AB, ZIMMERMAN RD, MORGELLO S et al. MR imaging of brain abscesses. **Am J Roentgenol**, 152:1073-85, 1989.

HAKIM, S. L.; RADZAN, T.; NAZMA, M. Distribution of anti-toxoplasma gondii antibodies among Orang Asli (aborigines) in Peninsular Malaysia. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, vol. 25, p. 485-489, 1994.

HAMMER, S. M. et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. **N Engl J Med**, vol. 337, n. 11, p. 725-733, 1997.

HARTMANN, M. et al. Restricted diffusion withing ring enhancement is not pathognomonic for brain abscess. **Am J Neuroradiol**, vol. 22, p. 1.738-1.742, 2001.

HAWKINS, C. P. et al. Pathological findings correlated with MRI in HIV infection. **Neuroradiology**, vol. 35, p. 264-268, 1993.

HIMMEIREICH, U. et al. Identification of *Staphylococcus aureus* brain abscess: rat and human studies with ¹H NR spectroscopy¹. **Radiology**, vol. 236, p. 261-270, 2005.

HOFFMAN, J. M. et al. FDG-PET in differentiating lymphoma from nonmalignant central nervous system lesions in patients with AIDS. **J Nucl Med**, vol. 34, p. 567-575, 1993.

HOROWITZ, S. L. et al. CNS toxoplasmosis in acquired immunodeficiency syndrome. **Arch Neurol**, vol. 40, p. 649-652, 1983.

IONITA, C. et al. MR imaging in toxoplasmosis encephalitis after bone marrow transplantation: paucity of enhancement despite fulminant disease. **Am J Neuroradiol**, vol. 25, p. 270-273, 2004.

ISSAKHANIAN, M. et al. HIV-2 infection with cerebral toxoplasmosis and lymphomatoid granulomatosis. **J Neuroimaging**, vol. 11, n. 2, p. 212-216, 2001.

JANKU, J. Pathogenesa a patologicka anatomie tak nazvancho vrozencho kolobomu zlute skvny v oku normaine velikem a mikrophthalmickem s nalezem parazitu v sitnici. **Cas Kek Ces**, vol. 62, p. 1021-1027, 1054-1059, 1081-1085, 111-1115, 1138-1144, 1923.

JUWEID, M. E.; CHESON, B. D. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. **N Engl J Med**, vol. 354, p. 496-507, 2006.

KADOTA, T.; HORINOUCI, T.; KURODA, C. Development and aging of the cerebrum: assessment with proton MR spectroscopy. **Am J Neuroradiol**, vol. 22, p. 128-135, 2001.

KASTRUP, O.; WANKE, I.; MASCHKE, M. Neuroimaging of infections. **NeuroRx**[®], 2, p. 324-332, 2005.

KESSLER, L. S. et al. Thallium-201 brain SPECT of lymphoma in AIDS patients: pitfalls and technique optimization. **Am J Neuroradiol**, vol. 19, p. 1.105-1.109, 1998.

KIM, S. H. et al. Brain abscess and brain tumor: discrimination with in vivo H-1 MR spectroscopy. **Radiology**, vol. 204, p. 239-245, 1997.

KIM, Y. J. et al. Brain abscess and necrotic or cystic brain tumor: discrimination with signal intensity on diffusion-weighted MR imaging. **Am J Neuroradiol**, vol. 171, p. 1.487-1.490, 1998.

KORALNIK, I. J. Neurologic diseases caused by human immunodeficiency virus-1 and opportunistic infections. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. **Infectious diseases and their etiologic agents**. 6^a ed. Philadelphia:Elsevier, 2005, Cap. 120, vol. 1, p. 1583-1601.

KUKER, W. et al. Diffusion - weighted MRI in herpes simplex encephalitis: a report of three cases. **Neuroradiology**, vol. 46, p. 122-125, 2004.

LAMMERTSAMA, A. A.; CUNNINGHAM, V. J.; DEIBER, M. P. et al. Combination of dynamic and integral methods for generating reproducible functional CBF images. **J Cerebr Blood Flow Metab**, vol.10: p. 675-686, 1990.

LAUTERBUR, P. C. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. **Nature**, vol. 242: p. 190-191, 1973.

LAUTERBUR, P.C.; MANSFIELD, P. **Press release**: the 2003 Nobel Prize in physiology or medicine, 2003.

