

PUCRS

**ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA**

EVANDRA DURAYSKI

**ESTUDO DA SEQUÊNCIA DE DIFUSÃO ATRAVÉS DA RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA DE 3 TESLA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN**

**Porto Alegre
2018**

PÓS-GRADUAÇÃO - STRICTO SENSU



**Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
ESCOLA DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE

**ESTUDO DA SEQUÊNCIA DE DIFUSÃO ATRAVÉS DA RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA DE 3 TESLA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN**

EVANDRA DURAYSKI

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do título de Mestre em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Área de concentração: Clínica Médica.

Orientador: Prof. Dr. Matteo Baldisserotto

Coorientador: Prof. Dr. Bruno Hochegger

Porto Alegre

2018

Ficha Catalográfica

D952e Durayski, Evandra

Estudo da sequência de difusão através da Ressonância Magnética de 3 Tesla em pacientes com doença de Crohn / Evandra Durayski . – 2018.
74 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Matteo Baldisserotto.

Co-orientador: Prof. Dr. Bruno Hochegger.

1. Doença de Crohn. 2. Difusão. 3. Inflamação. 4. Intestino Delgado. 5. Ressonância Magnética. I. Baldisserotto, Matteo. II. Hochegger, Bruno. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável: Marcelo Votto Teixeira CRB-10/1974

EVANDRA DURAYSKI

**ESTUDO DA SEQUÊNCIA DE DIFUSÃO ATRAVÉS DA RESSONÂNCIA
MAGNÉTICA DE 3 TESLA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN**

Dissertação apresentada como requisito à obtenção do
título de Mestre em Medicina pela Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
Área de concentração: Clínica Médica.

Aprovada em: ____ de _____ de _____.

Prof. Dr. Fernando Ferreira Gazzoni

Prof. Dr. Ivan Carlos Ferreira Antonello

Prof. Dr. Ricardo Bernardi Soder

Porto Alegre

2018

Dedicatória

Ao meu amor Leo, que está sempre esteve ao meu lado, tornando a minha vida mais completa e feliz.

À minha querida mãe Elisabete, que é uma pessoa maravilhosa, me incentiva todos os dias. Foi ela quem me ensinou a amar e a ajudar os outros. É a minha luz.

Ao meu querido pai Vanir, que tem um coração enorme, cheio de vida, sempre com um sorriso no rosto e uma palavra amiga. É exemplo de profissional, pai e amigo, exemplo de vida.

As minhas manas Ju e Keça, amigas para a vida toda, companheiras fiéis e confidentes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida, pela minha família e por ter me iluminado nas minhas escolhas.

Ao Professor Doutor **Matteo Baldisserotto** pela confiança ao me receber como orientanda e principalmente pelo estímulo em estudar e entrar na pós-graduação.

Ao Professor Doutor **Bruno Hochegger** pela ajuda nas dúvidas, sempre acreditando no meu potencial.

A Dra **Marta**, gastroenterologista, pelos esclarecimentos referentes a doença de crohn, sem ela meu banco de dados não seria possível.

Ao Dr **Marcelo Pacheco** por toda disponibilidade e comprometimento no decorrer do estudo.

Ao Dr. **Francisco** pela participação ativa no banco de dados.

À **Carla** pela amizade, disponibilidade e ajuda burocrática.

Ao **Maurício** que me fez entender melhor a física da ressonância.

Ao Dr. **Diego Roman** pela participação na avaliação dos exames de imagem.

Ao **Guilherme**, estatístico, pela paciência e pela ajuda da avaliação dos dados coletados.

Às amigas na pós-graduação, em especial a **Márcia**, **Matushita** e ao **Marcelo** pelo compartilhamento de dúvidas e soluções.

“Existem muitas hipóteses em ciências que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, elas são a abertura para achar as que estão certas.”

Carl Sagan

Cientista e astrônomo

RESUMO

Introdução: A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal idiopática, que acomete principalmente o íleo terminal. A colonoscopia seguida de biópsia, apesar de ser considerada o padrão-ouro na avaliação de doença ativa, é uma ferramenta de monitoramento onerosa e com riscos anestésicos. Métodos de avaliação não invasivos, como a enterorressonância (Entero-RM), foram desenvolvidos na última década. Os sistemas de pontuação como o índice MaRIA e o escore de Clermont são utilizados em estudos clínicos para quantificar a inflamação em pacientes com DC. A difusão é uma sequência da ressonância que avalia a restrição das moléculas de água nos tecidos. Estudos demonstraram correlação entre a restrição da difusão na parede do intestino com a inflamação. Entretanto, poucos estudos com a Entero-RM de 3 Tesla avaliaram se a análise quantitativa do ADC (coeficiente de difusão aparente) teria sensibilidade na avaliação de processo inflamatório no íleo terminal.

Objetivos: Determinar a aplicabilidade da sequência de Difusão na Entero-RM de 3 Tesla na identificação de sinais inflamatórios no íleo distal em pacientes com DC.

Materiais e Métodos: Foram estudados retrospectivamente 38 indivíduos com DC, submetidos a entero-RM no período março de 2014 a setembro de 2017 e que tinham avaliação anatomopatológica e endoscópica no íleo distal. Foram avaliadas as seguintes variáveis: difusão, ADC quantitativo, espessamento parietal, edema, ulcerações, estreitamento, realce pelo contraste, realce relativo ao contraste (RCE), índice MaRIA e escore de Clermont.

Resultados: A média da duração da doença foi de 7 ± 5 anos, 19 pacientes (50%) eram do sexo masculino. Dezoito pacientes (47%) tinham doença inflamatória ativa e 20 (53%) tinham doença em remissão no íleo terminal. Os pacientes que apresentavam doença inflamatória ativa no íleo distal tiveram maior restrição à difusão, edema na mucosa, espessamento parietal, índice de MaRIA e maior valor no escore de Clermont, quando comparados com o grupo de pacientes sem inflamação. Foi forte a correlação entre o índice MaRIA com o escore de Clermont ($r=0,975$). O Coeficiente Kappa de concordância interobservador foi excelente para índice MaRIA, escore de Clermont e restrição à difusão, moderada para ADC e fraca para o RCE. O melhor ponto de corte neste estudo para a inflamação identificada pela colonoscopia para o ADC foi de $2,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, com sensibilidade de 88,8% e especificidade de 95,0%. A sequência da difusão apresentou acurácia de 89,4%, sensibilidade de 88,9% e especificidade de 90,0% em relação à inflamação identificada pela colonoscopia.

Conclusão: Os valores quantitativos do ADC têm uma boa sensibilidade na detecção de inflamação na colonoscopia. A análise da sequência da difusão tem boa acurácia na detecção de segmentos intestinais ileais inflamados em pacientes com doença de Crohn. Em suma, quando a restrição à difusão tem associação com realce, edema e espessura da parede, aumenta a correlação com a inflamação severa identificada na colonoscopia.

Palavras chaves: Doença de Crohn, Difusão, Inflamação, Intestino Delgado, Ressonância Magnética.

ABSTRACT

Introduction: Crohn's disease (CD) is an idiopathic inflammatory bowel disease, which mainly affects the terminal ileum. A biopsy colonoscopy with regard to the gold standard in the assessment of disease and the area of education costly and with anesthetic risks. Noninvasive methods of evaluation such as magnetic resonance enterography (MRE) have been developed in the last decade. Evaluation systems such as the magnetic resonance index of activity (MaRIA) and Clermont score are used in clinical studies to quantify inflammation in patients with CD. A diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) evaluates a restitution of the water molecules in the tissues. Studies have shown a correlation between a restriction of diffusion on the wall of the intestine with inflammation. However, few studies with MRE of 3 Tesla support analysis a apparent diffusion coefficient (ADC) correlation in inflammatory process in the terminal ileum.

Purpose: To determine the applicability of the sequence DWI in 3 Tesla MRE in the identification of inflammatory signs in the distal ileum in patients with Crohn's disease.

Materials and Methods: We retrospectively studied 38 individuals with CD, who underwent MRE between March 2014 to September 2017 and had an anatomopathological and endoscopic evaluation in the distal ileum. The following variables were evaluated: diffusion (DWI), quantitative ADC, wall thickening, intramural edema, ulcerations, stricture, segmental mural hyperenhancement, relative contrast enhancement (RCE), MaRIA and Clermont score.

Results: The mean duration of the disease was 7 ± 5 years, 19 patients (50%) were male. Eighteen patients (47%) had active inflammatory disease and twenty (53%) had disease in remission in the terminal ileum. Patients with active inflammatory disease in the distal ileum had a greater restriction on DWI, intramural edema, wall thickening, MaRIA and Clermont score, when compared to the group of patients without inflammation. The correlation between MaRIA and Clermont score ($r = 0.975$) was strong. The Kappa coefficient of interobserver agreement was excellent for the MaRIA, Clermont score and restriction DWI, moderate for ADC and weak for RCE. The best cut-off point in this study for the inflammation identified by the colonoscopy for the ADC was $2.1 \times 10^3 \text{mm}^2/\text{s}$, with sensitivity of 88.8% and specificity of 95.0%. The DWI presented accuracy of 89.4%, sensitivity of 88.9% and specificity of 90.0% in relation to inflammation identified by colonoscopy.

Conclusion: The quantitative values of ADC have a good sensitivity in detecting inflammation at colonoscopy. Analysis of the diffusion sequence of good accuracy in the detection of ileum inflammation in patients with Crohn's disease. However, when in association with intramural enhancement, edema and wall thickening it has a strong correlation with severe inflammation identified at colonoscopy.

Key-words: Crohn Disease, Diffusion Magnetic Resonance Imaging, Inflammation, Intestine Small, Magnetic Resonance Imaging

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma.	26
Figura 2. Exemplo da medida do ADC realizada na ressonância magnética de paciente com Doença de Crohn	32
Figura 3. Correlação entre o índice MaRIA e escore de Clermont.	36
Figura 4. Correlação entre espessamento parietal e o índice MaRIA e entre o espessamento parietal e o escore de Clermont.	37
Figura 5. Curva ROC da inflamação identificada na colonoscopia em relação ao coeficiente de difusão aparente (ADC), MaRIA e ao escore de Clermont.	39
Figura 6. Curva ROC da restrição a difusão identificada pelo radiologista em relação ao índice MaRIA e em relação ao escore de Clermont.	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características do protocolo de Enterorressonância utilizado no estudo.....	29
Tabela 2. Parâmetros de interesse para avaliação da inflamação intestinal na Doença de Crohn e correspondentes resultados na ressonância.	31
Tabela 3. Características iniciais da amostra.....	35
Tabela 4. Comparações entre regiões com e sem presença inflamação no íleo terminal.....	36

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC	<i>Apparent diffusion coefficient</i> / Coeficiente de Difusão Aparente
AINES	Anti-inflamatório não esteróides
AUROC	Área sobre a curva ROC
CD	Crohn's disease
CDEIS	Índice de gravidade da doença de Crohn
Clermont	Escore de atividade na Ressonância Magnética
DC	Doença de Crohn
DWI	<i>Diffusion-Weighted Magnética Resonance Imaging</i>
ECCO	Organização Européia de Crohn e Colite
Entero-RM	Enteroressonância Nuclear Magnética
Entero-TC	Enterotomografia
FOV	<i>Field of view</i>
IADC	Índice de atividade da Doença de Crohn
IBDQ	Questionário curto da doença inflamatória intestinal
ID	Intestino delgado
INSCER	Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul
MaRIA	Índice de atividade na Ressonância Magnética
MRE	<i>MR enterography/Resonance enterography</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RCE	Realce relativo pelo contraste
RM	Ressonância Nuclear Magnética
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROI	<i>Region of interest</i>
SES-CD	Pontuação endoscópica simples para a doença de Crohn

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 PANORAMA ATUAL	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE CROHN ATIVA	16
2.2 COLONOSCOPIA	16
2.3 IADC/HBI	17
2.4 CALPROTECTINA	18
2.5 ENTEROTOMOGRÁFIA	18.19
2.6 ENTERORRESSONÂNCIA	19
2.7 COEFICIENTE DE DIFUSÃO APARENTE (ADC)	19
2.8 ÍNDICE MaRIA	20
2.9 CLERMONT	21
2.10 OUTROS ACHADOS DE IMAGEM NA ENTERORRESSONÂNCIA	21
3 JUSTIFICATIVA	22
4 HIPÓTESE	23
5 OBJETIVOS	24
5.1 OBJETIVO PRINCIPAL	24
5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	24
6 MATERIAIS E MÉTODOS	25
6.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	25
6.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	25
6.3 LOCAL	25
6.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO	25
6.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	27
6.6 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO	27
6.7 TÉCNICA DE ENTERORRESSONÂNCIA MÁGNETICA	28
6.8 ANÁLISE DAS IMAGENS NA ENTERORRESSONÂNCIA	30
6.9 RESTRIÇÃO A DIFUSÃO	31
6.10 ADC (“ <i>APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT</i> ”)	32
6.11 ESPESSAMENTO PARIETAL	32
6.12 EDEMA NA MUCOSA	32

6.13 ULCERAÇÕES	33
6.14 ESTENOSE	33
6.15 REALCE	33
6.16 REALCE RELATIVO DO CONTRASTE (RCE)	33
6.17 MARRAS E ESCORE DE CLERMONT	33
6.18 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
7 RESULTADOS	35
7.1 CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR	37
7.2 PONTOS DE CORTES	37
7.3 CORRELAÇÃO ENTRE INFLAMAÇÃO IDENTIFICADA PELA COLONOSCOPIA E A SEQUÊNCIA DA DIFUSÃO	39
8 DISCUSSÃO	41
8.1 CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR	42
8.2 PONTOS DE CORTES	43
8.3 CORRELAÇÃO ENTRE INFLAMAÇÃO IDENTIFICADA PELA COLONOSCOPIA E A SEQUÊNCIA DA DIFUSÃO	44
9 CONCLUSÃO.....	45
10 REFERÊNCIAS	46
ANEXOS	49
ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO CEP.....	50
APÊNDICE	53
APÊNDICE 1 - ARTIGO ORIGINAL.....	54

1 INTRODUÇÃO

1.1 PANORAMA ATUAL

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal idiopática, não curável por tratamento clínico ou cirúrgico, e que acomete principalmente o trato gastrointestinal de forma uni ou multifocal.

