

## Efeito fisiológico da cafeína em estudos neurológicos com base na ponderação em susceptibilidade ferromagnética (SWI)

Ana Rita Caseiro<sup>1</sup>, Paulo Sousa<sup>2</sup>, Rui Manaças<sup>2,3</sup>, Pedro M. Gonçalves Pereira<sup>2,4</sup>

1. Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde – Ramo de especialização: Ressonância Magnética, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa. anaric.rad@sapo.pt

2. HPP - Hospital dos Lusíadas, Lisboa.

3. Hospital dos Capuchos, Centro Hospitalar Lisboa Central.

4. Área Científica de Patologia e Diagnóstico, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa.

**RESUMO: Introdução** – O presente estudo avaliou o efeito da cafeína no valor da razão contraste ruído (CNR) em imagens SWI. **Objetivos** – Avaliar o efeito da cafeína qualitativamente e quantificado pelo cálculo do valor CNR em imagens de magnitude e MIP para as estruturas: veia cerebral interna, seio sagital superior, tórula e artéria cerebral média. **Metodologia** – A população do estudo incluiu 24 voluntários saudáveis que estiveram pelo menos 24h privados da ingestão de cafeína. Adquiriram-se imagens SWI antes e após a ingestão de 100ml de café. Os voluntários foram subdivididos em quatro grupos de seis indivíduos/grupo e avaliados separadamente após decorrido um intervalo de tempo diferente para cada grupo (15, 25, 30 ou 45min pós-cafeína). Utilizou-se um *scanner* Siemens Avanto 1,5 T com bobine *standard* de crânio e os parâmetros: T2\* GRE 3D de alta resolução no plano axial, TR=49; TE=40; FA=15; FOV=187x230; matriz=221x320. O processamento de imagem foi efetuado no *software* OsiriX® e a análise estatística no *GraphPadPrism*®. **Resultados e Discussão** – As alterações de sinal e diferenças de contraste predominaram nas estruturas venosas e não foram significantes na substância branca, LCR e artéria cerebral média. Os valores CNR pré-cafeína diferiram significativamente do pós-cafeína nas imagens de magnitude e MIP na veia cerebral interna e nas imagens de magnitude do seio sagital superior e da tórula ( $p<0,0001$ ). Não se verificaram diferenças significativas entre os grupos avaliados nos diferentes tempos pós-cafeína. **Conclusões** – Especulamos que a cafeína possa vir a ser usada como agente de contraste nas imagens SWI barato, eficaz e de fácil administração.

*Palavras-chave: SWI, cafeína, CNR, vasculatura venosa.*

## Physiological effect of caffeine in neurological studies based on Susceptibility Weighted Imaging (SWI)

**ABSTRACT: Introduction** – The present study investigates the effect of caffeine on contrast-to-noise ratio (CNR) in SWI images. **Purpose** – Data analyses included qualitative and quantitative measures, specifically the CNR pre and post-ingestion, in magnitude and MIP images. The structures evaluated were internal cerebral vein, superior sagittal sinus, torcula, and middle cerebral artery. **Methodology** – Twenty-four healthy volunteers were enrolled in the study. All the volunteers were caffeine-free for 24h prior to the test. SWI images were acquired before caffeine ingestion and post-ingestion of 100 ml of coffee. The volunteers were divided into four groups of six subjects and evaluated sequentially (15, 25, 30 and 45min after caffeine). High-resolution T2\* weighted 3D GRE (SWI) sequence was acquired on the axial plane on a 1.5 T (Siemens Avanto) whole body scanner using the manufacturer's standard head coil and the following parameters: TR=49; TE=40; FA=15; FOV=187x230; matrix=221x320. Statistics were performed with GraphPad Prism® and image analysis with OsiriX®. **Results and Discussion** – We verified that signal alterations and contrast differences were predominant in venous structures and not significant in white matter, CSF and middle

cerebral artery. The CNR values between pre and post-caffeine ingestion in magnitude and MIP images in internal cerebral vein ( $p < 0.0001$ ) and in magnitude images of superior sagittal sinus and tórula showed significant differences CNR. There were no significant differences between groups evaluated at different times after the ingestion of caffeine. **Conclusion** – We speculate that caffeine can be used as a cost-effective, safe and easy to administrate contrast agent on SWI images.

*Keywords: SWI, caffeine, CNR, veno-vasculature.*

## Introdução

A ponderação SWI está ainda pouco implementada nos protocolos utilizados na prática clínica. As imagens SWI fornecem um novo tipo de contraste em IRM<sup>1</sup>. Esta nova técnica de neuroimagem utiliza as diferenças de suscetibilidade magnética entre os tecidos, de forma a gerar um tipo de contraste único, diferente do que é característico das ponderações DP, T1, T2 ou T2\*<sup>1-2</sup>.

As imagens SWI combinam informação das imagens T2\* em magnitude e fase para enfatizar as diferenças de suscetibilidade entre os vários tecidos ou substâncias como produtos da degradação do sangue, ferro e cálcio<sup>3-4</sup>.