LEE, H. J. et al. Toxoplasmosis of the corpus callosum: another butterfly. **Am J Roetgenol**, vol. 166, p. 1280-1281, 1996.

LEE, V. W. et al. Intracranial mass lesions: sequential thallium and gallium scintigraphy in patients with AIDS. **Radiology**, vol. 211, p. 507-512, 1999.

LEVY, R. M. et al. The efficacy of image guided stereotactic brain biopsy in neurologically symptomatic AIDS patients. **Neurosurgery**, vol. 30, p. 186-190, 1992.

LEVY, R. M.; PONS, V. G.; ROSEMBLUM, M. L. Central nervous mass lesions in the AIDS. **J Neurosurg**, vol. 61, p. 9-16, 1984.

LEVY, R. M.; BREDESEN, D.E.; ROSENBLUM, M. L. Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. **J Neurosurg**, vol. 62, n. 4, p. 475-495, 1985.

LEVY, R. M.; ROSENBLUM, S.; PERRETT, L. V. Neuroradiologic findings in AIDS: a review of 200 cases. **Am J Neuroradiol**, vol. 7, p. 833-839, 1986.

LONGO, R. et al. Quantitative ³²P MRS of the normal adult human brain: assessment of interindividual differences and ageing effects. **MMR Biomed**, 6, p. 53-57, 1993.

LUFT, B. J. et al. Outbreak of central-nervous-system toxoplasmosis in western Europe and North America. **Lancet**, vol. 1, p. 781-784, 1983.

MCARTHUR J. C.; BECKER P. S.; PARISI J. E. et al. Neuropathological Changes in Early HIV-1 Dementia. **Ann Neurol**, vol. 26: p. 681-684, 1989.

McGUIRE, D. **Neurologic manifestations of HIV**. Insite knowledge base chapter. California:University of California, 2003.

McGUIRE, D; GREENE, W. C. Neurological damage in HIV infection. In: LEVER, A. M. L. (ed). **The molecular biology of HIV/AIDS**. New York:John Wiley & Sons, 1996, p. 127-142.

MELO, H. R. L.; ALBUQUERQUE, V. M. G. Toxoplasmose. In: MELO, H. R. L. et al. **Condutas em doenças infecciosas**. Rio de Janeiro: Medsi, 2004, p. 584-593.

MELO, H. R. L; VIDAL, C. F. L. Doenças oportunistas na AIDS. In: MELO, H. R. L. et al. **Condutas em doenças infecciosas**. Rio de Janeiro:Meds, 2004, p. 650-671.

MELO, H. R. L; SOUZA, R. R. **Conduta na infecção pelo HIV/AIDS**. In: MELO, H. R. L. et al. **Condutas em doenças infecciosas**. Rio de Janeiro:Meds, 2004, p. 650-671.

MEYERHOFF, D. J.; WEINER, M. W.; FEIN, G. Deep gray matter structures in HIV infection: a proton MR spectroscopic study. **Am J Neuroradiol**, vol. 17, p. 973-978, 1996.

MICHEALIS, T. et al. Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra. **Radiology**, vol. 187, p. 219-227, 1993.

MILLER, B. L. A review of chemical issues in ¹H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine, and choline. **NMR Biomed**, vol. 4, p. 47-52, 1991.

MILLER, R. F. et al. Magnetic resonance imaging, thallium-201 SPECT scanning, and laboratory analyses for discrimination of cerebral lymphoma and toxoplasmosis in AIDS. **Sex Transm Infect**, vol. 74, p. 258-264, 1998.

MIROWITZ, S. A.; WESTRICH, T. J.; HIRSCH, J. D. Hyperintense basal ganglia on T1-weighted MR images in patients receiving parenteral nutrition. **Radiology**, vol. 181, p. 117-120, 1991.

MONTOYA, J. G.; KOVACS, J. A.; REMINGTON, J. S. *Toxoplasma gondii*. In: MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. **Infectious diseases and their etiologic agents**. 6. ed. cap. 276. Philadelphia: Elsevier, 2005. vol. 1, p. 3.170-3.197.

NAKAZAKI, S. et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Neurol Med Chir (Tokyo)**, vol. 40, p. 120-123, 2000.