Há muita variação na incidência e na prevalência de DC com base na região geográfica, ambiente, população imigrante e grupos étnicos.

A incidência anual de DC na América do Norte é de 3,1-20,2 por 100 mil com uma prevalência de 201 por 100 000 habitantes (1).

Tradicionalmente, a DC tem sido pouco frequente no mundo oriental, mas os dados epidemiológicos recentes sugerem que a incidência de DC está aumentando nesta parte do mundo. O aumento da incidência também foi relatado no Japão, Hong Kong e Coréia do Sul de 1980 a 2003. A incidência de DC no Oriente foi de 0,54 por 100.000 no estudo Crohn. O DC continua sendo raro na África e na América do Sul (2).

Ainda existem poucos dados estatísticos, principalmente sobre a incidência e a prevalência das Doenças inflamatórias intestinais no Brasil (3).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A DC é tipicamente caracterizada por inflamação transmural do intestino, e pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, da boca até a área perianal, sendo mais comum no íleo terminal.

Com base nos dados epidemiológicos, genéticos e imunológicos, a DC é considerado um transtorno heterogêneo com etiologia multifatorial em que a genética e o ambiente interagem para manifestar a doença. Vários genes foram estudados de tal forma em relação à DC, mas, até agora, as associações fortes e replicadas foram identificadas com os genes NOD2, IL23R e ATG16L1. Os fatores de risco envolvidos com DC incluem tabagismo, dieta com baixo teor de fibra e alto teor de carboidratos, microbioma alterado e medicamentos, como antiinflamatórios não esteróides (1).

As principais características para o diagnóstico de DC incluem uma combinação de achados radiográficos, endoscópicos e patológicos que demonstram características focais, assimétricas, transmurais ou granulomatosas.

Frequentemente a DC apresenta-se com os primeiros sintomas em jovens, com efeitos socioeconômicos significativos (1).

O curso da doença é marcadamente episódico, com períodos de exacerbação intercalados com períodos de remissão (4, 5). Conseqüentemente, muitas vezes os pacientes são submetidos a numerosos estudos de imagem ao longo de suas vidas (6,7).

Estudos demonstraram que atividade da DC pode ser fenotipada e estadiada com alta acurácia através da tomografia computadorizada (Entero-TC) e da enterorressonância magnética (entero-RM) (8, 9,7).

Apesar destes dois métodos de imagem terem sensibilidade e especificidade semelhantes na identificação de doenças inflamatórias em atividade, extensão do envolvimento intestinal, presença de doença extraluminal e remissão da doença, a entero-TC tem a desvantagem de utilizar radiação ionizante.

A ressonância magnética ainda oferece várias vantagens para monitorar os pacientes com DC em comparação com a colonoscopia (10), já que evita riscos anestésicos e a avalia de

forma concomitante o intestino delgado e o cólon. Além disso, ela é capaz de monitorar a resposta terapêutica, levando alguns autores a propor o uso da ressonância magnética como critério nos ensaios clínicos.

Atualmente, o protocolo padrão de entero-RM para a avaliação de DC envolve o uso de contraste endovenoso. Entretanto, pacientes com reação alérgica ao uso do contraste, com insuficiência renal ou gestantes não devem utilizar o gadolínio (11). Além disso, estudos recentes confirmam a deposição de gadolínio no globo pálido e no núcleo denteado do cérebro humano, após várias administrações de contraste endovenoso de gadolínio, apesar de uma barreira hematoencefálica intacta e de função renal normal. A repercussão desta deposição em sujeitos com função renal normal, no cérebro e possivelmente em outros lugares, permanece indeterminada.

2.1 DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE CROHN ATIVA

As pontuações endoscópicas são consideradas como a ferramenta padrão-ouro para medir a atividade da DC. Os sistemas de pontuação mais comuns utilizados para medir a atividade da doença clínica incluem o índice de atividade da doença de Crohn (IADC), o índice HBI-Harvey-Bradshaw (HBI), o questionário curto da doença inflamatória intestinal (IBDQ) e o score de Lehmann (1).

2.2 COLONOSCOPIA

Na avaliação endoscópica as duas ferramentas mais utilizadas em pacientes com DC sem ressecção intestinal são o índice de gravidade da doença de Crohn (CDEIS) e a pontuação endoscópica simples para a doença de Crohn (SES-CD). A pontuação de Rutgeert é a ferramenta mais utilizada para medir a recorrência da doença em pacientes pós-operatórios de DC.

Entretanto, embora a colonoscopia tenha chegado ao padrão-ouro para avaliar a atividade da doença, a necessidade de repetir este procedimento no monitoramento da doença e o risco anestésico levou os médicos a buscar abordagens alternativas não-invasivas (12).

2.3 IADC/HBI

A diferenciação entre doença em atividade e em remissão pode ser feita por meio do Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC), desenvolvido em 1976 (13,14,15,16). Nela são priorizados a obtenção dos dados clínicos relacionados ao índice de atividade desta afecção (IADC): 1 - Número de evacuações líquidas (diariamente por 7 dias); 2 - Dor abdominal (nenhuma = 0, leve = 1, moderada = 2, intensa = 3); 3 - Sensação de bem-estar (bem = 0, desconfortável = 1, ruim = 2, péssimo = 3, terrível = 4); 4 - Número de complicações (artrite/artralgia, irite/uveíte, eritema nodoso/ pioderma gangrenoso ou estomatite aftosa, fissura/fístula ou abscesso anal, outras fístulas, febre > 37,8° C; 5 - Uso de difelonato ou loperamida (não = 0, sim = 1); 6 - Massa abdominal (não = 0, questionável = 1, com certeza = 5); 7 - Hematócrito (homens: 47 – Ht%, mulheres: 42 – Ht%); 8 - Peso (1 – peso / peso padrão x 100).

Segundo as diretrizes da Organização Européia de Crohn e Colite (ECCO) categorizaram a doença em leve, moderada e severa. O grupo com atividade inflamatória leve são os pacientes com IADC entre 150 a 219, enquanto em pacientes com atividade moderada o valor encontra-se entre 220 a 450, e o grupo grave é representado pelos pacientes com sintomas geralmente pronunciados e IADC acima de 450 (8). Nos ensaios clínicos recentes CRP > 10 mg/L é usado em conjunto com o IADC > 220, uma vez que este limiar de IADC mostrou altas taxas de resposta ao placebo de até 50%. A remissão é definida como um IADC ≤ 150. A ECCO recomenda que os estudos que avaliem a manutenção da remissão em CD devem durar pelo menos 12 meses.

Uma das principais críticas do IADC é que ele não incorpora sua avaliação subjetiva de qualidade de vida, fatores endoscópicos ou características sistêmicas.

O índice Harvey Bradshaw (HBI) foi concebido em 1980 como uma versão mais simples do IADC. Ele avalia o bem estar geral, dor abdominal, massa abdominal, fezes líquida e manifestações extraintestinais. Escore HBI score <4 é considerado como remissão. HBI score ≥ 7 é considerado como presença de doença ativa.

Para medir a qualidade de vida em pacientes com DC, o questionário sobre doenças inflamatórias intestinais (IBDQ) foi desenvolvido inserindo elementos de sintomas sociais,

sistêmicos, emocionais e intestinais no índice de atividade. Verificou-se que o IBDQ se correlaciona-se bem com o IADC na avaliação da atividade da doença com uma vantagem adicional de determinar a qualidade de vida percebida.

2.4 CALPROTECTINA

A calprotectina é uma pequena proteína ligante de cálcio encontrada abundantemente no citoplasma dos neutrófilos (17). Na presença de atividade inflamatória intestinal, neutrófilos migram da circulação sanguínea para a mucosa intestinal. Quando estes neutrófilos são expostos ao tecido acometido, eles sofrem um enfraquecimento e posterior liberação do seu conteúdo citoplasmático para o lúmen intestinal. Dessa forma, é possível dosar a calprotectina nas fezes, marcador conhecido como calprotectina fecal (18). Este marcador tem sido utilizado para monitorar a atividade inflamatória nas doenças inflamatórias intestinais, pois tem diversas vantagens – sua coleta não é invasiva; a distribuição da calprotectina nas fezes é homogênea e estável, podendo ficar até 7 dias em temperatura ambiente sem sofrer degradação; tem uma boa correlação com o atual padrão-ouro, o exame endoscópico, para detecção de inflamação (19, 20, 21). Contudo, elevadas concentrações de calprotectina fecal não são específicas da doença inflamatória intestinal. Estas podem ser encontradas também em neoplasias, na presença de pólipos, em enteropatia por AINES, com o aumentar da idade, na doença celíaca, colite ou reações alérgicas.

2.5 ENTEROTOMOGRAFIA

A entero-TC abdominal pode ser utilizada na avaliação da DC do intestino delgado, entretanto, sua principal limitação é a exposição à radiação. As variáveis de TC associadas à inflamação incluem o aumento da mucosa, a espessura da parede, o sinal do pente e a presença de linfonodos aumentados. A sensibilidade e especificidade na identificação da doença de crohn ativa variam de 60% a 90%. A tomografia também é cada vez mais utilizada para orientar os procedimentos de intervenção como drenagem percutânea de abscesso intra-abdominal (1).

2.6 ENTERORRESSONÂNCIA

A entero-RM é indicada em pacientes jovens (< 35 anos) e tem sido utilizada com sucesso para avaliar atividade da doença em diferentes segmentos do trato gastrointestinal (16), e para avaliar a resposta terapêutica (22), além de desempenhar um importante papel no diagnóstico de complicações extraluminais como fístula e abscesso (12,16,23).

A partir da introdução de aparelhos com alto campo magnético, observou-se um maior uso clínico das ressonâncias de 3 Tesla. A tendência à utilização desses aparelhos tem sido impulsionada em busca de uma melhora na qualidade da imagem (a razão sinal/ruído aumenta no alto campo), assim como por aspectos comerciais (24).

A entero-RM deveria ser usado em detrimento da entero-TC, quando possível, para estimar a resposta ao tratamento médico, pois sua natureza multiparamétrica permite a avaliação de imagens múltiplos parâmetros que refletem a inflamação e evitam a radiação (22).

2.7 COEFICIENTE DE DIFUSÃO APARENTE (ADC)

Aproximadamente 60% -70% do corpo humano é composto de água. A difusão é um movimento aleatório browniano das moléculas impulsionadas pela energia térmica. A difusão média perfeitamente homogênea é aleatória e isotrópica, isto é, a mesma probabilidade em todas as direções. Entretanto, em um ambiente complexo como o corpo humano, a água é dividida entre células e compartimentos extracelulares. Moléculas de água em ambientes extracelulares tem difusão relativamente livre, enquanto as moléculas intracelulares mostram relativamente "difusão restrita". Diferentes tecidos do corpo humano possuem arquitetura celular com proporções características dos compartimentos intra e extracelulares e, portanto, possuem propriedades de difusão características. Estas proporções relativa da distribuição de água entre esses compartimentos são afetados pelo processo patológicos (25).

Em suma, a difusão (DWI, de *diffusion weighted imaging*) é uma sequência que avalia a diferença no movimento das moléculas de água entre os tecidos. Estudos demonstraram correlação entre a restrição da DWI na parede do intestino com a gravidade da inflamação. Sendo assim, a difusão pode ser um biomarcador para avaliação de inflamação intestinal na DC (11).

Além disso, esta sequência evita a injeção de gadolínio, que seria particularmente benéfica, pois evita não somente a deposição acumulada de contraste em tecido neuronal (26), como também evita a fibrose sistêmica nefrogênica, complicação rara, mas séria, de agentes de contraste baseados em gadolínio.

Porém, sua avaliação é qualitativa e subjetiva, dando margem a discordâncias entre os observadores, que podem ser causadas por fatores como alterações subjacentes na parede intestinal, variação da sequência de acordo com os fabricantes dos aparelhos de RM, variações no tamanho do campo magnético de cada aparelho, bem como por preferências pessoais do radiologista no ajuste de imagem (24). O Coeficiente de Difusão Aparente é medido em um mapa derivado da sequência ponderada DWI. A possibilidade de realizar uma avaliação quantitativa poderia ajudar a encontrar critério na variabilidade inter-observador, já que os valores de ADC são mais baixos em tecidos onde há uma alta celularidade e consequente restrição à difusão da água, como por exemplo nos processos inflamatórios. Portanto, acredita-se, que quanto mais restrita a difusão, maior a correlação com o processo inflamatório naquele segmento intestinal (8).

Até o momento, poucos estudos sobre as imagens ponderadas em difusão na entero-RM com aparelho de 3 Tesla foram publicados. Caso a difusão seja um marcador sensível para avaliação da inflamação intestinal em pacientes com DC, ela também poderá ser utilizada em pacientes com restrição ao uso de contraste.

2.8 ÍNDICE MaRIA

Rimola et al. (27) avaliaram a capacidade da ressonância magnética para avaliar com precisão a inflamação em DC usando ileocolonoscopia como padrão de referência. Isso demonstrou que um índice quantitativo de atividade, o índice de ressonância magnética da atividade (MaRIA), estava altamente correlacionado com Índice de gravidade endoscópica da doença de Crohn (14) e poderia representar uma alternativa na avaliação do DC ileocolônico (15).

Até o momento, o índice de ressonância magnética da atividade (MaRIA) juntamente com e o score de Clermont são os dois principais índices disponíveis na enterorressonância

para avaliar a gravidade do DC e a cicatrização da mucosa, podendo então ser usados para determinar inflamação.

2.9 CLERMONT

O escore de Clermont foi derivado do índice MaRIA e é calculado a partir da seqüência ponderada por difusão. O uso da pontuação Clermont tem a vantagem de evitar o uso de contraste endovenoso, melhorando a aceitação e a segurança da ressonância magnética sem alterar a precisão (1, 28).