Desejou-se, com este estudo, realçar as mais-valias desta recente ponderação, explorando em particular os efeitos da sua associação à ingestão de cafeína. A cafeína e a teofilina promovem constrição arterial difusa por bloqueio dos recetores A<sub>2A</sub> da adenosina e têm moderado efeito anti-inflamatório por antagonismo dos recetores A<sub>1</sub>. Estudos preliminares indicam que a concentração de desoxi-hemoglobina (D-Hb) venular é alterada após ingestão de xantinas<sup>5</sup>. Este efeito é incompletamente conhecido e pode constituir um fator de variação nos estudos correntes. Por este motivo, justifica-se a necessidade de investigar o efeito fisiológico da cafeína nas imagens ponderadas em SWI. Em todo o caso, existe mesmo a sugestão de poder incorporar a ingestão de cafeína como uma económica substância geradora de contraste em imagem por ressonância magnética (IRM). A realização deste estudo justifica-se principalmente com a escassez de informação científica disponível sobre o tema. O número de estudos conhecidos sobre esta associação é reduzido e dois deles utilizaram amostras demasiado restritas, o que condicionou a generalização das suas conclusões e deixou questões pendentes a esclarecer<sup>2,6-7</sup>. Os estudos até agora realizados tentaram perceber se realmente a cafeína reforça o efeito BOLD como indicam os estudos de ressonância magnética funcional (fMRI)<sup>6-7</sup>, dado que o BOLD é o princípio subjacente ao contraste vascular em SWI. É importante conseguir perceber qual é o verdadeiro potencial da cafeína para melhorar o contraste obtido nestas imagens<sup>5</sup>.

## Objetivos

O objetivo principal foi analisar de forma qualitativa e quantitativa o efeito da ingestão de cafeína nas imagens RM ponderadas em SWI (magnitude e MIP). Especifica-

mente o estudo visou analisar e verificar o efeito da ingestão de cafeína na intensidade de sinal medido através da marcação de regiões de interesse (ROI) na veia cerebral interna (VCI), seio sagital superior (SSS), tórula (T) e artéria cerebral média (ACM); calcular o valor CNR nas imagens SWI antes e após ingestão de cafeína; especular sobre a possibilidade de futuramente se utilizar a cafeína como um agente de contraste em SWI; avaliar se as imagens SWI obtidas após ingestão de cafeína variavam com o peso dos voluntários; avaliar ainda se o intervalo de tempo decorrido entre a ingestão de cafeína e a aquisição das imagens SWI influenciou o valor CNR das mesmas.

## Metodologia

### *Local e duração*

O estudo realizou-se no serviço de radiologia do HPP – Hospital dos Lusíadas, Lisboa, entre os meses de abril e setembro de 2011, a uma amostra de 24 voluntários (12 masculinos e 12 femininos) de idades compreendidas entre os 18 e os 33 anos.

### *Critérios de inclusão e exclusão*

Os voluntários, à hora de realização do 1º exame de RM, encontravam-se há pelo menos 24h privados de ingerir cafeína e não relataram história de patologias neurológicas prévias ou outras relevantes, tal como não referiram a existência de sintomatologia a considerar.

Os voluntários estiveram 24 horas sem ingerir cafeína, o que pelo tempo de semivida da cafeína nos assegura que no momento do início do estudo não existam efeitos remanescentes de tomas de cafeína anteriores<sup>8-9</sup>.

### *Estudo experimental*

O estudo iniciou-se com o preenchimento de uma tabela de dados relativos ao voluntário. Depois, com recurso a um medidor de pressão automático efetuou-se a medição da pressão arterial e da frequência cardíaca e registaram-se os valores por forma a monitorizar o voluntário e garantir a sua segurança, dado que um dos efeitos fisiológicos que a cafeína pode provocar é o aumento de ambos os parâmetros. De seguida, o voluntário realizou pela 1ª vez o exame de RM, consistindo este nas aquisições: sagital T1 (*localizer*), axial *Flair* T2 (para exclusão da presença de patologia do foro neu-

rológico) e SWI T2\* GRE 3D (cf. Tabela 1). Após o 1º exame de RM, o voluntário ingeriu cerca de 100ml de café (2 cafés tipo “bica”, aprox. 200mg) preparados na máquina de café Delta Q® e usando doses de café comercial em cápsulas da mesma marca na versão de intensidade 10 (Qalidus®), às quais não foi adicionada nem retirada qualquer substância passível de alterar a sua composição após a mistura do preparado solúvel. Após a ingestão de café não se verificaram quaisquer efeitos indesejados nos voluntários.

**Tabela 1:** Resumo dos parâmetros da Sequência SWI 3D GRE de alta resolução

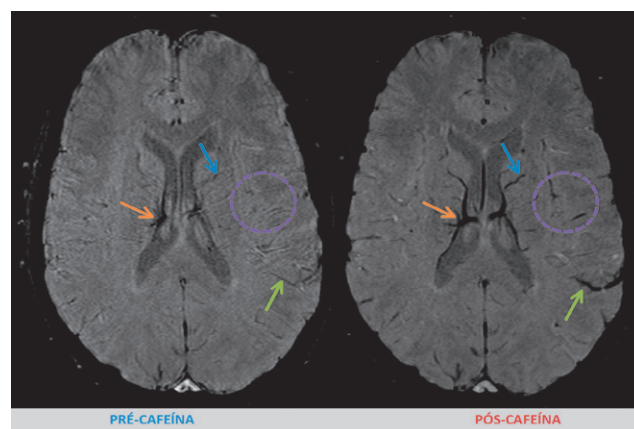
Parâmetros da Sequência SWI 3D GRE de alta resolução	
SCANNER	Siemens Avanto 1,5T
BOBINE	standard de crânio
MATRIX	221 x 320
FOV	187 x 230
PLANO DE AQUISIÇÃO	AXIAL
TAMANHO DO VOXEL	0,8 x 0,7 x 3
DIR. CODIFICAÇÃO FASE	Direita – Esquerda
FLIPE ANGLE	15
TEMPO DE AQUISIÇÃO (min)	5,52min
ESPESSURA DE CORTE (mm)	1,6mm
TR	49
TE	40