NASSER, J. A. et al. Biópsia cerebral estereotáxica em pacientes com AIDS com sintomas neurológicos. **Arq Neuropsiquiatr**, vol. 56, n. 2, p. 212-217, 1998.

NAVIA, B. A. et al. Cerebral toxoplasmosis complicating the acquired immunodeficiency syndrome: clinical and neuropathological findings in 27 patients. **Ann Neurol**, vol. 19, p. 224-238, 1986.

NEU, H. C. Toxoplasmosis transmitted at autopsy. **JAMA**, vol. 202, p. 284-285, 1986.

NOBEL, O MALLEY, J. P. et al. Diagnosis of intracranial lymphoma in patients with AIDS: value of ²⁰¹Tl single-photon emission computed tomography. **Am J Roentgenol**, vol. 163, p. 417-421, 1994.

OLIVEIRA FILHO, J. B. Avaliação do paciente com suspeita de imunodeficiência. In: MELO, H. R. L. et al. **Condutas em doenças infecciosas**. Rio de Janeiro: Medsi, 2004. p. 639-649.

OSBORN, A.G.; BLASER, S. I.; SALZMAN, K. L. et al. Diagnostic Imaging Brain. **First ed.** Amirsys. Salt lake City, 2004, p. I.6122 – I.6125.

PALELLA, J. R. F. J. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. **N Engl J Med**, vol. 338, n. 13, p. 853-860, 1998.

PANDIT, S. et al. MR spectroscopy in neurocysticercosis. **J Comput Assist Tomogr**, vol. 25, p. 950-952, 2001.

PARK, S. H. et al. Diffusion-weighted MRI in cystic or necrotic intracranial lesions. **Neuroradiology**, vol. 42, p. 716-721, 2000.

PDAMED. **AIDS – doenças infecciosas e parasitárias**. Disponível em: <http://www.Pdamed.com.br/doninfpar/pdamed_0001_0001.php>. Acesso em: 18 set. 2005.

PEELING, J.; SUTHERLAND, G. High resolution ¹H NMR spectroscopy studies of extracts of human cerebral neoplasms. **Magn Reson Med**, vol. 24, p. 123-136, 1993.

PETITO, C. K. Review of central nervous system pathology in human immunodeficiency virus infection. **Ann Neurol**, vol. 23 (supl), p. S54-S57, 1988.

PEZZINI, A. et al. Holmes' tremor following medbrain toxoplasma abscess: clinical features and treatment of a case. **Parkinsonism and Related Disorders**, vol. 8, p. 177-180, 2002.

POMPER, M. G. et al. Quantitative MR spectroscopic imaging of brain lesions in patients with AIDS: **Acad Radiology**, vol. 9, n. 4, p. 398-409, 2002.

POPTANI, H. et al. Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy. **Am J Neuroradiol**, vol. 16, p. 1.593-1.603, 1995.

PORTER, S. B.; SANDE, M. A. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. **N Engl J Med**, vol. 327, p. 1643-1648, 1992.

POST, M. J. D.; CHAN, J. C.; HENSLEY, G. T. et al. Toxoplasma encephalitis in Haitian adults with acquired immunodeficiency syndrome: a clinical-pathologic-CT correlation. **Am J Neuroradiol**, 140: 861-868, 1983.

POST, M. J. D. et al. Central nervous system disease in acquired immunodeficiency syndrome: prospective correlation using CT, MR imaging and pathologic studies. **Radiology**, vol. 158, p. 141-148, 1986.

POST, M. J. D. et al. CT, MR, and pathology in HIV encephalitis and meningitis. **Am J Neuroradiol**, vol. 9, p. 469-476, 1988.

RAMSEY, R. G.; GEREMIA, G. K. CNS complications of AIDS: CT and MR findings. **AJR**, vol. 151, p. 449-454, 1988.

RAMSEY, R. G.; GEAN, A. D. Neuroimaging of AIDS. I. Central nervous system toxoplasmosis. **Neuroimaging Clin N Am**, vol. 7, p. 171-186, 1997.

RAO, S. M. et al. Neurological test findings in subjects with leukoariosis. **Arch Neurol**, vol. 49, p. 40-44, 1997.

RENOLD C.; SUGAR A.; CHAVE J. P. et al. **Toxoplasma encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome**. Medicine (Baltimore), 1992, vol. 71: p. 224-239.