2.10 OUTROS ACHADOS DE IMAGEM NA ENTERORRESSONÂNCIA

Segundo recente estudo de Bruining et al 2018 (22), que propôs recomendações na avaliação e interpretação da entero-TC e entero-RM do intestino delgado em pacientes com DC, os seguintes achados de imagem auxiliam na avaliação da inflamação: realce pelo meio de contraste, espessamento parietal, edema mural, estenose e ulcerações.

Outros achados relacionados com lesões penetrantes como, fístulas, massas inflamatórias, abscessos e inflamações mesentéricas, como edema/inflamação perientérica assimétrica (geralmente na borda mesentérica), ingurgitamento da vasa reta (“*comb sign*”), proliferação de fibrogordurosa (“*creeping fat*”), trombose ou oclusão de vasos mesentéricos e adenomegalias, deveriam ser avaliados na DC (22).

3 JUSTIFICATIVA

A Entero-RM desempenha papel importante na avaliação da DC em atividade. O atual método padrão de avaliação na DC na Entero-RM requer o uso de contraste endovenoso. Entretanto, o uso do contraste não é indicado em pacientes com alergia, reações adversas ao gadolínio, insuficiência renal, gestantes, entre outros. Além disso, a exposição ao gadolínio pode causar fibrose sistêmica nefrogênica e deposição de contraste em tecido neuronal, lembrando que os pacientes com DC geralmente são jovens e necessitam vários exames de repetição. Por seu turno, as imagens da Entero-RM ponderadas na difusão tem sido reconhecidas como um biomarcador radiológico para inflamação em pacientes com DC.

Dessa forma, essa sequência poderia não somente auxiliar na avaliação da inflamação das alças intestinais na DC, como, também, poderia evitar o uso do contraste endovenoso de forma demasiada.

4 HIPÓTESE

Em pacientes com diagnóstico de Doença de Crohn no íleo distal, a avaliação da sequência de difusão na Entero-RM tem uma boa acurácia na detecção de inflamação ativa.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar a aplicabilidade da sequência de Difusão na Entero-RM de 3 Tesla na identificação de sinais inflamatórios no íleo distal em pacientes com Doença de Crohn.

5.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Analisar a associação entre as variáveis indicadoras de atividade inflamatória intestinal no íleo distal na Entero-RM e a atividade inflamatória identificada na colonoscopia.
 - Verificar a concordância interobservador na aplicação do Índice MaRIA, score de Clermont, valor do ADC e da restrição na sequência de difusão.
 - Comparar os achados de atividade inflamatória identificados na patologia *versus* a avaliação da sequência de difusão Entero-RM.
-

6 MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto desse estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUCRS, através da Plataforma Brasil (CAAE: 57872316.3.0000.5336), Anexo 1.

6.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O delineamento do estudo foi observacional retrospectivo.

6.3 LOCAL

O estudo foi realizado no Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul (INSCER/PUCRS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

6.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A amostra incluiu todos os casos consecutivos de pacientes com diagnóstico de DC que consultaram no Serviço de Gastroenterologia do Hospital São Lucas da PUCRS e que realizaram entero-RM em aparelho de alto campo de 3 Tesla, no INSCER no período de 01/03/2014 a 01/09/2017 (Figura 1).

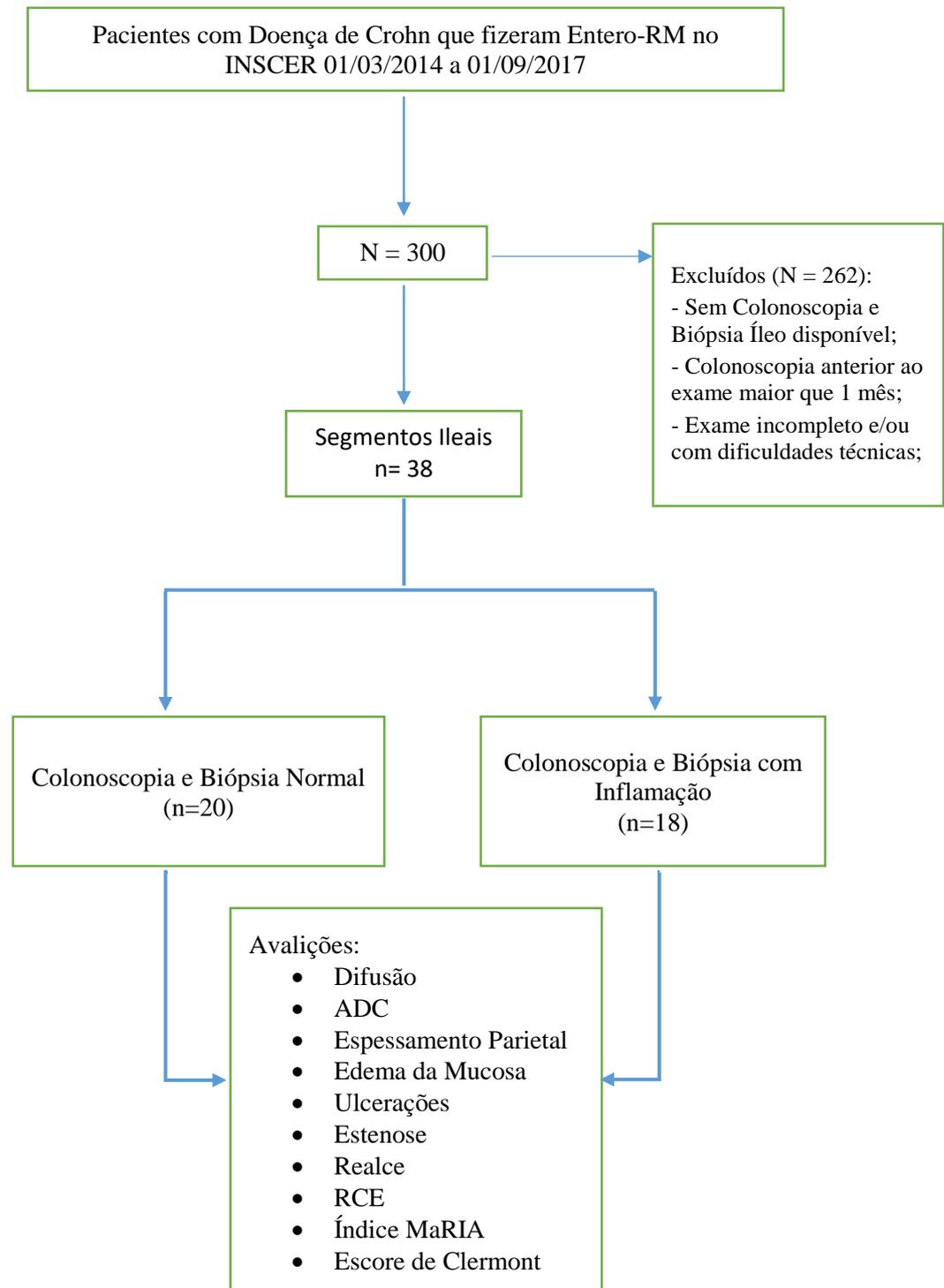


Figura 1. Fluxograma.

Dos 300 exames consecutivos de Entero-RM realizados neste período no INSCER, foram selecionados 38 pacientes com dados no estudo anatomopatológico das colonoscopias realizadas até 1 mês antes do exame, sem nova intervenção terapêutica neste período.

Somente entrou no estudo paciente com colonoscopia e biópsia no segmento ileal, ou seja, aqueles pacientes com ressecção no íleo não participaram do estudo.

A amostra foi dividida em dois grupos de acordo com o resultado da colonoscopia e da biópsia.

O grupo com inflamação ativa foi constituído pelos pacientes com o diagnóstico de DC e colonoscopia, seguida de biópsia em que foi evidenciado sinais de inflamação aguda no segmento intestinal ileal, ou seja, no período de atividade da doença.

O grupo sem inflamação foi constituído pelos pacientes com o diagnóstico de DC e colonoscopia seguida de biópsia em que não foi evidenciado sinais de inflamação aguda no segmento intestinal ileal, ou seja, pacientes com doença controlada clinicamente ou no período de remissão.

6.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico de DC que fizeram entero-RM no INSCER no período de 01/03/2014 a 01/09/2017 e que realizaram colonoscopia seguida de biópsia no íleo terminal em até 1 mês antes da entero-RM.

6.6 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Exames de entero-RM incompletos ou dificuldades técnicas devido a artefatos.

6.7 TÉCNICA DE ENTERORESSONÂNCIA MÁGNÉTICA

A técnica para a realização da entero-RM varia de acordo com a instituição, no INSCER – PUCRS é realizada a enterografia por contraste via oral. Para a obtenção da adequada distensão de alças do intestino delgado (ID), etapa descrita como de fundamental importância para a interpretação do exame, inicia-se o preparo intestinal com um jejum de 8 horas tendo como objetivo reduzir a presença de resíduos alimentares nas alças. O paciente começa a ingestão fracionada do contraste via oral (VO) 1 hora antes do início do exame com auxílio de nossa equipe. Atenção especial é dada para quatro aspectos importantes: (a) aceitação do paciente (b) o volume total de contraste ingerido, (c) a composição do contraste e (d) o tempo de ingestão do volume prescrito. O contraste é preparado com 2 frascos de manitol 3% (250 ml) em 1,5 litro d'água diluídos em suco a gosto do paciente. Na primeira fase é administrado um comprimido de Metoclopramida 10 mg via oral e 600 ml de contraste. Após 25 minutos, inicia-se a segunda fase com a ingestão de mais 600 ml da solução seguida da terceira etapa, após 20 minutos, com a ingestão de outros 400 ml. Por último, passados 20 minutos, na quarta fase, o paciente ingere mais 400 ml da solução e, então, dirige-se à sala de exame.

As imagens foram adquiridas em aparelho de Ressonância Magnética de 3.0 Tesla (Signa HDxt, General Electric, Milwaukee, WI), com bobina de superfície de 8 canais. Com o paciente em decúbito dorsal é realizada a sequência localizadora SSFSE (single-shot fast spin echo) para checar a adequada distensão do cólon. É administrado via endovenosa uma ampola de Escopolamina (Buscopam® 20 mg/ml) e, então, realizadas as sequências descritas imediatamente abaixo com seus respectivos parâmetros (Tabela 1):

A – Coronal T2 e Coronal T2 SSFSE sem e com saturação de gordura utilizando-se os parâmetros de FOV=45, espessura de corte=5mm, espaçamento=0,5mm, matriz=224x448, TE=100 e TR=minimum.

B – Axial T2 utilizando-se os parâmetros de FOV = 45, espessura de corte = 7 mm, espaçamento=0,5mm, matriz=224x448, TE=100 e TR=minimum.

C – Coronal LAVA pré-contraste, utilizando-se os parâmetros de FOV = 45, espessura de corte = 5 mm, matriz = 320 x 320, Flipangle = 15.

D – Axial LAVA pós-contraste trifásica (arterial, venosa e tardia) utilizando-se os parâmetros de FOV=45, espessura de corte = 6 mm, matriz = 320 x 320, Flipangle = 15.

E – Coronal LAVA tardio, utilizando-se os parâmetros de FOV = 45, espessura de corte = 5 mm, matriz = 320 x 320, Flipangle = 15.

F – Coronal Steady-State (FIESTA), utilizando-se os parâmetros de FOV = 42, espessura de corte = 4 mm, matriz = 256 x 256 e Flipangle = 50.

G – Difusão com b:50, b:400, b:800 com Mapa de ADC.

Tabela 1. Características do protocolo de Enterorressonância utilizado no estudo.

Sequências	Plano	FOV (cm)	TE (ms)	TR (ms)	Flip (graus)	Espessura de corte (mm)	Duração da aquisição (s)
T2 2D							
SSHFSSE	Coronal	45	100	1363	90	5	00:33
SSHFSSE FS	Coronal	45	80	1330	90	5	00:16
2D FIESTA	Coronal	42	2	4,5	50	4	00:16
T2 SSHFSSE	Axial	45	100	1064	90	7	00:18
T1 2D							
SPGR	Axial	41	7,7	50	12	8	01:52
SPGR MT	Axial	41	7,7	50	12	8	01:52
T1 3D LAVA FS	Coronal	44	2,2	4,6	12	5	00:17
70 seg	Coronal	44	2,2	4,6	12	5	00:17
7 min	Coronal	44	2,2	4,6	12	5	00:17
T1 3D LAVA FS	Axial	44	2,2	4,6	12	5	00:17
Difusão (b 0, 50, 400,800)	Axial	38	60,7	7500	90	8	03:38

FOV, *Field of view*; TE, tempo de Echo; TR, tempo de repetição; 2 D, duas dimensões; FS, saturação de gordura; SSHFSSE, *single-shot fast spin-echo*; FIESTA, *fast imaging employing steady-state acquisition with fat suppression*.

A necessidade de sequências complementares é avaliada conforme julgamento médico durante a realização do exame.

O paciente foi posteriormente liberado e reorientado quanto a efeitos colaterais relacionados ao contraste, sendo o mais importante a diarreia, além de receber orientações gerais.

6.8 ANÁLISE DAS IMAGENS NA ENTERORRESSONÂNCIA

Os exames foram acessados através do banco de dados do INSCER e processadas em workstation da GE Medical Systems S.C.S., model number 5394794-2, AW Volume Share 5, software AW4.6.

As imagens da Entero-RM foram avaliadas por dois radiologistas (ambos com 3 anos de experiência em Ressonância Magnética) cegados aos dados clínicos, desfechos e achados endoscópicos, sendo padronizado a análise de dados previamente.

As análises das variáveis foram realizadas somente nos segmentos do íleo distal, nos quais o estudo anatomopatológico e a colonoscopia estavam disponíveis.

No total foram avaliados 38 segmentos intestinais.

Foram encontrados 18 segmentos com atividade da doença e 20 segmentos com doença em período de remissão.