Os voluntários foram divididos em quatro grupos de seis indivíduos/grupo e cada um foi avaliado novamente após decorrido um determinado intervalo de tempo diferente entre grupos (15, 25, 30 e 45min pós-café). Sabendo que o pico de concentração plasmática da cafeína é variável, mas que se espera ser atingido a partir dos 15min, e sabendo ainda que decorridos 45min a cafeína estará praticamente absorvida no trato gastrointestinal, o nosso estudo definiu quatro intervalos de tempo pós-ingestão, iniciando aos 15min e terminando aos 45min, de forma a contemplar vários momentos que julgamos pertinentes para avaliar o efeito em estudo e determinar o melhor intervalo<sup>8-9</sup>. Decorrido o intervalo de tempo previsto, realizaram nova medição da pressão arterial e frequência cardíaca e novo exame de RM, adquirindo-se as sequências: sagital T1 (localizer) e SWI T2\* GRE 3D de alta resolução com os mesmos parâmetros da aquisição pré-café.

### Análise de dados

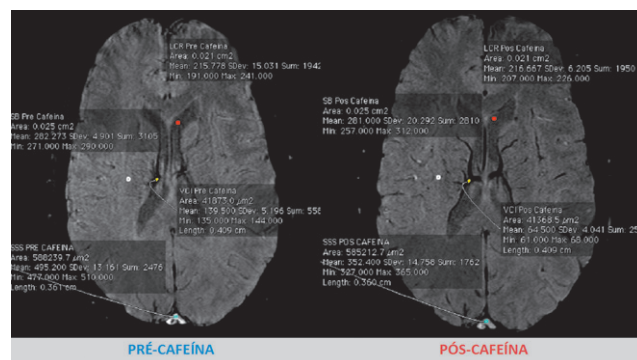
Posteriormente à aquisição de dados pré e pós-café, estes foram analisados qualitativa e quantitativamente.

A análise qualitativa em imagens SWI (magnitude e MIP) consistiu na comparação do aspeto visual (número, morfologia e calibre) das estruturas venosas visualizadas nos momentos pré e pós-café. Isto é, teve como objetivo perceber se visualmente se observavam diferenças notórias entre as imagens adquiridas antes e após ingestão de cafeína (cf. Figura 1).



**Figura 1:** Exemplo da análise qualitativa efetuada numa imagem SWI de magnitude pré e 15 min pós-café com as mesmas definições de janela. As setas e o círculo assinalam diferenças notórias para as mesmas regiões nas duas aquisições. Setas laranja: VCI com realce acentuado na imagem pós-café, parecendo-nos inclusive mais dilatada. As setas verde e azul identificam o contorno de estruturas venosas com um realce muito ténue na aquisição pré-café e que passaram a visualizar-se facilmente na imagem pós-café. O círculo roxo assinala uma região que apresenta ausência de estruturas venosas visíveis antes da ingestão de cafeína e que passam a denotar-se após a ingestão de cafeína. Procedeu-se de igual forma na análise das restantes imagens SWI magnitude e MIP.

A análise quantitativa recorreu ao programa OsiriX®, 9.2.3<sup>10</sup>. Através deste, marcaram-se ROI para se obterem valores médios de sinal para as áreas traçadas e se utilizarem esses valores no cálculo do valor CNR nos dois tipos de imagem SWI antes e após o teste de consumo (cf. Figuras 2, 3 e 4). Os ROI traçados nas estruturas consideraram um plano previamente definido, de forma a equalizar o processo entre todos os voluntários (cf. Tabela 2).



**Figura 2:** Exemplo da marcação do ROI para as seguintes estruturas: VCI, LCR, SB e SSS.

Tabela 2: Indicação do plano selecionado para a marcação do ROI em cada estrutura avaliada

Estrutura		Plano de Marcação Selecionado
Veia Cerebral Interna	VCI	Plano de corte em que a visualização da VCI era idêntica nos momentos pré e pós cafeína
Substância Branca	SB	No mesmo plano que a VCI e LCR, ao nível da <i>corona radiata</i>
Líquido Cefalorraquídeo	LCR	No mesmo plano que a VCI e SB, num dos ventrículos laterais
Seio Sagital Superior	SSS	No mesmo plano que a VCI, SB e LCR
Tórula	T	Num plano onde se pode visualizar a substância <i>nigra</i> mesencefálica
Artéria Cerebral Média (segmento M1)	A	No plano de melhor visualização, num dos seus lados

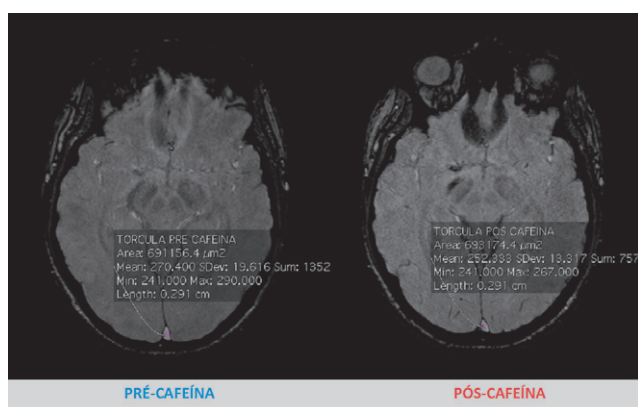


Figura 3: Exemplo da marcação do ROI para a T.