RESNICK, L.; BERGER, J. R.; SHPSHAK, P.; TOURTELLOTTE, W. W. Early penetration of the blood-brain-barrier by HIV. **Neurology**, vol. 38, n. 1, p. 9-14, 1988.

ROCHA, A. J. et al. Granulomatous diseases of the central nervous system. **Top Magn Reson Imaging**, vol. 16, n. 2, p. 155-187, 2005.

RODESCH G.; PARINZEL P. M.; FARBER C. M. et al. Nervous system manifestations and neuroradiologic findings in a acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Neuroradiology**, 1989; vol. 31: p. 33-39.

ROSENBLUM, M. L.; LEVY, R. M.; BREDESEN, D. E. **AIDS and the nervous system**. New York:Raven Press, 1988.

RUIZ, A. et al. Use of thallium-201 brain spect to differentiate cerebral lymphoma from toxoplasma encephalitis in AIDS patients. **Am J Neuroradiol**, vol. 15, p. 1885-1894, 1994.

SAITO, T. et al. Cerebral toxoplasmosis in an AIDS patient. **Intern Med**, vol. 42, n. 1, p. 131, 2003.

SAKAIE, K. E.; GONZALEZ, R. G. Imaging of neuroaids. **NeuroAids**, vol. 2, n. 7, p. 1-10, 1999.

SÁNCHEZ, J. F. et al. Diabetes insípida como manifestación de toxoplasmosis cerebral en un enfermo con sida. **Rev Neurol**, vol. 30, n. 10, p. 939-940, 2000.

SAUNDERS, D. E. et al. Aging of the adult human brain: in vivo quantification of metabolite content with proton magnetic resonance spectroscopy. **J Magn Reson Imaging**, vol. 9, p. 711-716, 1999.

SCHELLINGER, P. D. The evolving role of advanced MR imaging as a management tool for adult ischemic stroke: a western-european perspective. In: LEV M. H.; STROKE, I: Overview and Current Clinical Practice. **Neuroimaging Clin N Am**, 2005; vol.15: p. 245-257.

SCHELLINGER, P. D.; FIEBACH, J. B.; HACKE, W. **Imaging-Based Decision Making in Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke-Present Status**. *Stroke*, 34:575-583, 2003.

SCHEUCK, J. F.; BULKES, C. Instrumentations: magnets, coils and hardware. In: **ATLAS, S. W. Magnetic resonance imaging of the brain and spine**. 3. ed., Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkim, 2002, Cap 1, vol.1, p. 3-31.

SCHILD, H. H. MRI made easy (...well almost). **Nationals Druckhans Berlin**. Berlin, 1990, p. 3-72.

SCHOONDERMARK – VAN DE VEN E; GALAMA, J.; KRAAIJEVELD, C. et al. Value of the polymerase chain reaction for the detection of *Toxoplasma gondii* in cerebrospinal fluid from patients with AIDS. **Clin Infect Dis**, vol. 16: p. 661-666, 1993.

SHARER, L. R.; CHO, E. S.; EPSTEIN, L. G. Multinucleated giant cells and HTLV-III in AIDS encephalopathy. **Hum Pathol**, vol. 16, p. 760, 1985.

SIBTAIN, N. A.; CHINN, R. J. S. Imaging of the central nervous system in HIV infection. **Imaging**, vol. 14, p. 48-59, 2002.

SILVA, T.; RAYCHAUDLHURI, M.; POULTON, M. Neurological picture. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, vol. 76, p. 1074, 2005.

SIMONE, I. L. et al. Localized ¹H-MR spectroscopy for metabolic characterization of diffuse and focal brain lesions in patients infected with HIV. **J Neurol Psychiatry**, vol. 64, p. 516-523, 1998.

SIMPSON, D. M.; BENDER, A. N. Human Immunodeficiency virus – associated miopathy: analysis of 11 patients. **Ann neurol**, vol. 24: p. 78-84, 1988.

SMIRNIOTOPOULOS, J. G.; KOELLER, K. K.; NELSON, A. M.; MURPHY, F. M. Neuroimaging-autopsy correlations in AIDS. **Neuroimaging Clin N Am**, vol. 7, p. 615-637, 1997.