Foram analisadas as seguintes variáveis: restrição a difusão, medida quantitativa do ADC, espessamento parietal da alça intestinal, edema na mucosa, ulcerações, estreitamento luminal, realce mural pelo contraste, realce relativo após o contraste (RCE), MaRIA e escore de Clermont (Tabela 2).

Tabela 2. Parâmetros de interesse para avaliação da inflamação intestinal na Doença de Crohn e correspondentes resultados da ressonância.

	PARÂMETROS DA ENTERORESSONÂNCIA	DEFINIÇÃO
Inflamação Aguda	Difusão	b de 800 s/mm hipersinal na difusão confirmado no mapa de ADC
	ADC	valor do ROI com área do FOV variando entre 10 a 30 mm ² .
	<i>Espessamento da parede</i>	≥ 3 mm
	Edema na mucosa	Hiperintensidade do sinal na seqüência ponderada em T2 em relação ao sinal do músculo psoas
	Ulcerações	Perda focal da continuidade da parede intestinal
	Estenose	Dilatação a montante > 3 cm
	Realce pelo contraste	Hiperintensidade após contraste comparado com segmento normal
	Índice MaRIA	≥ 11
	Clermont	>12,5

ADC (Apparent Diffusion Coefficient), FOV (*Field of view*), ROI (*region of interest*)

Também foram avaliados a presença de linfonodomegalias, gordura mesentéricas (“*creeping fat*”), fístulas e inflamação assimétrica da borda mesentérica.

Linfonodomegalias na DC (22), é considerado quando maior 1,5 cm no menor eixo, ou seja, entre 1 a 1,5 cm no menor eixo foi considerado normal.

6.9 RESTRIÇÃO A DIFUSÃO

Foi realizado a análise qualitativa dicotômica do sinal na seqüência de difusão com b de 800 s/mm² (28) na parede intestinais do íleo. Quando houve hipersinal na seqüência ponderada na difusão e hiposinal no mapa de ADC, foi classificado como tendo restrição a difusão. Quando houve hipersinal na seqüência ponderada na difusão e hipersinal no mapa de ADC foi classificado como não tendo restrição a difusão.

6.10 ADC (“APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT”)

A avaliação quantitativa do ADC também foi calculada seguindo o estudo de Hordonneau et al., 2014 (28). Na região de interesse a área que visualmente apresentou maior restrição a difusão no mapa de ADC foi posicionado o ROI (region of interest) contido inteiramente na parede intestinal com área do FOV (field of view), variando entre 10 a 30 mm² (Figura 2).

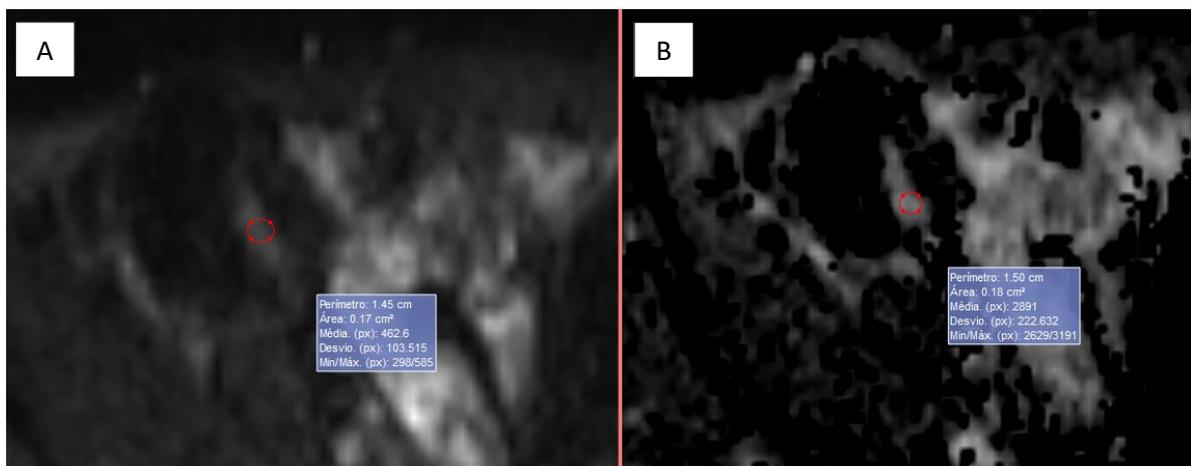


Figura 2. Exemplo da medida do ADC realizada na ressonância magnética de paciente com Doença de Crohn sem atividade inflamatória identificada no íleo terminal. A: sequência não demonstra restrição a difusão. B: Coeficiente de difusão aparente (ADC) alto (ADC: 2,891 x 10⁻³). Região de interesse desenhado em ROI na parede intestinal.

6.11 ESPESSAMENTO PARIETAL

Foi medido em milímetros o local mais espesso da parede ileal ou o local com inflamação mais grave (22). Como critério considerou-se espessado quando a parede intestinal media igual ou maior que 3 mm (28). Ainda pode-se utilizar a classificação como leve (3 a 5 mm), moderado (6 a 9 mm) ou grave (≥ 10 mm) (22).

6.12 EDEMA NA MUCOSA

A presença de edema mucosa foi avaliada quando se encontrou hiperintensidade do sinal na sequência ponderada em T2 em relação ao sinal do músculo psoas (28,11).

6.13 ULCERAÇÕES

Pequenas perdas focais da continuidade na superfície intraluminal da parede do intestino contendo ar ou contraste entérico. Não se estender além da parede intestinal. Deve-se evitar o termo “úlceras penetrantes”.

6.14 ESTENOSE

Estreitamento luminal com dilatação a montante do intestino delgado, maior que 3 cm.

6.15 REALCE

Aumento da intensidade do sinal após o contraste em comparação com segmentos adjacentes intestinais normais.

6.16 REALCE RELATIVO DO CONTRASTE (RCE)

Foi realizada uma análise quantitativa da intensidade do sinal da parede intestinal (WSI) na fase pré contraste e após 70 segundos do contraste. O aumento relativo do contraste (RCE) da parede intestinal foi calculado de acordo com a seguinte fórmula: $RCE = ((\text{intensidade do sinal pós-contraste} - \text{intensidade do sinal pré-contraste}) / (\text{intensidade do sinal pré-contraste})) \times 100 \times (\text{média de pré-contraste} / \text{média pós-contraste})$ (20).

6.17 ÍNDICE MaRIA E ESCORE DE CLERMONT

O índice de atividade de doença inflamatória na Ressonância magnética (MaRIA) foi calculado com a seguinte fórmula (12, 27): $MaRIA = 1,5 \times \text{espessamento da parede (mm)} + 0,02 \times RCE + 5 \times \text{edema} + 10 \times \text{ulceração}$ (1).

O escore Clermont também foi calculado usando a seguinte fórmula: $1.646 \times$ espessamento da parede intestinal - $1.321 \times$ ADC + $5.613 \times$ edema + $8.306 \times$ ulceração + 5.039.

Os escores MaRIA > 11 e Clermont > 12,5 foram considerados os melhores valores para detectar a atividade grave da doença (1,12, 28).

6.18 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados por frequências relativas (percentual) e absolutas para as variáveis categóricas, ou por média e desvio-padrão para as variáveis numéricas.

Nós realizamos testes de comparação de proporções pelo teste exato de Fisher ou pelo teste de Qui-quadrado. Para a comparação das variáveis contínuas, o teste t de Student ou um teste t de variância desigual foi utilizado. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para avaliação da associação linear entre variáveis contínuas.

A concordância inter-observador foi avaliada usando a correlação intra-classe para medidas contínuas e a estatística Kappa para medidas categóricas. Os valores da correlação intra-classe foram interpretados da seguinte forma: muito fraca (<0,4), fraca (entre 0,4 e 0,59), boa (entre 0,6 e 0,74) e excelente ($\geq 0,75$).

Modelos de regressão logística foram realizados para obter um classificador para cada caso (inflamação). O teste de Hosmer-Lemeshow foi utilizado subsequentemente como ajuste classificador da regressão logística. Para avaliar o desempenho de cada classificador de regressão logística, a análise do limiar foi determinada pela análise de *receiver operating characteristic* (ROC) seguidas do estudo de (i) Índice de Youden (1-[Sensibilidade + Especificidade]) e (ii) eficiência (definido como a probabilidade de que teste e diagnóstico concordem: [Verdadeiro positivo + Verdadeiro negativo]/Total). A sensibilidade, especificidade e acurácia foram avaliadas por estimativas de pós-testes de regressão logística.

Em todos os casos, os valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software* SPSS v.18 (IBM, Chicago, IL, EUA) e Stata, versão 11 (StataCorp, College Station, TX, EUA)

7 RESULTADOS

Na Tabela 3, apresentamos os trinta e oito pacientes com DC incluídos no estudo. A média da duração da doença foi de 7 ± 5 anos, dezenove pacientes (50%) eram do sexo masculino. Dezoito pacientes (47%) tinham doença inflamatória ativa e 20 (53%) tinham doença em fase de remissão no íleo terminal. Os pacientes que apresentavam doença inflamatória ativa no íleo distal, identificada pela colonoscopia seguida de biópsia, tiveram maior restrição à difusão no mapa de ADC, maior edema na mucosa na sequência ponderada em T2, maior espessamento parietal, menor valor quantitativo na medida do ADC, maior valor no índice de MaRIA e maior valor do escore de Clermont, quando comparados com o grupo de pacientes sem inflamação (Tabela 4).

Tabela 3. Características iniciais da amostra.

Variável	Total (N=38)
Masculino	19 (50%)
Idade em anos	36 ± 14
Média de duração da doença	7 ± 5
Inflamação na colonoscopia	18 (47%)
Espessamento parietal	$4,32 \pm 2,38$
Edema	12 (32%)
Ulcerações	3 (8%)
Estreitamento	4 (10%)
ADC	$2,38 \pm 1,07$
RCE	$108,52 \pm 48,24$
Índice MaRIA	$11,0 \pm 6,1$
Escore de Clermont	$11,4 \pm 7,2$

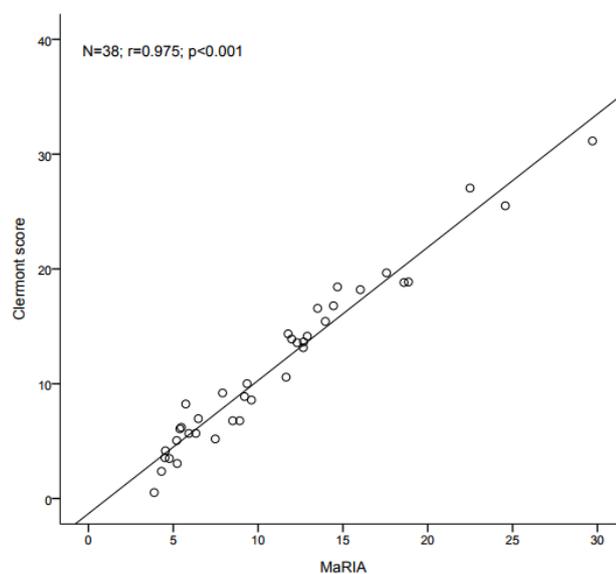
Dados apresentados por n (%) ou média \pm dp. ADC (coeficiente de difusão aparente), RCE (realce relativo do contraste), índice MaRIA (índice de atividade inflamatória na ressonância).

Tabela 4. Comparações entre regiões com e sem presença inflamação no íleo terminal (N=38).

Variável	Não inflamado (n=20)	Inflamado (n=18)	P
Restrição a difusão	2 (5,3)	16 (42,1)	<0,001
Edema	2 (5,3)	10 (26,3)	0,004
Ulcerações	0	3 (7,9)	0,097
Estreitamento	0	4 (10)	0,007
Espessamento parietal	2,84±0,83	5,97±2,47	<0,001
ADC	3,04±0,95	1,65±0,65	<0,001
RCE	101,14±51,460	116,72±44,380	0,327
Índice MaRIA	6,78±2,50	15,74±5,470	<0,001
Escore de Clermont	6,33±3,45	17,19±5,990	<0,001

Dados apresentados por n (%) ou média ± dp. ADC (coeficiente de difusão aparente), RCE (realce relativo do contraste).

A correlação de entre o MaRIA com escore de Clermont foi forte ($r=0,975$; $p<0,001$) (Figura 3), também foram encontradas correlações positivas fortes entre espessamento parietal e o índice MaRIA ($r=0,870$; $p<0,001$) e com escore de Clermont ($r=0,889$; $p<0,001$) (Figura 4).

**Figura 3.** Correlação entre o índice MaRIA e escore de Clermont.

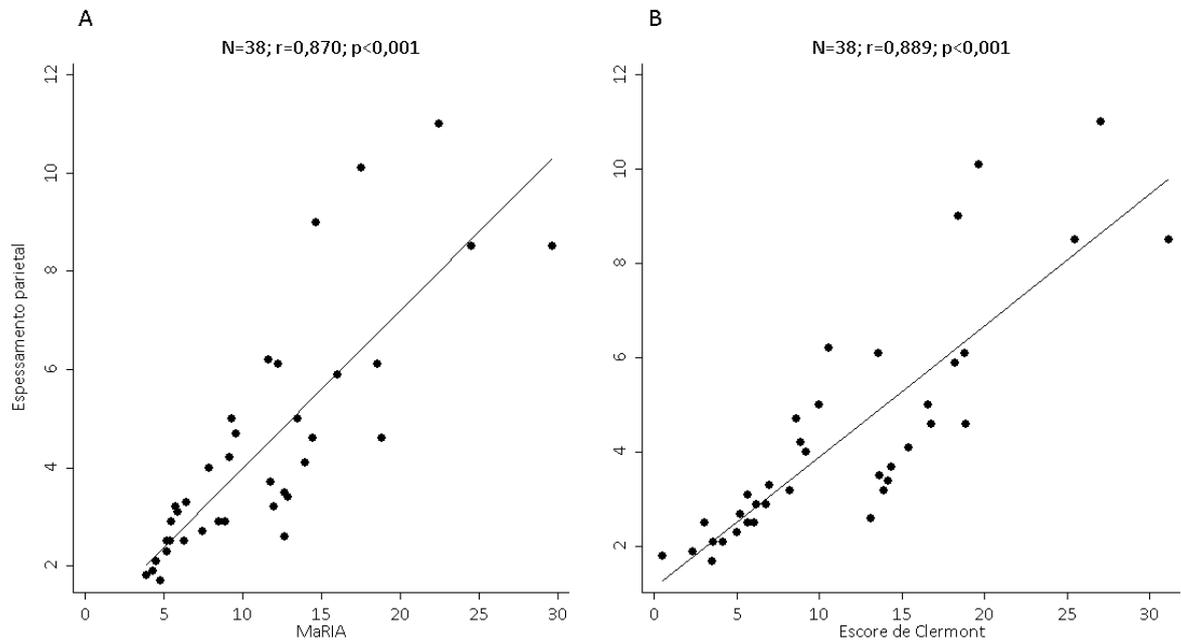


Figura 4. Correlação entre espessamento parietal e o índice MaRIA e entre o espessamento parietal e o escore de Clermont.