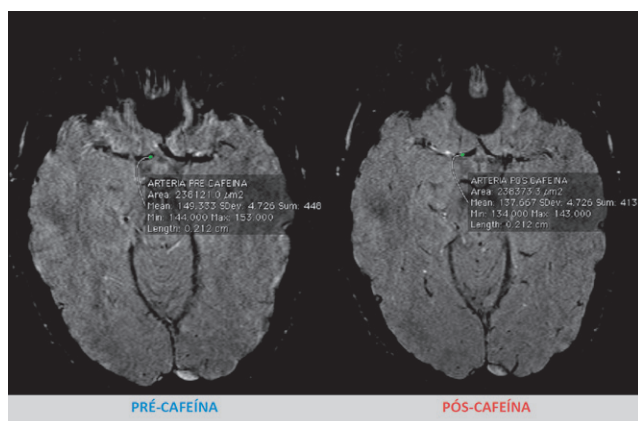


Figura 4: Exemplo da marcação do ROI para a ACM, segmento M1.

Os valores obtidos pela marcação dos ROI permitiram calcular os valores CNR pré e pós-cafeína de acordo com a fórmula descrita por Edelstein et al, em 1983,  $(CNR = \frac{S_a - S_b}{S_{ref}})$ , onde  $S_a$  (sinal medido em cada estrutura),  $S_b$  (sinal medido na SB) e  $S_{ref}$  (sinal medido para o LCR)<sup>11</sup>.

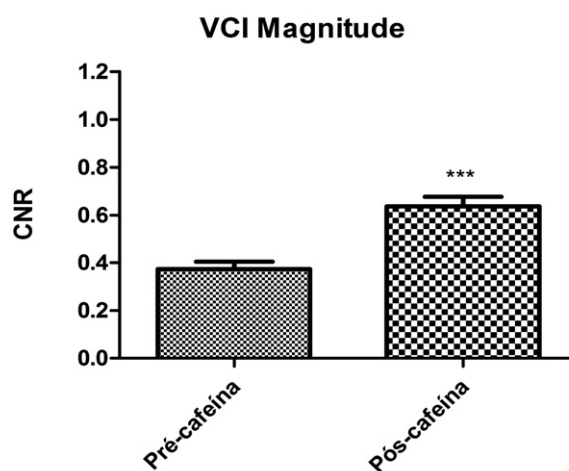
#### Análise estatística

A análise estatística dos dados foi efetuada através do programa *GraphPadPrism*, (*GraphPad Software*, versão 5.0, San Diego, Califórnia, USA).

## Resultados e Discussão

### Veia cerebral interna

Na análise do valor CNR em vasos de pequeno calibre, concretamente na VCI, verificou-se uma redução acentuada de sinal nesta estrutura nas imagens de todos os voluntários, justificada apenas pela ingestão de uma dose única de 100ml de café, o que está de acordo com a literatura<sup>6</sup>. As diferenças nos valores CNR calculados para a VCI em imagens magnitude e MIP, antes e após ingestão de cafeína, levam-nos a afirmar que a cafeína melhorou efetivamente o valor CNR ( $p < 0,0001$ )<sup>5</sup>. Nas imagens de magnitude, o valor médio CNR variou entre  $0,372 \pm 0,152$  na avaliação pré-cafeína e  $0,636 \pm 0,196$  na avaliação pós-cafeína (cf. Figura 5). Relativamente às imagens MIP, obteve-se um valor médio de CNR pré-cafeína de  $0,575 \pm 0,175$  e um valor médio pós-cafeína de  $0,866 \pm 0,119$  (cf. Figura 6). Reichenbach et al.<sup>1</sup> sugeriram que a cafeína induz alterações fisiológicas que levam a alterações no contraste, funcionando a cafeína como *contrast booster*. O nosso estudo subscreve estas conclusões, reflexo da análise qualitativa e quantitativa das imagens SWI pré e pós ingestão de cafeína, demonstrando que de facto a cafeína exerce um efeito fisiológico que resulta na alteração de contraste observado nas imagens.

Figura 5: Representação da média e desvio padrão dos valores CNR pré e pós-cafeína obtidos para a VCI em imagens de magnitude (\*\*\*,  $p < 0,0001$ ).

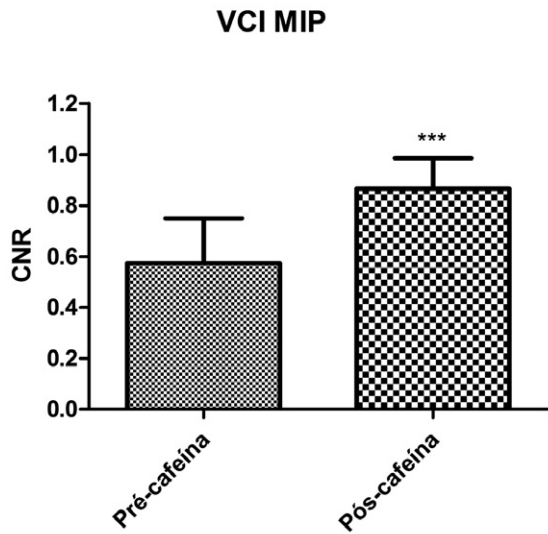


Figura 6: Representação da média e desvio padrão dos valores CNR pré e pós-cafeína obtidos para a VCI em imagens MIP (\*\*\*,  $p < 0,0001$ ).