SMITH, J. K.; KWOCK, L.; CASTILLO, M. Effects of contrast material on single-volume proton MR spectroscopy. **Am J Neuroradiol**, vol. 21, p. 1084-1089, 2000.

SOHER, B. J.; DORAISWAMY, P. M.; CHARLES, H. C. A review of H-MR Spectroscopy Findings in Alzheimer's Disease. In: Alzheimer's Disease: 100 Years of progress. **Neuroimag Clin N Am**, 2005; vol. 15: p. 847-852.

SORENSEN, A. G.; REINER, P. **Cerebral, MR perfusion imaging**. Principles and current applications. Thieme. Stuttgart, 2000. p. 3-56.

SNIDER, W. D. et al. Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. **Ann Neurol**, vol. 14, n. 4, p. 403-418, 1983.

SOTREL, A. The nervous system. In: HARAWI S. J, O'HARA C. J.; E. D. S. **Pathology and pathophysiology of AIDS and HIV- related diseases**. London:Chapman & Hall Medical, 1989, p.201-268.

SZE, G. et al. The neuroradiology of AIDS. **J Roentgenol**, vol. 22, p. 42-53, 1987.

URARA, K. *Toxoplasma gondii*. In: NEVES, D. P.; MELO, A. L.; LINARDI, P. M., et al. **Parasitologia Humana**. São Paulo. Atheneu. 2005. pp. 163-172.

TASSIE, J. M. et al. Survival improvement of AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of protease inhibitors. **AIDS**, vol. 13, p. 1881-1887, 1999.

THURNHER, M. M. et al. Highly active antiretroviral therapy for patients with AIDS dementia complex: effect on MR imaging findings and clinical course. **Am J Neuroradiol**, vol. 21, p. 670-678, 2000.

THURNHER, M. M. et al. Primary central nervous system lymphoma in AIDS: a wider spectrum of CT and MRI findings. **Neuroradiology**, vol. 43, p. 29-35, 2001.

TRENKWALDER, P. et al. Toxoplasmosis with early intracerebral hemorrhage in a patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **Neurology**, vol. 42, p. 436-438, 1992.

TURNER, G.; SCARAVILLI F. Parasitic and fungal diseases. In: GRAHAM D. I.; LANTOS P. L. **Greenfield's Neuropathology**. 7. ed., NY:Arnold Publishers, 2002, vol. II. p. 107-150.

VAN DER KNAAP, M. S.; ROSS, B.; VALK, J. Uses of MR IN INBORN ERRORS OF METABOLISM. In: KUCHARCZYK, J.; MOSELY, M.; BARKOVICH, A. J. (eds). **Magnetic resonance neuroimaging**. Boca Raton: CRC Press, 1994. p. 245-318.

VAN DYK, A. **CT of intracranial tuberculomas with specific reference to the target sign**. **Neuroradiol**, vol. 30, p. 329-336, 1998.

VENKATESH S. K, GUPTA R. K, PAL, L. et al. Spectroscopic increase in choline signal is a nonspecific marker for differentiation of infective/inflammatory from neoplastic lesions of the brain. **J Magn Reson Imaging**, vol. 14: p. 8-15, 2001.

VIDAL, J. A. et al. Meningoencephalitis and new onset of seizures in a patient with normal brain CT and multiple lesions on MRI. **BJID**, vol. 8, n. 1, p. 115-117, 2004.

VILLORIA, M. F. et al. Intracranial tuberculosis in AIDS: CT and MRI findings. **Neuroradiology**, vol. 34, p. 11-14, 1992.

VYMAZAL, J. et al. T1 and T2 alterations in the brains of patients with hepatic cirrhosis. **Am J Neuroradiol**, vol. 17, p. 333-336, 1996.

WALOT, I. et al. Neuroimaging findings in patients with AIDS. **Clin Infect Dis**, vol. 22, p. 906-919, 1996.

WEISBERG, L. A.; GREENBERG, J.; STAZIO, A. Computed tomographic findings in cerebral toxoplasmosis in adults. **Comput Med Imaging Graph**, vol. 12, p. 379-383, 1988.

WELCHMAN, J. M. Computerised tomography of intracranial tuberculomata. **Clin Radiol**, vol. 30, p. 567-573, 1979.

WHELAN, M. A.; HILAI, S. K. Computed tomography as a guide in the diagnosis and follow-up of brain abscesses. **Radiology**, vol. 135, p. 663-671, 1988.