7.1 CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR

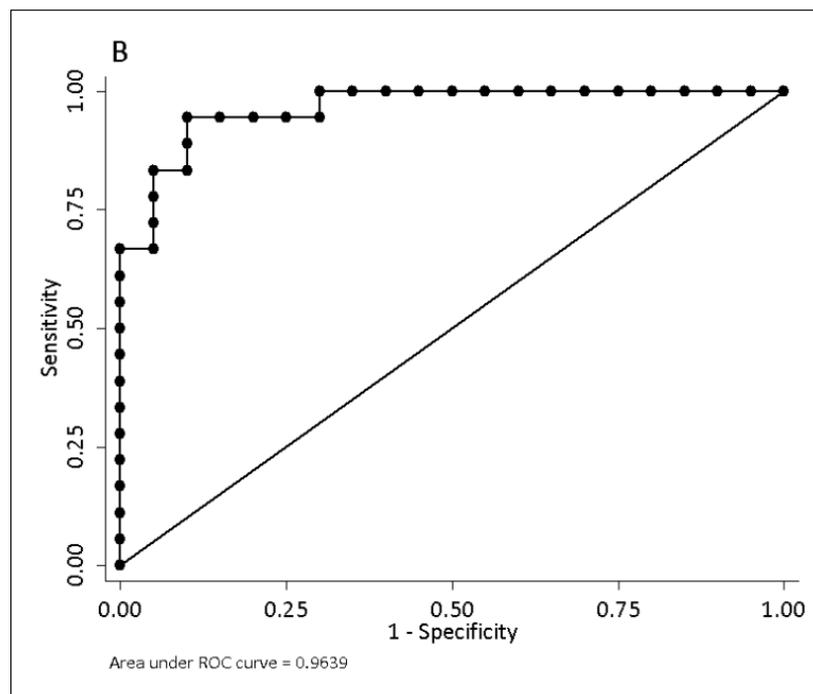
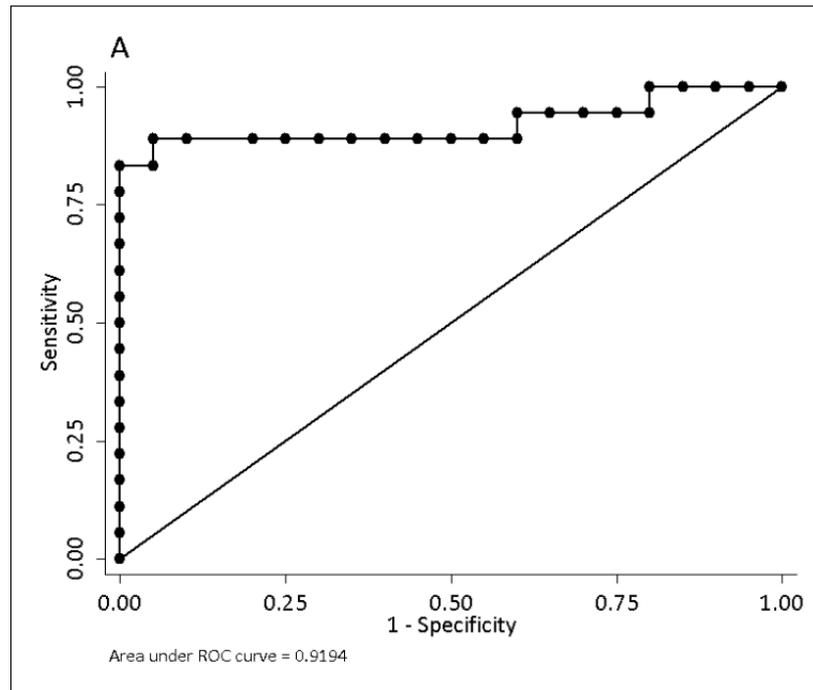
O Coeficiente Kappa de concordância interobservador para a avaliação da restrição a difusão no mapa de ADC mostrou excelente concordância ($k=0,82$; $p<0,001$). O coeficiente de concordância intraclassa mostrou excelente concordância para o índice MaRIA (ICC=0,83; $p<0,001$), e também, para o escore de Clermont (CCI=0,83; $p<0,001$), substancial para o valor quantitativo do ADC (ICC=0,73; $p<0,001$) e fraca para o RCE (ICC=0,32; $p=0,124$).

7.2 PONTOS DE CORTES

Foi realizada avaliação das curvas ROC da inflamação identificada pela colonoscopia (padrão-ouro) em relação aos valores contínuos do ADC (AUROC=0,9194; Figura A), MaRIA (AUROC=0,9639; Figura B) e escore de Clermont (AUROC=0,9583; Figura C). Foi avaliado a identificação dos melhores pontos de corte do ADC, MaRIA e escore de Clermont com

Resultados

relação a inflamação visibilizada pela colonoscopia (padrão-ouro), Figura 5. O ponto de corte neste estudo para a inflamação identificada pela colonoscopia para o ADC foi de $2,1 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$, com sensibilidade de 88,8% e especificidade de 95,0%. Para o MaRIA o ponto de corte foi de 11, com sensibilidade de 88,9% e especificidade de 90,0% e para o escore de Clermont o melhor ponto foi de 12,5 com sensibilidade de 83,3% e especificidade de 90,0%.



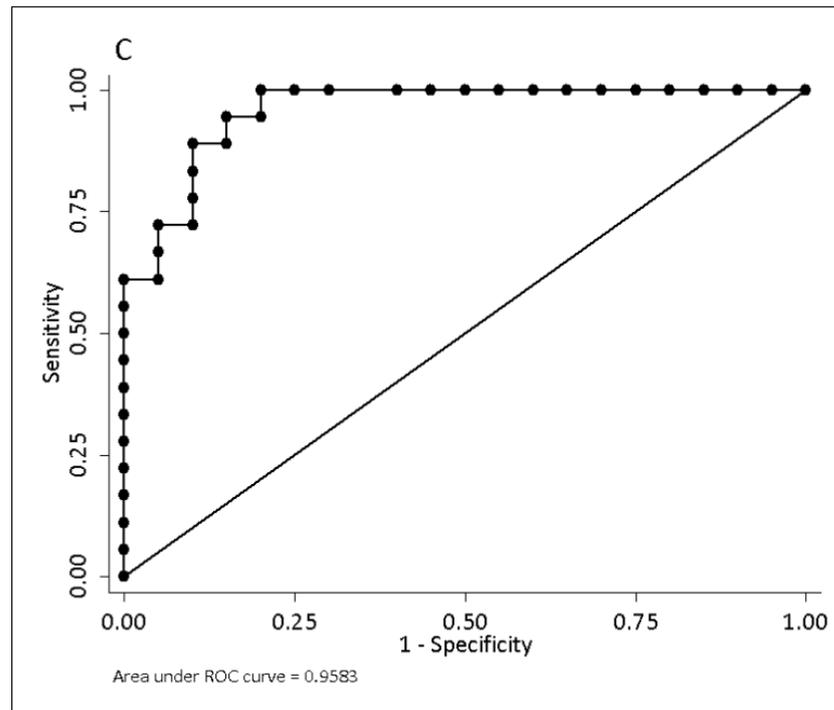


Figura 5. Curva ROC da inflamação identificada na colonoscopia em relação ao coeficiente de difusão aparente (ADC), MaRIA e ao escore de Clermont. ROC: A, ADC (AUROC=0,9194; B, Índice MaRIA (AUROC=0,9639); C, Escore de Clermont (AUROC=0,9583; Figura C).

7.3 CORRELAÇÃO ENTRE INFLAMAÇÃO IDENTIFICADA PELA COLONOSCOPIA E A SEQUÊNCIA DA DIFUSÃO

A sequência da difusão apresentou acurácia de 89,4%, sensibilidade de 88,9% e especificidade de 90,0% em relação a inflamação identificada pela colonoscopia. Em relação da sequência da difusão com o MaRIA e escore de Clermont apresentando boa predição (AUROC=0,9389 [IC95%= 0,8612-1,016]; AUROC=0,9722 [IC95%= 0,9313-1,0131]; respectivamente), Figura 6.

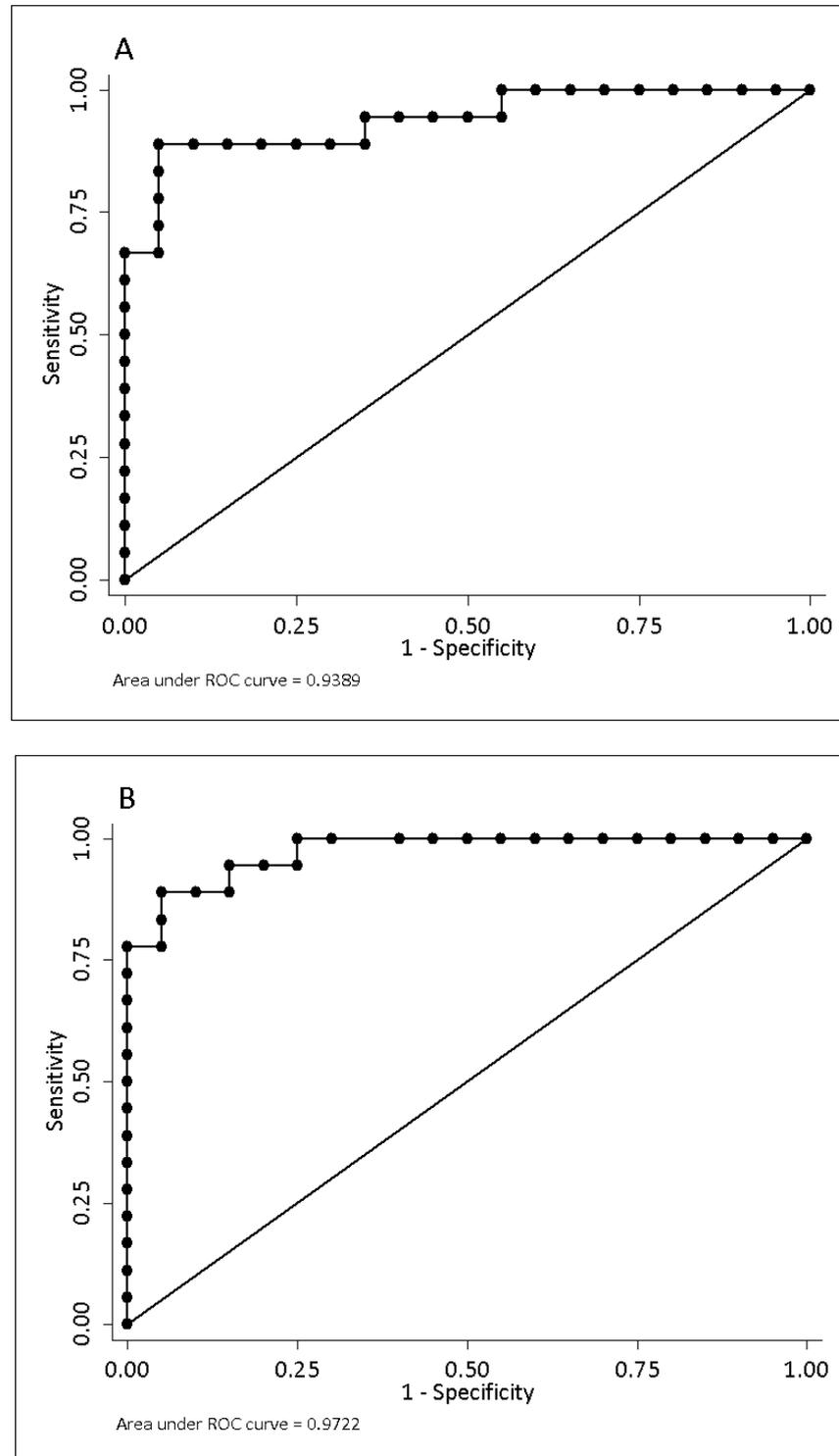


Figura 6. Curva ROC da restrição a difusão identificada pelo radiologista em relação ao índice MaRIA e em relação ao escore de Clermont. A, Índice MaRIA (AUROC=0,9389); B, escore de Clermont (AUROC=0,9722).

8 DISCUSSÃO

Os pacientes com doença inflamatória identificada na colonoscopia tiveram mais restrição à difusão, edema e espessamento parietal em comparação com os pacientes sem inflamação. O realce relativo pelo contraste (RCE) não teve significância estatística entre os dois grupos, o que permite inferir que ele sozinho é um achado de imagem inespecífico, que pode estar relacionado com processo inflamatório ou com outros processos como mucosite, doença do enxerto contra o hospedeiro, contração ou subdistensão intestinal, enterite de radiação, enteropatia por AINES, angioedema, vasculite e isquemia.

As recomendações do consenso para avaliação, interpretação e utilização de tomografia computadorizada e entero-RM em pacientes com doença de Crohn no delgado inclusive relatam que apenas o realce ao contraste não seria específico. Entretanto, quando associado com o espessamento parietal, teria uma sensibilidade e especificidade moderadamente alta para detectar inflamação no intestino delgado em paciente com DC (8, 22, 29, 27).