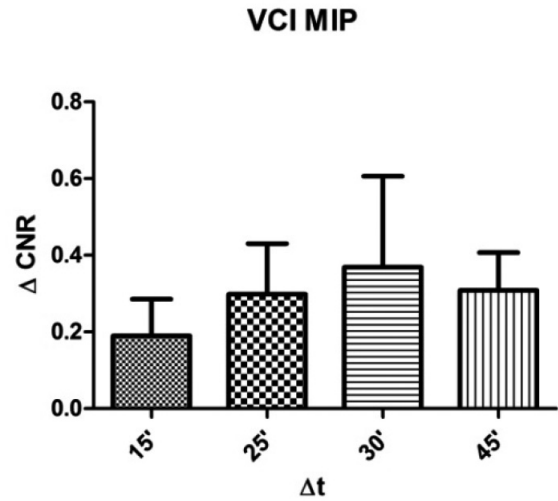


Figura 8: Representação da média e desvio padrão da variação do valor CNR com o Δt (15, 25, 30 e 45min) após ingestão de cafeína em imagens MIP.

*Varição dos valores CNR com o intervalo de tempo*

A avaliação do efeito do intervalo de tempo entre a ingestão de cafeína e a aquisição de imagens RM não influenciou os valores CNR de forma significativa. Ainda assim, dos intervalos de tempo avaliados destacou-se o intervalo de 30min, com uma média da variação do valor CNR mais elevada, tanto nas imagens SWI de magnitude como MIP (cf. Figuras 7 e 8). O estudo de Sedlacik et al reportou uma redução máxima de sinal nas veias entre 40 a 50min após a ingestão<sup>6</sup>. Consideramos que o facto de termos verificado um aumento nos valores CNR pós-cafeína para a VCI em todos os intervalos de tempo estudados (15, 25, 30 e 45min) poderá permitir de futuro uma inclusão facilitada num protocolo de rotina de aquisição de imagens RM (cf. Figuras 9 e 10).

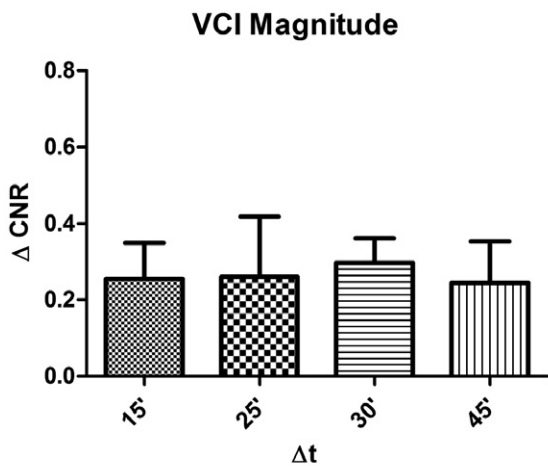


Figura 7: Representação da média e desvio padrão da variação do valor CNR com o Δt (15, 25, 30 e 45min) após ingestão de cafeína nas imagens de magnitude.

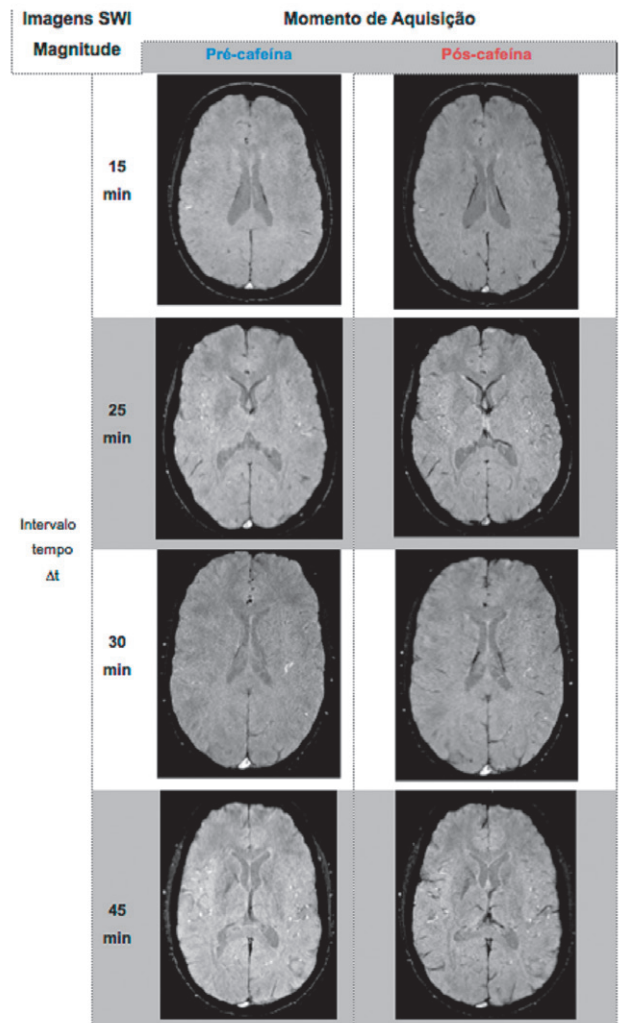


Figura 9: Imagens SWI de magnitude pré e pós-cafeína, para os diferentes Δt avaliados. As imagens têm as mesmas definições de janela em ambos os momentos em análise.