WHITEMAN, M. L. H.; BOWEN, B. C.; POST, M. J. D. et al. Intracranial Infection. In: ATLAS, S. W. ed. **Magnetic resonance Imaging of the brain and Spine**. Third edition. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, 2002, Cap. 12, p. 1099-1175.

WHITEMAN, M. et al. Central nervous system tuberculosis in HIV-infected patients: clinical and radiographic findings. **Am J Neuroradiol**, vol. 16, p. 1319-1327, 1995.

WILKINSON, I. D. et al. Cerebral proton magnetic resonance spectroscopy in asymptomatic HIV infection. **AIDS**, vol. 11, p. 289-295, 1997a.

WILKINSON, I. D. et al. Proton MRS and quantitative MRI assessment of the short term neurological response to antiretroviral therapy in AIDS. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, vol. 63, p. 477-482, 1997b.

WOLF, A.; COWEN, D.; PAIGE, B. H. Toxoplasmic encephalomyelitis: III. A new case of granulomatous encephalomyelitis due to a protozoon. **Am J Pathol**, vol. 15, p. 657-694, 1939.

WREGHITT, T. G. **Toxoplasmosis. A comprehensive clinical guide**. 2005.

9 APÊNDICES

APÊNDICE A – OFÍCIO NO 207/2005 CEP/CCS/UFPE



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N.º 207/2005 CEP/CCS/UFPE

Recife, 10 de outubro de 2005.

Ref. Protocolo de Pesquisa N.º 277/2005 CEP - CCS/UFPE

FR – 71588

CAAE – 1380.0.172.000-05

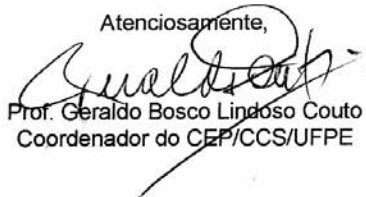
Título: "Correlação Radiológica-Morfológica das lesões Neurológicas do adulto com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)."

Senhor Pesquisador,

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco CEP/CCS/UFPE registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 10 de outubro de 2005.

Ressaltamos que ao pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa (20/12/2006).

Atenciosamente,


Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS/UFPE

Ao
Dr. Jose Ronaldo Lessa Angelo Júnior
Programa Pós-graduação em Anatomia Patológica

APÊNDICE B – CARTA DE ANUÊNCIA



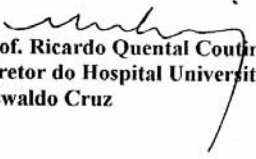
CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins que concordamos em receber José Ronaldo Lessa Ângelo Júnior, mestrando em Anatomia Patológica no Departamento de Anatomia Patológica da Universidade Federal de Pernambuco, sob orientação do Prof. Dr. Roberto José Vieira de Melo e Co-Orientação do Prof. Dr. Demócrito Miranda.

O mesmo deverá desenvolver seu trabalho de coleta de dados do Projeto de Pesquisa intitulado: " Relação Radiológica – Patológica das Lesões Inflamatórias Neurológicas do Paciente Adulto com SIDA ".

A Pesquisa será realizada de acordo com a Resolução CNS/CONEP – 196/96, no Departamento de Doenças infecto-contagiosa do Hospital Universitário Oswaldo Cruz/UPE.

Recife, 12 de setembro de 2005


Prof. Ricardo Quental Coutinho
Diretor do Hospital Universitário
Oswaldo Cruz

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO OSWALDO CRUZ
Rua Arnóbio Marques, 310 - Santo Amaro - Recife - PE
CEP: 50.100-130 - PABX: (81) 3413.1300 - Fax: 3421.2129
CNPJ: 11.022.597/0013-25

APÊNDICE C - PROTOCOLO DE PESQUISA

Fundamentação histopatológica dos achados de imagem por ressonância magnética das lesões no Sistema Nervoso Central de pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida e neurotoxoplasmose