O edema e a restrição a difusão estão correlacionados com inflamação endoscópica moderada a grave (22). Nosso estudo, apesar de não categorizar o grau de inflamação endoscópica, também observou maior edema e maior restrição no grupo com sinais de inflamação endoscópica.

Não houve significância estatística referente a presença de ulceração neste trabalho, provavelmente porque foi identificado ulcerações em apenas três segmentos. Lembrando que a visualização de ulcerações na entero-RM é um marcador de inflamação severa (12, 22).

Também não houve significância estatística neste trabalho na diferenciação de estenose entre os pacientes com doença inflamatória versus paciente sem doença inflamatória (talvez porque a estenose pode estar presente tanto na inflamação como na fibrose) (22, 30).

Até recentemente, tanto o índice MaRIA como o escore de Clermont eram os dois principais índices disponíveis na ressonância utilizados para classificar a gravidade na DC e para avaliar cicatrização da mucosa (1).

Os sistema de pontuação como MaRIA e Clermont são utilizados em estudos clínicos para quantificar a melhora ou piora do processo inflamatório em paciente com DC. Uma das

vantagem desse sistema de pontuação é que ele permite integrar os achados de imagem de forma sistemática e de maneira reprodutível.

Rimola et al. (12) sugeriram, a partir de um estudo retrospectivo, que o MaRIA poderia apresentar características operacionais ligeiramente melhores em comparação com o escore de Clermont na classificação da severidade da DC. Em contraste, um estudo prospectivo de Kopylon et al (31) relatou resultados conflitantes, e concluiu que o escore de Clermont era pelo menos tão efetivo quanto o índice MaRIA na detecção de inflamação moderada a grave no íleo terminal.

A correlação de entre o MaRIA com escore de Clermont foi forte ($r=0,975$; $p<0,001$) (Figura 1). Em estudos anteriores, Hordonneu et al, demonstraram que para valores do escore de Clermont $\geq 12,5$ e índice MaRIA > 11 a correlação também foi forte, de ($r=0,99$; $p<0,001$). Isso pressupõe uma maior correlação quando a pontuação do escore de Clermont e do MaRIA são mais elevados, inferindo maior gravidade, ulcerações mais profundas, enfim, processo inflamatório mais acentuado.

Também foram encontradas correlações positivas fortes entre espessamento parietal e o índice MaRIA ($r=0,870$; $p<0,001$) e entre o espessamento parietal e o escore de Clermont ($r=0,889$; $p<0,001$) (Figura 2).

8.1 CONCORDÂNCIA INTEROBSERVADOR

A concordância interobservadores foi boa tanto na avaliação da restrição a difusão, como no índice MaRIA e Clermont, sendo que nestes dois últimos houve uma melhor concordância entre os avaliadores. Não se encontrou diferença interobservadores entre o índice MaRIA e o escore de Clermont.

Em contraste, Rimola et al. sugeriu que o índice MaRIA apresentou um acordo interobservador um pouco melhor em comparação com o escore de Clermont (ICC = 0,70 e 0,65, respectivamente) (12).

O valor quantitativo do ADC teve um coeficiente de Kappa moderado entre os avaliadores. Isto se deve provavelmente porque a medida do ADC no intestino delgado é muitas vezes difícil, devido a espesura da parede normal (1-2 mm), além da presença do peristaltismo

intestinal durante a aquisição da imagem. Esses erros podem ser amenizados com a redução do tempo de aquisição das imagem em estudos ainda vigentes.

A concordância do valor do RCE interobservadores foi fraca, corroborando estudos anteriores (32).

Buisson e col (1) demonstramos uma maior concordância interobservadores em relação a ADC em comparação com RCE (coeficiente de Lin = 0,96 vs 0,83, $p < 0,05$) em uma coorte prospectiva de 130 pacientes com CD, incluindo 848 segmentos intestinais sugerindo que o ADC poderia ser mais reprodutível do que RCE para radiologistas experimentados no uso de parâmetros quantitativos de seqüências ponderadas por difusão.

8.2 PONTOS DE CORTES

Com relação aos valores do ADC na inflamação ativa podemos afirmar que a área sobre a curva tem uma boa relação de especificidade e sensibilidade em todos os pontos cortes avaliados.

Um limite de ADC de $2,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ diferencia neste estudo a parede intestinal normal e inflamada. Valor semelhante aos estudos de Hornonneau et al (28), que foi de $1,9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ e Oto et al (33) $2,0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ para diferenciação dos achados de imagem com inflamação ativa versus achados de imagem sem inflamação ativa. Os valores de sensibilidade (93,7%) e especificidade (96%) foram discretamente mais altos que os encontrados nestes estudo (sensibilidade: 88,89% e especificidade: 95%), entretanto, as amostras dos estudos foram com um número máior de segmentos.

Nosso estudo corroborou com os valores dos pontos de corte previamente estabelecidos para o MaRIA e para o score de Clermont, a sensibilidade na detecção de inflamação foi de 90,9% [IC 95%=58,7-99,8] para os valores de MaRIA > 11 e Clermont > 12,5 (AUROC = 0,86), com uma especificidade de 80,0% [IC 95%= 73,5-85,5] e 82,0% [IC 95%= 75,6-85,2], respectivamente (28).

Neste estudo, a sensibilidade e especificidade na detecção de inflamação com o MaRIA igual a 11 e score de Clermont igual a 12,5, ambos formam semelhantes aos valores encontrados em outros estudos (1, 28,33).

8.3 CORRELAÇÃO ENTRE INFLAMAÇÃO IDENTIFICADA PELA COLONOSCOPIA E A SEQUÊNCIA DA DIFUSÃO

A restrição a difusão no mapa de ADC realizada pelo radiologista apresentou acurácia de 89,4%, sensibilidade de 88,9% e especificidade de 90,0% em relação a inflamação ileal identificada pela ileocolonoscopia (padrão-ouro) realizada pelo patologista.

Ou seja, a restrição a difusão na entero-RM tem uma sensibilidade e especificidade moderada para a detecção da doença de Crohn ileal .

Além disso, conforme as recomendações do recente consenso de 2018 (22), a Entero-RM deve ser realizada no diagnóstico da doença de Crohn para detectar inflamação do intestino delgado e complicações penetrantes que não foram visibilizadas pela ileocolonoscopia padrão.

Ou seja, é considerável a proporção de pacientes com DC no ileo distal nos quais a restrição a difusão permite o diagnóstico de inflamação (teste positivo).

Em relação a restrição a sequência de difusão com MaRIA e com o escore de Clermont encontrou uma boa acurácia entre os testes (AUROC=0,9389 [IC95%= 0,8612-1,016]; AUROC=0,9722 [IC95%= 0,9313-1,0131], respectivamente, inferindo que estas duas pontuações tem eficácias e reprodutibilidades muito próximas.

Sobre as limitações do estudo, pode-se descrever o aspecto retrospectivo da pesquisa e o baixo tamanho amostral. Sendo assim, estudos prospectivos com um maior número de participantes devem ser realizados para monitorar o processo inflamatório agudo, padronizar e sistematizar a resposta terapêutica com o uso do escore de Clermont, bem como o melhorar a aquisição do ADC. Tendo em vista que, a medida que são desenvolvidas e aprimoadas novas técnicas de imagem, novos estudos devem refletir estes avanços.

9 CONCLUSÃO

A entero-RM se tornou uma alternativa promissora à colonoscopia em paciente com DC, permitindo o monitoramento do tratamento, avaliação da gravidade, extensão da doença e complicações. Além de evitar a anestesia geral, a entero-RM possibilita avaliação concomitante do intestino delgado e do cólon sendo um ótimo método de avaliação nos casos de estenose ou fibrose na avaliação do íleo terminal.

Os valores quantitativos do ADC têm uma boa sensibilidade na detecção de inflamação identificada na colonoscopia, entretanto, recomendações sugerem que ele não deve ser utilizado de forma isolada, pois tem limitada concordância inter-observador, isto deve ser levado em consideração no desenvolvimento em estudos clínicos, já que faz parte do escore de Clermont. Este escore é um método sistematizado de avaliação através da ressonância que permite classificar a gravidade e avaliar cicatrização da mucosa em pacientes com DC.

A avaliação qualitativa (inspeção visual) da sequência de difusão tem boa acurácia na detecção de segmentos intestinais ileais inflamados em pacientes com DC. Em suma, quando a restrição à difusão tem associação com o realce, edema e espessura da parede, aumenta a correlação com a inflamação severa identificada na colonoscopia.

10 REFERÊNCIAS

1. Buisson A, Pereira B, Goutte M, Reymond M, Allimant C, Obritin-Guilhen H, et al. Magnetic resonance index of activity (MaRIA) and Clermont score are highly and equally effective MRI indices in detecting mucosal healing in Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2017;49(11):1211-7.
 2. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month.*
 3. Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn (ABCD) 2017, www.abdc.org.br.
 4. Sinha R, Verma R, Verma S, Rajesh A. MR enterography of Crohn disease: part 1, rationale, technique, and pitfalls. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(1):76-9.
 5. Gee MS, Harisinghani MG. MRI in patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Mag Reson Imaging.* 2011;33(3):527-34.
 6. Fidler JL, Guimaraes L, Einstein DM. MR imaging of the small bowel. *Radiographics.* 2009;29(6):1811-25.
 7. Ramalho J, Semelka R, Ramalho M, Nunes R, AlObaidy M, Castillo M. Gadolinium-based contrast agent accumulation and toxicity: an update. *Mag Reson Imaging.* 2016;37(7):1192-8.
 8. Sinha R, Murphy P, Sanders S, Ramachandran I, Hawker P, Rawat S, et al. Diagnostic accuracy of high-resolution MR enterography in Crohn's disease: comparison with surgical and pathological specimen. *Clin Radiol.* 2013;68(9):917-27.
 9. Sinha R, Rajiah P, Murphy P, Hawker P, Sanders S. Utility of high-resolution MR imaging in demonstrating transmural pathologic changes in Crohn disease. *Radiographics.* 2009;29(6):1847-67.
 10. Taylor S, Avni F, Cronin C, Hoeffel C, Kim S, Laghi A, et al. The first joint ESGAR/ESPR consensus statement on the technical performance of cross-sectional small bowel and colonic imaging. *Eur Radiol.* 2017;27(6):2570-82.
 11. Seo N, Park SH, Kim K-J, Kang B-K, Lee Y, Yang S-K, et al. MR Enterography for the Evaluation of Small-Bowel Inflammation in Crohn Disease by Using Diffusion-weighted Imaging without intravenous Contrast Material: A Prospective Noninferiority Study. *Radiology.* 2015;278(3):762-72.
 12. Rimola J, Ordás I, Rodriguez S, García-Bosch O, Aceituno M, Llach J, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(8):1759-68.
-

13. Tolan DJ, Greenhalgh R, Zealley IA, Halligan S, Taylor SA. MR enterographic manifestations of small bowel Crohn disease. *Radiographics*. 2010;30(2):367-84.
14. *SBCP Sociedade Brasileira de Coloproctologia, Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva, Sociedade Brasileira de Patologia, Colégio Brasileiro de Radiologia*. Doença de Crohn Intestinal: manejo, *Rev Assoc Med Brás* 2011; 57(1):10-3.
15. Girometti R, Zuiani C, Toso F, Brondani G, Sorrentino D, Avellini C, et al. MRI scoring system including dynamic motility evaluation in assessing the activity of Crohn's disease of the terminal ileum. *Acad Radiol*. 2008;15(2):153-64.
16. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor S, Baumgart D, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohn Colitis*. 2013;7(7):556-85
17. Fagerhol M, Dale I, Andersson T. A radioimmunoassay for a granulocyte protein as a marker in studies on the turnover of such cells. *Bulletin europeen de physiopathologie respiratoire*. 1980;16:273-82.
18. Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion*. 1997;58(2):176-80.
19. Roseth A, Fagerhol M, Aadland E, Schjønsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces: a methodologic study. *Scand J Gastroenterol*. 1992;27(9):793-8.
20. Lasson A, Stotzer PO, Öhman L, Isaksson S, Sapnara M, Strid H. The intra-individual variability of faecal calprotectin: a prospective study in patients with active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015;9:26–32.
21. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Faecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):162-9.
22. Bruining DH, Zimmermann EM, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, Sauer CG, Strong SA. Consensus Recommendations for Evaluation, Interpretation, and Utilization of Computed Tomography and Magnetic Resonance Enterography in Patients With Small Bowel Crohn's Disease. *Radiology*. 2018:171737.
23. Sempere GAJ, Sanjuan VM, Chulia EM, Benages A, Toyosato AT, Canelles P, et al. MRI Evaluation of Inflammatory Activity in Crohn's Disease. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1829-35.
24. Akisik FM, Sandrasegaran K, Aisen AM, Lin C, Lall C. Abdominal MR Imaging at 3.0 T. *Radiographics* 2007; 27:1433-44.
25. Baliyan, Vinit, Chandan J Das, Raju Sharma, and Arun Kumar Gupta. "Diffusion Weighted Imaging: Technique and Applications." *World J Radiol* 2016;8 (9):785.