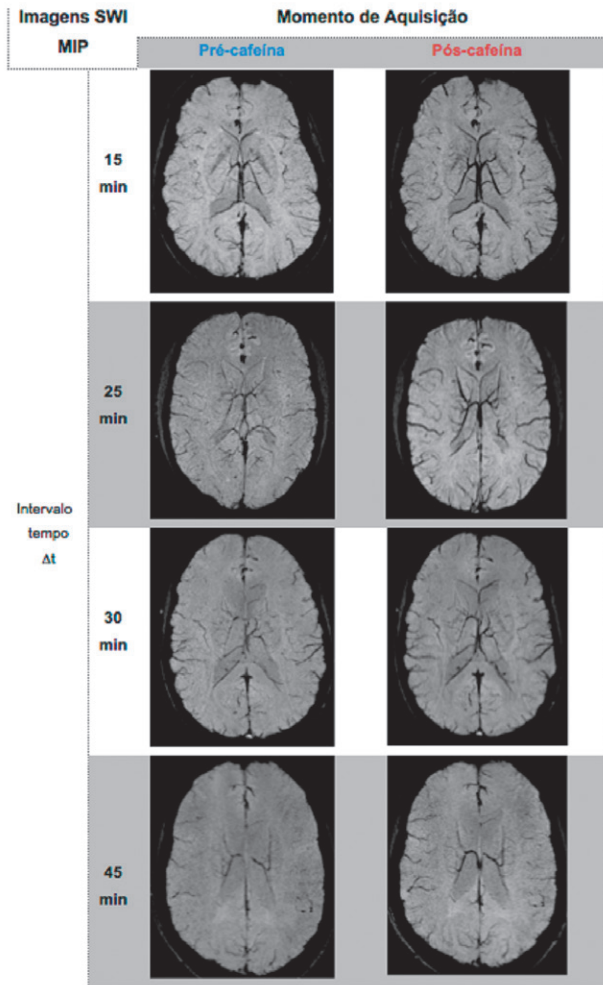


Figura 10: Imagens SWI MIP pré e pós-cafeína para os diferentes Dt avaliados. As imagens têm as mesmas definições de janela em ambos os momentos em análise.

*Varição dos valores CNR com o peso*

Com o objetivo de avaliar o comportamento da cafeína como possível agente de contraste verificou-se a influência do peso na alteração do valor de CNR. Assim, verificamos que, à medida que o peso aumentou, os valores CNR diminuiram ligeiramente apenas nas imagens MIP, permitindo a quantidade de café administrada (100ml) obter resultados satisfatórios (cf. Figuras 11 e 12).

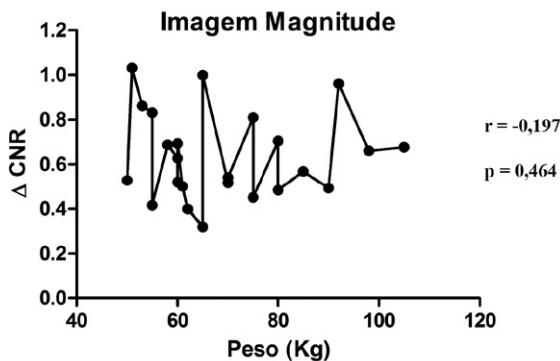


Figura 11: Representação da correlação entre peso (Kg) e variação CNR pós cafeína (VCI) em imagens de magnitude.

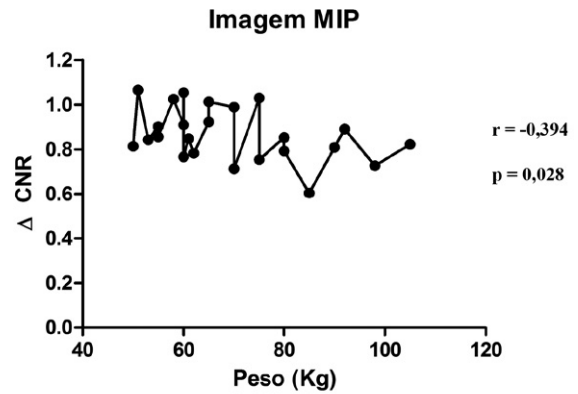


Figura 12: Representação da correlação entre peso (Kg) e variação CNR pós cafeína (VCI) em imagens MIP.

*Seio sagital superior*

Relativamente ao SSS, os resultados nas imagens de magnitude revelaram uma diminuição dos valores CNR pós-cafeína comparativamente com os pré-cafeína. Isto é, os valores médios de CNR passaram de  $0,639 \pm 0,197$  para  $0,361 \pm 0,139$  (cf. Figura 13). Esta variação revelou-se estatisticamente significativa (\*\*\*,  $p < 0,0001$ ).

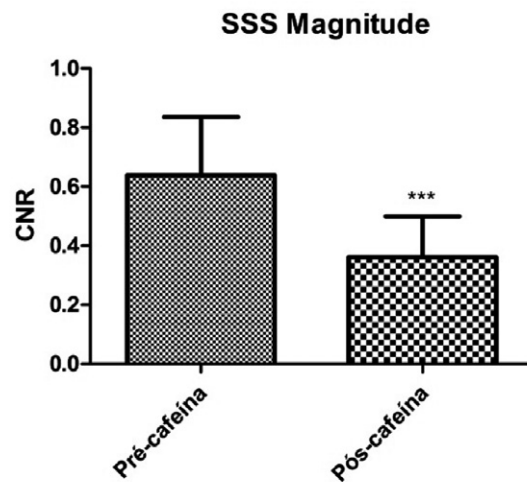


Figura 13: Representação da média e desvio padrão dos valores CNR pré e pós-cafeína obtidos para o SSS em imagens de magnitude (\*\*\*,  $p < 0,0001$ ).

Já no que diz respeito às imagens MIP, também neste tipo de imagem a média do valor CNR pós-cafeína foi inferior ao valor pré-cafeína. Os valores médios de CNR passaram de  $0,376 \pm 0,230$  para  $0,283 \pm 0,219$  (cf. Figura 14). Esta variação não se revelou estatisticamente significativa.