Dr Ronaldo Lessa

REG: 2 INICIAIS: GCMS PRONTUARIO: 0 SAME20: 0 ESTADO CIVIL:
 OCUPACAO: CBO: 0 TEMPO DE DIAGNOSTICO (meses): CEFALEIA: N
 HEMIPARESIA: E DOR OCULAR: N DESORIENTAÇÃO: S
 CONVULSÃO: N IRRITAÇÃO MENINGEA: N DESVIO COMISSURA LABIAL: N VOMITO: N
 SONOLEN: N TONTURA: N AFASIA: N DEFICIT DE COGNIÇÃO: N PERDA VISUAL: N

IDADE: 27 CARGA VIRAL: 0 CD4: 0 LIQUORGRAMA CELULAS:
 LINFOCITOS: LMN: MONOCITO: PROTEINA:
 GLICOSE: CLORETO:
 TINTA DA CHINA: ADA: TOXO: SIFILIS: PANDY: /4+
 NONE: /4+ TAKATA: RESSONANCIA MAGNETICA Nº LESÕES FOCALIS: 19
 SUPRATENTORIAL: 15 INFRATENTORIAL: 4
 LESAO (única/múltipla): MULTIPLA NUMERO DE LESOES POR LOCALIZAÇÃO
 FRONTALD: 0 FRONTEALE: 0 TEMPORAD: 0 TEMPORAE: 0 PARIETAD: 0
 PARIETAE: 0 OCCIPITD: 0 OCCIPITE: 0
 CEREBED: 0 CEREBEVE: 0 CEREBEE: 0 MESENCEF: 0
 PONTE: 0 BULBO: 0 GGBBD: 0 GGBBE: 0 CALOSO:

MEDIDAS E LOCALIZAÇÃO DAS LESÕES (ordem de entrada das medidas sempre – CC LL AP)

	Lesão 1	Lesão 2	Lesão 3	Lesão 4	Lesão 5	Lesão 6
FRONTALD:						
FRONTEALE:						
TEMPORAD:						
TEMPORAE:						
PARIETAD:						
PARIETAE:						
OCCIPITD:						
OCCIPITE:						
CEREBED:						
CEREBEVE:						
CEREBEE:						
MESENCEF:						
PONTE:						
BULBO:						
GGBBD:						
GGBBE:						
CALOSO:						

REALCE PELO CONTRASTE PERIFÉRICO: 0 NODULAR: 0 AUSENTE: 0
 ALVO EXCENTRICO: Nº DE LESÕES: 0 SANGUE: True
 LESAO EM SUBSTANCIA BRANCA AUSENTE
 EDEMA: True ATROFIA: True HIDROCEFALIA RELATIVA: False> HIDROCEFALIA: False
 REALCE MENINGEO: False DWI: <False
 NAA: DIMINUIDO CH: NORMAL CR DIMINUIDO MIO: LACLIP: PRESENTE SUCC:
 GLX: AA: ALANINA: PWI: NORMAL ALTA: MELHORADO

APÊNDICE D –
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
RELAÇÃO RADIOLÓGICA – PATOLÓGICA DAS LESÕES INFLAMATÓRIAS DO
SISTEMA NERVOSO CENTRAL NO ADULTO COM SÍNDROME DA
IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (SIDA)

Eu, _____, abaixo assinado, dou meu consentimento livre e esclarecido para participar como voluntário do projeto de pesquisa supra-citado, sob a responsabilidade do pesquisador José Ronaldo Lessa Ângelo Júnior.

Assinado este Termo de Consentimento estou ciente de que:

1. O objetivo da pesquisa é demonstrar através de Ressonância Magnética (RM) do encéfalo, as principais lesões inflamatórias do sistema nervoso central (SNC) que acometem os pacientes com SIDA, correlacionando estas lesões com descrições anátomo-patológicas clássicas.
2. Durante o estudo realizarei exames de RM do encéfalo com contraste venoso. Os exames serão realizados no Santa Joana Diagnóstico e serão custeados pelo pesquisador responsável.
3. O exame de RM do encéfalo com contraste venoso é um procedimento simples, Quanto aos riscos, não há riscos importantes. Existe um certo desconforto durante o exame por conta do barulho que o equipamento proporciona, para tal, colocamos protetor auricular nos pacientes minimizando este desconforto. Não há relatos de danos temporários ou permanentes à audição por conta de um exame como este. Se o paciente é portador de marca-passo não poderá realizar o exame por medidas de segurança, mas todas estas informações serão colhidas antes da realização do exame. O contraste venoso não é um coposto iodado por esta razão não tem riscos do paciente desenvolver reações alérgicas importantes. Trata-se de um composto cujo elemento químico é o Gadolínio. Quanto aos benefícios deste exame o mais importante é poder demonstrar possíveis lesões encefálicas e permitir ao médico assistente instituir o melhor e específico tratamento. Estes exames não terão qualquer ônus para o paciente.
4. Estou livre para interromper a qualquer momento, minha participação na pesquisa, desde que não seja contra-indicada por motivos médicos.
5. Meus dados pessoais serão mantidos em sigilo e os resultados gerais obtidos através desta pesquisa serão utilizados apenas para alcançar objetivos do trabalho, expostos acima, incluída sua publicação na literatura científica especializada.