26. Ramalho, J., Semelka, R. C., Ramalho, M., Nunes, R. H., AlObaidy, M., & Castillo, M. Gadolinium-based contrast agent accumulation and toxicity: An update. *American Journal of Neuroradiology*, 2016; 37(7), 1192-8. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4615>
 27. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Ordas I, Ayala E, Aceituno M. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009;58(8):1113- 20.
 28. Hordonneau C, Buisson A, Scanzi J, Goutorbe F, Pereira B, Borderon C, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in ileocolonic Crohn's disease: validation of quantitative index of activity. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(1):89-98.
 29. Church PC, Turner D, Feldman BM, Walter TD, Greer ML, Amitai MM, et al. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and intestinal damage in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(2):153-66.
 30. Fornasa F, Benassuti C, Benazzato L. Role of Magnetic Resonance Enterography in Differentiating between Fibrotic and Active Inflammatory Small Bowel Stenosis in Patients with Crohn's Disease. *J Clin Imaging Sci* 2011; 1:35.
 31. Kopylov U, Klang E, Yablecovitch D, Lahat A, Avidan B, Neuman S, et al. Magnetic resonance enterography versus capsule endoscopy activity indices for quantification of small bowel inflammation in Crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol* 2016;9:655–63
 32. Buisson A, Hordonneau C, Goutte M, Bommelaer G. What score should be used for evaluation of Crohn's disease severity using magnetic resonance imaging. *J Gastroenterol* 2017; 52 (5):652–3.
 33. Oto A, Zhu F, Kulkarni K, Karczmar GS, Turner JR, Rubin D. Evaluation of diffusion-weighted MR imaging for detection of bowel inflammation in patients with Crohn's disease. *Acad Radiol* 2009;16 (5):597-603.
-

ANEXOS

ANEXO 1 - APROVAÇÃO DO CEP

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DA DIFUSÃO ATRAVÉS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE 3 TESLA EM PACIENTE COM SUSPEITA DE DOENÇA DE CROHN

Pesquisador: Matteo Baldisserotto

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 57872316.3.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.772.994

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo é caso-controle, que almeja determinar a acurácia da difusão na Enterorressonância de 3 Tesla para identificação de sinais inflamatórios no intestino delgado dos pacientes com Doença de Crohn e comparar a atividade inflamatória identificada na Enterorressonância tanto na sequência ponderada na difusão, bem como sequência pós contraste. O estudo pretende avaliar retrospectivamente os achados da sequência pondera na difusão na Entero-RM em pacientes com DC .

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar a acurácia da difusão na Enterorressonância de 3 Tesla para identificação de sinais inflamatórios no intestino delgado dos pacientes com Doença de Crohn.

Objetivo Secundário:

Estimar a associação entre as variáveis indicadoras de atividade inflamatória intestinal e os diferentes graus de atividade inflamatória calculados pelo IADC. Comparar a atividade inflamatória identificada na Enterorressonância com a sequência ponderada na difusão e com a sequência pós contraste

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703

Bairro: Partenon

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345

Fax: (51)3320-3345

E-mail: cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.772.994

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O estudo não acarretará riscos aos pacientes, pois a sequência de difusão na Enterorrsonância já faz parte do protocolo deste exame.

Benefícios:

A utilização da sequência ponderada em difusão na Enterorrsonância, que não utiliza contraste endovenoso, como um dos marcadores para inflamação em pacientes com DC.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentário adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados e estão adequados.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e da Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_742225.pdf	29/09/2016 15:47:05		Aceito
Outros	cartaresposta2909.pdf	29/09/2016 15:46:33	Matteo Baldisserotto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TermoUtilizacaodedados2609.pdf	29/09/2016 15:46:03	Matteo Baldisserotto	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto2609.pdf	29/09/2016 15:43:25	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	Documento_Unificado_do_Projeto_de_Pesquisa_1465256547681.pdf	15/07/2016 10:47:59	Matteo Baldisserotto	Aceito

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.772.994

Outros	Carta_de_Aprovacao_da_Comissao_Cientifica_1465256547681.pdf	15/07/2016 10:47:35	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	LinkLattes.pdf	15/07/2016 10:47:15	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	ProtocoloCPC.pdf	15/07/2016 10:46:39	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	ApresentacaoProjeto.pdf	15/07/2016 10:45:53	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	AutorizacaoDiretorInscer.pdf	15/07/2016 10:45:06	Matteo Baldisserotto	Aceito
Orçamento	orcamentoaprovadoCPC.pdf	15/07/2016 10:43:53	Matteo Baldisserotto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoEVI.pdf	15/07/2016 10:43:36	Matteo Baldisserotto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 13 de Outubro de 2016

Assinado por:
Paulo Vinicius Sporleder de Souza
(Coordenador)

Endereço: Av.Ipiranga, 6681, prédio 50, sala 703
Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucrs.br

APÊNDICE

ARTIGO ORIGINAL

AMERICAN JOURNAL OF ROENTGENOLOGY - MANUSCRIPT NUMBER ASSIGNMENT

TO: Dr. Evandra Durayski
Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul

RE: Diffusion-Weighted Imaging and Apparent Coefficient of Diffusion for Evaluation of Distal Ileum Inflammation in Patients with Crohn's Disease

Dear Dr. Durayski,

Your submission, referenced above, has been assigned the following manuscript number: 18-19959. Your manuscript is now with the Editors for review.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The Journal URL is: <https://ajr.editorialmanager.com/>.

Thank you for submitting your work to the AJR. Your manuscript submission information is included at the bottom of this email. We suggest you keep and/or print a copy of this email so that you will have it for future reference. If you have any questions about your submission or the peer review process, contact us at ajrsubmit@arrs.org.

Kind regards,

Lisa G. Reckmeyer, B.A.
Peer Review Specialist
American Roentgen Ray Society
[44211 Slatestone Court](#)
[Leesburg, VA 20176](#)
Phone: (703) 729-3353, Publications
Fax: 703-729-5913
Email inquiries to: AJRsubmit@arrs.org
WEB: www.ARRS.org

Full Title Page**Diffusion-Weighted Imaging and Apparent Coefficient of Diffusion for Evaluation of
Distal Ileum Inflammation in Patients with Crohn's Disease**

Evandra Durayski, M.D.¹; evandradurayski@gmail.com

Matteo Baldisserotto, M.D. Ph.D.¹; matteob@terra.com.br

Diego Hermindo Roman, M.D.¹; diegohoman@gmail.com

Francisco de Souza Santos, M.D.¹; franciscodesouzasantos@gmail.com.br

Marcelo Almeida Pacheco, M.D.¹; marcelopac@yahoo.com.br

Marta Brenner Machado, M.D. Ph.D.¹; mbrenner.voy@terra.com.br

Bruno Hochhegger, M.D. Ph.D.¹; brunohochhegger@gmail.com

¹ Graduation Program in Clinical Medicine, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding Author

Evandra Durayski

Graduation Program in Clinical Medicine,

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Porto Alegre, Brazil

E-mail: evandradurayski@gmail.com.

Abstract

Objectives: To determine the accuracy of the diffusion-weighted imaging (DWI) in the identification of inflammatory signs in the distal ileum in patients with Crohn's disease (CD).

Methods: Retrospective study of 38 consecutive patients with CD who underwent 3T MR enterography. Patients were allocated into one of two categories, using the positive endoscopic and biopsy as the reference standard: no activity or active disease. Two radiologists blinded to clinical data evaluated the frequency of MRI findings.

Results: Eighteen patients (47%) had active inflammatory disease and twenty (53%) had disease in remission in the terminal ileum.

Patients with active inflammatory disease in the distal ileum had a greater restriction on diffusion, mucosal edema, wall thickening, MaRIA and Clermont score, when compared to the group of patients without inflammation. The intraclass correlation of interobserver agreement was excellent for MaRIA and Clermont score and substantial for apparent diffusion coefficient (ADC). The best cut-off point in this study for the inflammation identified by the colonoscopy for the ADC was $2.1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, with sensitivity of 88.8% and specificity of 95.0%. The sequence diffusion presented accuracy of 89.4%, sensitivity of 88.9% and specificity of 90.0% in relation to inflammation identified by colonoscopy. **Conclusions:** Visual analysis of the diffusion sequence has good accuracy in the detection of distal ileum inflammation in patients with Crohn's disease. The ADC values have a good sensitivity in the detection of inflammation in the colonoscopy.

Keywords: Crohn disease; Diffusion Magnetic Resonance Imaging; inflammation; Intestine, Small; Magnetic Resonance Imaging.

Abbreviations list

ADC - apparent diffusion coefficient; CD - Crohn's disease; DWI - diffusion-weighted imaging; MaRIA - magnetic resonance index of activity; MRE - magnetic resonance enterography; RCE - relative contrast enhancement; ROC - receiver operating characteristic.

Introduction

Crohn's disease (CD) is an idiopathic inflammatory bowel disease, which affects primarily the distal ileum. The diagnosis of CD is established by combined analysis of clinical, endoscopic, radiological, laboratorial and histological data [1, 2]. The course of the disease is markedly episodic, with periods of exacerbation and remission [3].

Although colonoscopy is the gold standard method for evaluating CD, magnetic resonance enterography (MRE) has become a promising alternative to colonoscopy in the monitoring of patients with CD [4, 5]. Diffusion is a MRE sequence that does not use intravenous contrast, allowing to evaluate the restriction of water molecules in tissues. Analysis of the diffusion sequence can be done in two ways, one visual, diffusion restriction being identified, and the other by quantitative analysis of the apparent diffusion coefficient (ADC). Studies have shown a correlation between the restriction of diffusion in the wall of the intestine with inflammation. Thus, diffusion could be a biomarker for the evaluation of intestinal inflammation in CD [3].

Therefore, few studies have evaluated the potential of ADC to identify inflammation [6]. In addition, previous studies have involved a small number of patients and have not correlated with pathology [7]. In this way, new studies must be conducted as new imaging techniques are improved. The present study aims to determine the accuracy of the diffusion-weighted imaging (DWI) in the identification of inflammatory signs in the distal ileum in patients with Crohn's disease (CD).

Materials and Methods

Study population

Retrospective observational study was conducted with patients from the Department of Gastroenterology between March, 2014 and September, 2017. We selected 38 patients with CD who had colonoscopy and biopsy of the distal ileum up to one month prior to MRI. The present study was approved by the medical ethics committee of our institution.

Two groups were defined according to the result of colonoscopy followed by biopsy (gold standard) [8]. The group with active inflammation consisted of patients with a diagnosis of CD and colonoscopy, followed by a biopsy showing evidence of acute inflammation in the ileum segment, that is, during a period of disease activity. The noninflammatory group consisted of patients diagnosed with CD and colonoscopy followed by biopsy in which no signs of acute inflammation were detected in the ileum intestinal segment, i.e. patients with clinically controlled disease or in a period of remission. Exclusion criteria were incomplete MRI and technical difficulties.

MRI Technique

On the day of the MRE, patients had to be fasted for at least 8h before the examination. The images were acquired in 3.0 Tesla Magnetic Resonance Apparatus (Signa HDxt, General Electric, Milwaukee, WI). Patients were placed in the supine position (more comfortable). The different sequences were obtained through the abdomen and pelvis using an eight-channel body coil. To obtain adequate distension of the distal ileum, one ampoule of Scopolamine (Buscopam® 20mg/ml) was administered to all patients, and then the sequences described immediately below with their respective parameters were performed (Table 1).

Evaluation of images

Image analysis was performed using a dedicated post-processing workstation from GE Medical Systems SCS, model number 5394794-2, AW Volume Share 5, software AW4.6 MRI. Studies were interpreted independently by two radiologists with three years of experience each, blinded by clinical results.

The following variables were analyzed: diffusion restriction, quantitative ADC measurement, parietal thickening of the intestinal loop, mucosal edema, ulcerations, stricture, contrast enhancement by contrast, relative contrast enhancement (RCE), magnetic resonance index of activity (MaRIA) and Clermont score (Table 2).

The dichotomous qualitative analysis of the signal in the b-diffusion sequence of 800s/mm² [9] in the intestinal wall of the ileum was performed. When there was hypersignal in the diffusion-weighted sequence and hyposignal on the ADC map, it was classified as having diffusion restriction. The quantitative evaluation of the ADC was also calculated following the study of Hordonneau et al. [8]. A region of interest area between 10 a 30 mm² was drawn in the area of highest sign intensity in the bowel wall. Wall thickening was measured in millimeters at the thickest site of the ileum wall or the site with the most severe inflammation [10]. As a criterion, it was measure the thickest portion of most distended segment or site of most severe inflammation, greater than 3mm [9].

The presence of intramural edema was assessed when signal hyperintensity was found in the T2-weighted sequence in relation to the psoas muscle signal [3, 9]. Presence of ulcerations was considered when small focal losses of the continuity on the intraluminal surface of the intestinal wall containing air or enteric contrast were visualized. Stricture was considered when a luminal narrowing in area of Crohn's disease with unequivocal upstream dilatation more than 3cm [10]. Segmental mural hyperenhancement was increased attenuation intensity on

contrast-enhanced scan in noncontracted segment in comparison to nearby normal small bowel segments.

Relative contrast enhancement was calculated using the formula [9]: $RCE = ((WSI_{\text{postgadolinium}} - WSI_{\text{pregadolinium}}) / (WSI_{\text{pregadolinium}})) \times 100 \times (s.d. \text{ noise}_{\text{pregadolinium}} / s.d. \text{ noise}_{\text{postgadolinium}})$. The index of inflammatory disease activity in MaRIA was calculated with the following formula [4, 9, 10]: $MARIA = 1.5 \times \text{wall thickening (mm)} + 0.02 \times RCE + 5 \times \text{edema} + 10 \times \text{ulceration}$. The Clermont score was also calculated using the following formula [9]: $1.646 \times \text{intestinal wall thickening} - 1.321 \times ADC + 5,613 \times \text{edema} + 8.306 \times \text{ulceration} + 5.039$.

Statistical analysis

Data was presented as absolute and relative frequency (percentage) for categorical variables or mean and standard deviation for numerical variables. We performed associations between variables by Fisher's exact test or Chi-square test. To compare continuous variables, a Student's t-test or an unequal variance t-test was used. Spearman's rank correlation test was used to assess the linear association between continuous variables.

Interobserver agreement was assessed by using the intra-class correlation for continuous measures and the kappa statistics for ordinal measures. The intra-class correlation were interpreted as follows: poor (<0.4), fair (between 0.40 and 0.59), good (between 0.60 and 0.74), and excellent (≥ 0.75).

Logistic regression models were performed to obtain a classification for each case (inflammation). Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test was conducted with subsequent logistic regression classifier fitting on these selected features. To assess the performance of each logistic regression classifier, the analysis of threshold was determined by calculating receiver operating characteristic (ROC) curves followed by the study of (i) Youden's index (1

– [Sensitivity + Specificity]) and (ii) efficiency (defined as the probability that test and diagnosis agree: [True positive + True Negative] / Total). The sensitivity, specificity and accuracy were assessed by logistic post estimations.