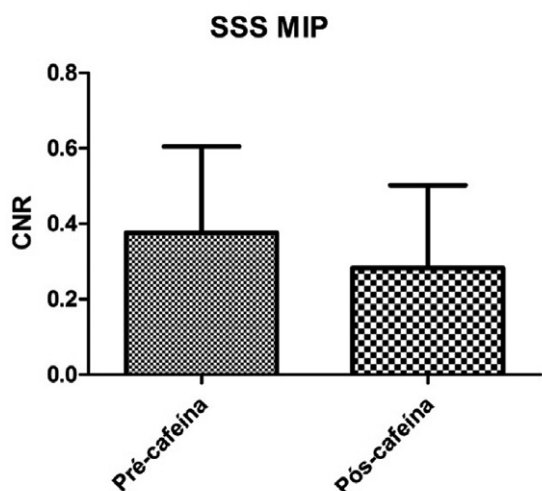


Figura 14: Representação da média e desvio padrão dos valores CNR pré e pós-cafeína obtidos para o SSS em imagens MIP.

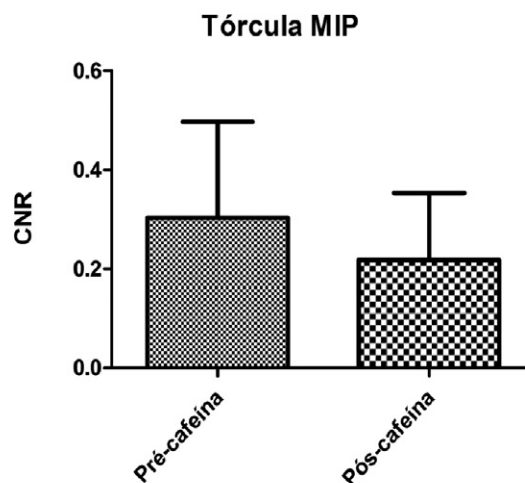


Figura 16: Representação da média e desvio padrão dos valores CNR pré e pós-cafeína obtidos para a tórçula em imagens MIP.

#### Tórçula

Os valores CNR obtidos para a tórçula nas imagens de magnitude demonstram que no momento pós-cafeína estes valores decresceram face aos valores pré-cafeína (cf. Figura 15). Os valores médios passaram de  $0,414 \pm 0,140$  a  $0,115 \pm 0,090$ . A variação indicada revela-se estatisticamente significativa.

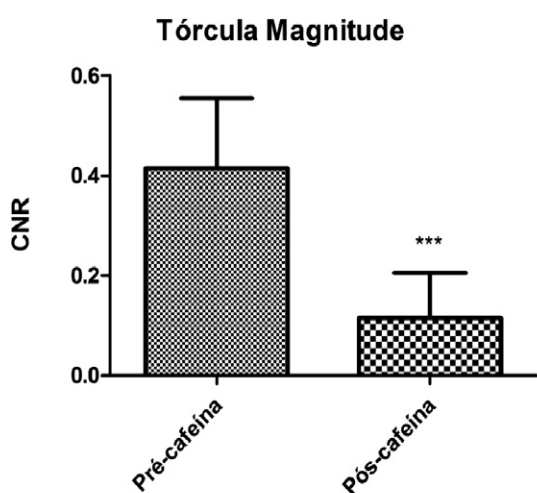


Figura 15: Representação da média e desvio padrão dos valores CNR pré e pós-cafeína obtidos para a tórçula em imagens de magnitude (\*\*\*,  $p < 0,0001$ ).

A avaliação da mesma estrutura através de imagens MIP obteve valores médios CNR pós-cafeína inferiores aos medidos no momento pré-cafeína. Este decréscimo traduziu-se numa variação de  $0,303 \pm 0,194$  para  $0,218 \pm 0,135$ ; contudo, sem significado estatístico (cf. Figura 16).

#### Artéria cerebral média – Segmento M1

Relativamente à ACM, a avaliação do valor CNR em imagens de magnitude não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os momentos pré e pós-ingestão. As diferenças entre médias variaram de  $0,628 \pm 0,181$  a  $0,651 \pm 0,153$  (cf. Figura 17).

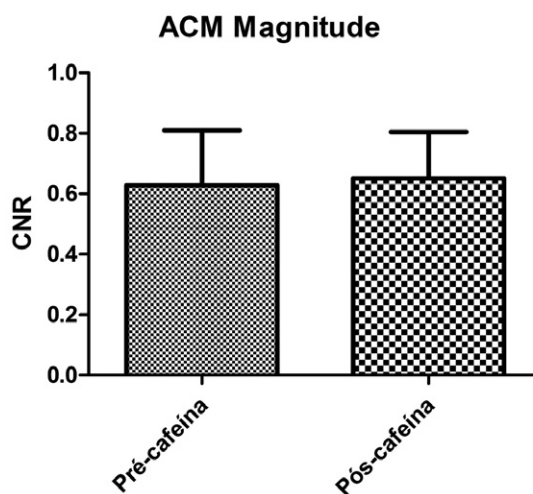


Figura 17: Representação da média e desvio padrão dos valores CNR pré e pós-cafeína obtidos para a ACM, segmento M1 em imagens de magnitude.

Neste estudo constata-se que o predomínio das alterações recai em estruturas venosas e não arteriais, estando de acordo com Haacke et al<sup>12</sup>, em que as imagens SWI mostraram uma redução significativa do sinal em torno das pequenas veias e não ocorrendo alterações na fase das artérias. Outro estudo afirma ter verificado claramente a resposta do sinal induzida pela cafeína nas veias<sup>6</sup>.