6. Poderei contatar o Comitê de Ética da UFPE para apresentar recursos ou reclamações em relação a pesquisa ou ensaio clínico através do telefone 9262-9494, o qual encaminhará o procedimento necessário.

Recife, ____ de ____ de ____

(voluntário)

RG _____

Rua Casa Forte, 65/1901, Casa Forte, Recife

(pesquisador)

(orientador)

(testemunha)

(testemunha)

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS (versão outubro/99)

1. Projeto de Pesquisa: CORRELAÇÃO RADIOLÓGICA-MORFOLOGICA DAS LESÕES NEUROLÓGICAS DO ADULTO COM SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (SIDA)				
2. Área do Conhecimento (Ver relação no verso) 04		3. Código: 4.01		4. Nível: (Só áreas do conhecimento 4) D
5. Área(s) Temática(s) Especial (s) (Ver fluxograma no verso)		6. Código(s):		7. Fase: (Só área temática 3) I () II () III () IV ()
8. Unitermos: (3 opções) SIDA, RESSONÂNCIA MAGNÉTICA, SISTEMA NERVOSO CENTRAL				
SUJEITOS DA PESQUISA				
9. Número de sujeitos No Centro: Total: 40		10. Grupos Especiais: <18 anos () Portador de Deficiência Mental () Embrião /Feto () Relação de Dependência (Estudantes, Militares, Presidiários, etc) () Outros (X) Não se aplica ()		
PESQUISADOR RESPONSÁVEL				
11. Nome: JOSE RONALDO LESSA ANGELO JUNIOR				
12. Identidade: 9200		13. CPF.: 348.063.504-00		19. Endereço (Rua, n°): CASA FORTE, 65/1901 CASA FORTE
14. Nacionalidade: BR		15. Profissão: MEDICO		20. CEP: 52016-460
16. Maior Titulação:		17. Cargo: MESTRANDO		21. Cidade: RECIFE
18. Instituição a que pertence: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE		23. Fone: 81.3267-7834		22. U.F. PE
		24. Fax:		25. Email: ronaldolessa@uol.com.br
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Data: 14 / 09 / 2005				
Assinatura				
INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO				
26. Nome: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO		29. Endereço (Rua, n°): Av. PROF. MORAES REGO s/n CID UNIVERSITÁRIA		
27. Unidade/Órgão: DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA		30. CEP: 50670-901		31. Cidade: RECIFE
28. Participação Estrangeira: Sim () Não (x)		33. Fone: 20218000		32. U.F. PE
35. Projeto Multicêntrico: Sim () Não (x) Nacional () Internacional ()		(Anexar a lista de todos os Centros Participantes no Brasil)		
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução Nome: ANA VIRGINIA GUENDLER Cargo: CHEFE DO DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA UFPE Data: 14 / 09 / 2005				
Assinatura				
PATROCINADOR Não se aplica (X)				
36. Nome:		39. Endereço		
37. Responsável:		40. CEP:		41. Cidade:
38. Cargo/Função:		43. Fone:		42. UF
		44. Fax:		
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP				
45. Data de Entrada:		46. Registro no CEP:		47. Conclusão: Aprovado ()
/ /		/ /		Data: / /
49. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para:		48. Não Aprovado ()		
Data: / /		Data: / /		
Encaminhado a CONEP:		53. Coordenador/Nome		
50. Os dados acima para registro () 51. O projeto para apreciação ()		Assinatura		
52. Data: / /		Anexar o parecer consubstanciado		
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP				
54. Nº Expediente:		56. Data Recebimento:		57. Registro na CONEP:
55. Processo:				