In all cases, P values <0.05 were considered to be statistically significant. Statistical analyses were performed using the SPSS v.18 (IBM, Chicago, IL, USA) and Stata software, version 11 (StataCorp, College Station, TX, USA).

Results

In Table 3, we present the thirty-eight patients with CD included in the study. Average disease duration of 7 ± 5 years, 19 patients (50%) were male. Eighteen patients (47%) with active inflammatory disease, twenty (53%) with remission stage disease without distal ileum. Patients who presented active inflammatory disease in the distal ileum, identified by biopsy colonoscopy, had a greater diffusion-weighted, greater mucosal edema in T2-weighted sequence, greater parietal thickening, lower quantitative value in ADC measurement, higher value in MaRIA and higher value of Clermont score, when compared to the group of patients without inflammation (Table 4).

Interobserver agreement

The Kappa coefficient of interobserver agreement between the diffusion restriction and inflammation identified by colonoscopy (gold standard) was almost perfect ($k = 0.82$; $p < 0.001$). The concordance correlation coefficient showed excellent concordance for MaRIA (ICC = 0.83; $p < 0.001$), and also for the Clermont score (ICC = 0.83; $p < 0.001$), substantial for the quantitative value of ADC (ICC = 0.73; $p < 0.001$) and poor for the RCE (ICC = 0.32; $p = 0.124$).

Cut-off points

We evaluated the ROC curves of the inflammation identified by colonoscopy (gold standard) in relation to continuous ADC values (AUROC = 0.9194; Figure 1A). In relation to the diffusion sequence with MaRIA and Clermont was presented (AUROC = 0.9639; Figure 1B); AUROC = 0.9583; Figure 1C], respectively). The best cut-off point in this study for the inflammation identified by the colonoscopy for the ADC was $2.1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, with a sensitivity of 88.8% and a specificity of 95,0%.

Correlation between inflammation identified by colonoscopy and the DWI sequence

The DWI sequence presented accuracy of 89.4%, sensitivity of 88.9% and specificity of 90.0% in relation to the inflammation identified by colonoscopy. In relation to the diffusion sequence with MaRIA and Clermont score a good prediction was presented (AUROC = 0.9389 [95% CI = 0.8612-1.016; Figure 2A]; AUROC = 0.9722 [95% CI = 0.9313-1.0131; Figure 2B], respectively).

Discussion

Patients with inflammatory disease identified at colonoscopy had more restriction on diffusion, edema and parietal thickening compared to patients without inflammation. Relative contrast enhancement was not statistically significant between the two groups, suggesting that it alone is a non-specific image finding, which may be related to inflammatory process or other processes such as mucositis, graft versus host, intestinal contraction or subdistension, radiation enteritis, NSAID enteropathy, angioedema, vasculitis and ischemia [5].

The consensus recommendations for the evaluation, interpretation and use of computed tomography and MRE in patients with CD in the small intestine even report that only contrast enhancement would not be specific, however, when in association with wall thickening it would

have a sensitivity and specificity moderately high to detect inflammation in the small intestine in a patient with CD [9-13].

According to recommendations [10], edema and DWI restriction are correlated with moderate to severe endoscopic inflammation. Our study, although does not categorize the degree of endoscopic inflammation, also observed greater edema and greater restriction in the group with signs of endoscopic inflammation.

There was no statistical significance in this study in the differentiation of stenosis between patients with inflammatory disease versus patients without inflammatory disease, perhaps, because stenosis may be present in both inflammation and fibrosis [14].

Interobserver agreement was excellent both in the evaluation of the diffusion restriction, as in MaRIA and Clermont, and, in the latter two, there was a better agreement among the evaluators. There was no interobserver difference between MaRIA and Clermont score.

In contrast, Rimola et al. [9] suggested that MaRIA presented a somewhat better interobserver agreement compared to the Clermont score (ICC = 0.70 and 0.65, respectively) [9]. The quantitative value of the ADC had a moderate coefficient of Kappa among the evaluators. This is probably because the measurement of the ADC in the small intestine is often difficult, due to the thickness of the normal wall (1-2mm), in addition to the presence of intestinal peristalsis during image acquisition. These errors can be mitigated by the reduction of image acquisition time in studies still in force. The concordance of the interobserver value was negligible, corroborating previous studies [4]. Buisson et al. [4] demonstrated a greater interobserver agreement with respect to ADC compared to a RCE (Lin coefficient = 0.96 vs. 0.83, $p < 0.05$) in a prospective cohort of 130 CD patients, including 848 intestinal segments suggesting that ADC could be more reproducible than RCE for radiologists experienced in the use of quantitative parameters of diffusion-weighted sequences.

Regarding the ADC values in active inflammation we can say that the area on the curve has a good relation of specificity and sensitivity in all the cut-off points evaluated. An ADC limit of $2.1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ differentiates in this study the normal and inflamed intestinal wall. Previous studies showed cut-off values for ADC similar of our findings ($1.9 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ [8] and $2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ [6]) for differentiated imaging findings with active inflammation versus imaging findings without active inflammation. Sensitivity (93.7%) and specificity (96%) values were slightly higher than those found in these studies (sensitivity: 88.89% and specificity: 95%), however, this studies samples were conducted with a greater number of segments [6, 8].

The restriction of diffusion on the ADC map performed by the radiologist showed an accuracy of 89.4%, sensitivity of 88.9% and specificity of 90.0% in relation to the ileum inflammation identified by the ileocolonoscopy (gold standard) performed by the pathologist. In addition, according to the recommendations of the recent consensus of 2018 [10], MRE should be performed in the diagnosis of CD to detect inflammation of the small intestine and penetrating complications that were not seen by standard ileocolonoscopy. In relation to the restriction of the diffusion sequence with MaRIA and the Clermont score, we have found a good accuracy between the tests (AUROC = 0.9389 [95% CI = 0.8612-1.016], AUROC = 0.9722 [95% CI: = 0.9313-1.0131]), respectively.

Conclusion

Visual analysis of the diffusion sequence has good accuracy in the detection of inflamed ileal intestinal segments in patients with CD. The ADC values have a good sensitivity in the detection of inflammation at colonoscopy.

Acknowledgements

All authors have no conflict of interest to express. This includes financial or personal relationships that could inappropriately influence (bias) his or her actions. ED, as the guarantor of this study, had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis, including and especially any adverse effects. ED, MB, DHR, FSS, MAP, MBM and BH contributed substantially to the study design, data analysis and interpretation, and the writing of the manuscript. MB and BH have provided final approval of the version to be published.

References

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380(9853):1590-605.
 2. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(1):112-24.
 3. Seo N, Park SH, Kim KJ, Kang BK, Lee Y, Yang SK, et al. MR Enterography for the Evaluation of Small-Bowel Inflammation in Crohn Disease by Using Diffusion-weighted Imaging without Intravenous Contrast Material: A Prospective Noninferiority Study. *Radiology* 2016;278(3):762-72.
 4. Buisson A, Pereira B, Goutte M, Reymond M, Allimant C, Obritin-Guilhen H, et al. Magnetic resonance index of activity (MaRIA) and Clermont score are highly and equally effective MRI indices in detecting mucosal healing in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2017;49(11):1211-7.
-

5. Buisson A, Hordonneau C, Goutte M, Bommelaer G. What score should be used for evaluation of Crohn's disease severity using magnetic resonance imaging? *J Gastroenterol* 2017;52(5):652-3.
 6. Oto A, Zhu F, Kulkarni K, Karczmar GS, Turner JR, Rubin D. Evaluation of diffusion-weighted MR imaging for detection of bowel inflammation in patients with Crohn's disease. *Acad Radiol* 2009;16(5):597-603.
 7. Stanescu-Siegmund N, Nimsch Y, Wunderlich AP, Wagner M, Meier R, Juchems MS, et al. Quantification of inflammatory activity in patients with Crohn's disease using diffusion weighted imaging (DWI) in MR enteroclysis and MR enterography. *Acta Radiol* 2017;58(3):264-71.
 8. Hordonneau C, Buisson A, Scanzi J, Goutorbe F, Pereira B, Borderon C, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in ileocolonic Crohn's disease: validation of quantitative index of activity. *Am J Gastroenterol* 2014;109(1):89-98.
 9. Rimola J, Ordas I, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Aceituno M, Llach J, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(8):1759-68.
 10. Bruining DH, Zimmermann EM, Loftus EV, Jr., Sandborn WJ, Sauer CG, Strong SA. Consensus Recommendations for Evaluation, Interpretation, and Utilization of Computed Tomography and Magnetic Resonance Enterography in Patients With Small Bowel Crohn's Disease. *Radiology* 2018:171737.
-

11. Sinha R, Murphy P, Sanders S, Ramachandran I, Hawker P, Rawat S, et al. Diagnostic accuracy of high-resolution MR enterography in Crohn's disease: comparison with surgical and pathological specimen. *Clin Radiol* 2013;68(9):917-27.
 12. Church PC, Turner D, Feldman BM, Walters TD, Greer ML, Amitai MM, et al. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and intestinal damage in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(2):153-66.
 13. Rimola J, Rodriguez S, Garcia-Bosch O, Ordas I, Ayala E, Aceituno M, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut* 2009;58(8):1113-20.
 14. Fornasa F, Benassuti C, Benazzato L. Role of Magnetic Resonance Enterography in Differentiating between Fibrotic and Active Inflammatory Small Bowel Stenosis in Patients with Crohn's Disease. *J Clin Imaging Sci* 2011;1:35.
-

Table 1**Table 1. Characteristic description of MRI sequence used in this study protocol.**

Sequences	Plane	FOV (cm)	TE (ms)	TR (ms)	Flip (degree)	Slice thickness (mm)	Acquisition duration (s)
T2 2D							
SSFSE	Coronal	45	100	1363	90	5	00:33
SSFSE FS	Coronal	45	80	1330	90	5	00:16
2D FIESTA	Coronal	42	2	4.5	50	4	00:16
T2 SSHFSE	Axial	45	100	1064	90	7	00:18
T1 2D							
SPGR	Axial	41	7.7	50	12	8	01:52
SPGR MT	Axial	41	7.7	50	12	8	01:52
T1 3D LAVA FS	Coronal	44	2.2	4.6	12	5	00:17
70 seg	Coronal	44	2.2	4.6	12	5	00:17
7 min	Coronal	44	2.2	4.6	12	5	00:17
T1 3D LAVA FS	Axial	44	2.2	4.6	12	5	00:17
Diffusion (b 0, 50, 400,800)	Axial	38	60.7	7500	90	8	03:38

FOV, field of view; TE, echo time; TR, repetition time; 2 D, two dimensional; FS, fat sat; SSFSE, single-shot fast spin-echo; FIESTA, fast imaging employing steady-state acquisition with fat suppression.

Table 2**Table 2. Parameters of interest for assessment of bowel inflammation in Crohn's disease and corresponding MR enterography findings.**

	MR enterography parameter	Definitions
Acute inflammation	DWI	b-value de 800 s/mm hyperintensity
	Mean ADC	ROI interest area between 10 a 30 mm ² .
	Wall thickening	≥ 3 mm
	Intramural edema	Hyperintense signal on fat-saturated T2-weighted images
	Ulcerations	Appear as small focal breaks in the intraluminal surface of the bowel
	Stricture	Upstream lumen > 3 cm
	Hyperenhancement	Increased attenuation on contrast-enhanced scan in no contracted segment in comparison to nearly normal small bowel segments
	MaRIA	≥ 11
	Clermont score	≥ 12.5

ADC, apparent diffusion coefficient; FOV, field of view; ROI, region of interest.

Table 3**Table 3. Baseline characteristics of the Crohn's disease patients.**

Characteristics†	(N=38)
Male, n (%)	19 (50)
Median age, years	36±14
Median disease duration, years	7±5
Inflammation in colonoscopy, n (%)	18 (47)
Wall thickening, n (%)	4.32±2.38
Intramural edema, n (%)	12 (32)
Ulcerations, n (%)	3 (8)
Stricture, n (%)	4 (10)
ADC, 10 ⁻³ mm ² /s	2.38±1.07
RCE, n (%)	108,52±48.24
MaRIA	11.0±6.1
Clermont score	11.4±7.2

†Data was presented as n (%) or mean±SD. ADC, apparent diffusion coefficient; RCE, relative contrast enhancement; MaRIA, magnetic resonance index of activity.

Table 4**Table 4. Comparisons between regions with and without inflammation in the distal ileum.**

Variable†	Without inflammation (n=20)	Inflammation (n=18)	(n)	P
DWI	2 (5.3)	16 (42.1)		<0.001
Edema	2 (5.3)	10 (26.3)		0.004
Ulcerations	0	3 (7.9)		0.097
Stricture	0	4 (10)		0.007
Wall thickening	2.84±0.83	5.97±2.47		<0.001
ADC	3.04±0.95	1.65±0.65		<0.001
RCE	101.14±51.46	116.72±44.38		0.327
MaRIA	6.78±2.50	15.74±5.47		<0.001
Clermont score	6.33±3.45	17.19±5.99		<0.001

Simple size = 38 patients. †Data was presented as n (%) or mean±SD. ADC, apparent diffusion coefficient; DWI, diffusion weighted image; MaRIA, magnetic resonance index of activity; RCE, relative contrast enhancement.

Figure legends

Figure 1: ROC curves illustrating the relationship between the inflammation the colonoscopy and apparent diffusion coefficient (ADC), magnetic resonance index of activity (MaRIA) and Clermont score. ROC, receiver operating characteristic. **A**, ADC (AUROC=0.9194); **B**, MaRIA (AUROC=0.9639); **C**, Clermont (AUROC=0,9583).

Figure 2: ROC curves illustrating the relationship between the diffusion-weighted imaging (DWI) and magnetic resonance index of activity (MaRIA) and Clermont score. ROC, receiver operating characteristic. **A**, MaRIA (AUROC=0.9389); **B**, Clermont score (AUROC=0.9722).