## Conclusões

As alterações de contraste nas imagens SWI (magnitude e MIP) verificaram-se predominantemente nos compartimentos venosos, enquanto na SB e LCR permaneceram estáveis. Contudo, o efeito observado não é generalizável a todas as estruturas venosas, tendo-se constatado diferentes padrões de alteração nos valores CNR.

Dado que o sinal SWI depende do nível de oxigenação do sangue – efeito *BOLD* e que este se verifica em vasos de pequeno calibre, não seriam de esperar efeitos positivos no valor CNR pós-caféina nos grandes coletores venosos. Segundo os resultados deste estudo, a ingestão de caféina não afetou os valores CNR dos grandes coletores venosos nas imagens MIP. Julgamos que tal ocorrência se deve ao facto de nestes vasos, em condições normais, existir à partida grande quantidade de desoxi-hemoglobina e o acréscimo na sua quantidade, devido ao efeito fisiológico da caféina, não parece suficiente para que se verifique um aumento significativo na atenuação de sinal nas imagens SWI pós-caféina. Não existem estudos descritos na literatura com a análise detalhada dos grandes coletores venosos, limitando-se a uma análise geral ou da vasculatura venosa de pequeno calibre<sup>6</sup>.

Especulamos que a caféina possa, no futuro, a vir a ser usada como um agente de contraste em SWI, seguro, fácil de administrar (já que se pode abdicar em determinadas situações clínicas de procedimentos invasivos) e ainda económico e particularmente útil no realce de determinadas estruturas da vasculatura venosa a nível cerebral. Com este estudo conclui-se que a ingestão de caféina permite a obtenção de imagens SWI com melhor CNR, o que pode facilitar a atuação do responsável pela análise das mesmas, com os óbvios benefícios que daí advêm para o doente.

Das análises intra e inter-observador, pelo teste de Bland e Altman, conclui-se que a variabilidade induzida pelo fator operador não interferiu nos resultados obtidos neste estudo através do método de quantificação proposto.

As variáveis género e os hábitos tabágicos não foram avaliados individualmente. A população em estudo continha igual número de elementos do género feminino e masculino na sua globalidade, não sendo a variável género estudada particularmente a cada um dos intervalos específicos.

A população incluía elementos fumadores e não fumadores; no entanto, como já referido, esta variável não foi avaliada separadamente. Sabendo que a literatura afirma que os hábitos tabágicos reduzem o tempo de semivida da caféina, este fator poderá ter reduzido as diferenças entre os valores CNR pré e pós-caféina; ainda assim, em todos os voluntários os valores CNR pós-caféina foram superiores. Assim, podendo os hábitos tabágicos condicionar os resul-

tados, considera-se que não colocaram em questão a melhoria dos valores CNR evidenciados em todos os voluntários para a estrutura VCI. De futuro, justifica-se estudar mais aprofundadamente ambas as variáveis.

## Referências bibliográficas

1. Reichenbach JR, Venkatesan R, Schillinger DJ, Kido DK, Haacke EM. Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. *Radiology*. 1997;204(1):272-7.
2. Haacke EM, Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, Cheng YC. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(1):19-30.
3. Reichenbach JR, Haacke EM. High-resolution BOLD venographic imaging: a window into brain function. *NMR Biomed*. 2001;14(7-8):453-67.
4. Santhosh K, Kesavadas C, Thomas B, Gupta AK, Thamburaj K, Kapilamoorthy TR. Susceptibility weighted imaging: a new tool in magnetic resonance imaging of stroke. *Clin Radiol*. 2009;64(1):74-83.
5. Reichenbach JR. Recent advances in SWI. In Cost B21 - Physiological Modelling of MR Image Formation, Szeged (Hungary), 18<sup>th</sup> March 2005. Available from: [http://www.die.upm.es/costb21/docs/MeetingMar2005/WG1\\_Szeged\\_Pres.pdf](http://www.die.upm.es/costb21/docs/MeetingMar2005/WG1_Szeged_Pres.pdf)
6. Sedlacik J, Helm K, Rauscher A, Stadler J, Mentzel HJ, Reichenbach JR. Investigations on the effect of caffeine on cerebral venous vessel contrast by using susceptibility-weighted imaging (SWI) at 1.5, 3 and 7 T. *Neuroimage*. 2008;40(1):11-8.
7. Chen Y, Parrish TB. Caffeine's effects on cerebrovascular reactivity and coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism. *Neuroimage*. 2009;44(3):647-52.
8. Araújo MC. Efeito de estimulantes na marcha e postura humana: caso da caféina [Dissertation]. Porto: Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto; 2011. Portuguese
9. Alves RC, Casa S, Oliveira B. Benefícios do café na saúde: mito ou realidade? [Health benefits of coffee: myth or reality?]. *Quím Nova*. 2009;32(8):2169-80. Portuguese
10. Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J Digit Imaging*. 2004;17(3):205-16.
11. Edelstein WA, Bottomley PA, Hart HR, Smith LS. Signal, noise, and contrast in nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. *J Comp Assist Tomogr*. 1983;7(3):391-401.
12. Haacke EM, Hu C, Parrish TB, Xu Y. Whole brain stress test using caffeine: effects on fMRI and SWI at 3T. *Proc Intl Soc Magn Reson Med*. 2003;11:1731.

Artigo recebido em 02.06.2013 e aprovado em 31.03.2014