

ESCOLA DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA
DOUTORADO EM MEDICINA/PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

DESENVOLVIMENTO DE TÉCNICA DE RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA
RÁPIDA E DE RESPIRAÇÃO LIVRE EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

MARINEZ JOSEFINA CASAROTTO DE OLIVEIRA

Porto Alegre
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

MARINEZ JOSEFINA CASAROTTO DE OLIVEIRA

**DESENVOLVIMENTO DE TÉCNICA DE RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA
RÁPIDA E DE RESPIRAÇÃO LIVRE EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), para obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança.

Orientador: Prof. Dr. Matteo Baldisserotto

Coorientador Prof. Dr. Bruno Hochegger

Porto Alegre

2017

Ficha Catalográfica

O48 Oliveira, Marinez Josefina Casarotto de

Desenvolvimento de técnica de ressonância nuclear magnética rápida e de respiração livre em pacientes com fibrose cística / Marinez Josefina Casarotto de Oliveira . – 2017.

074 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Matteo Baldisserotto.

Co-orientador: Prof. Dr. Bruno Hochhegger.

1. fibrose cística. 2. ressonância magnética de tórax. 3. tomografia computadorizada de tórax. 4. imagem paralela. 5. sensoriamento comprimido. I. Baldisserotto, Matteo. II. Hochhegger, Bruno. III. Título.

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

MARINEZ JOSEFINA CASAROTTO DE OLIVEIRA

**DESENVOLVIMENTO DE TÉCNICA DE RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA
RÁPIDA E DE RESPIRAÇÃO LIVRE EM PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), para obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança.

Orientador: Prof. Dr. Matteo Baldisserotto

Coorientador Prof. Dr. Bruno Hochegger

Aprovada em ___ de _____ de _____

Prof. Dr. Fernando Ferreira Gazzoni

Prof. Dr. Ricardo Bernardi Soder

Profa. Dra. Rita Mattiello

Porto Alegre

2017

Tudo é considerado impossível até acontecer

Nelson Mandela

*Aos meus pais,
por me incentivarem a estudar e a buscar sempre o conhecimento;*

*Ao meu marido,
por me apoiar desde o início,
não medindo esforços para que eu chegasse até essa etapa*

*Aos meus filhos Renata e Leonardo,
pelo carinho, compreensão das minhas ausências e
por, de uma maneira especial, iluminarem meus pensamentos*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Matteo Baldisseroto,
por confiar a mim este trabalho e pela orientação inicial;

Ao Prof. Dr. Bruno Hochegger,
pela orientação, disponibilidade e contribuição no desenvolvimento do
estudo;

Ao Dr Guilherme Watte,
pela cuidadosa análise dos dados, elaboração dos gráficos e auxílio final
na tese;

À Dr^a. Marilisa Baldissera,
pela parceria e auxílio na realização dos exames de imagens, pois sem a
sua ajuda não teria conseguido;

À Dr^a. Maria Clara Valadão, companheira de caminhada no curso,
pela sua amizade e incentivo para concluir o doutorado;

Aos colegas e toda equipe da pesquisa,
por se empenharem no desenvolvimento e organização deste trabalho ;

Aos técnicos do INSCER,
pela colaboração na realização dos exames;

À secretária do PPG em Pediatria, Carla Rothmann,
pela amizade, apoio e orientação durante todo o curso;

À acadêmica Fernanda Vendrusculo,
pela revisão dos prontuários e coleta de dados;

Aos pacientes e familiares, um agradecimento especial,
pela disponibilidade em contribuir para a pesquisa

À direção do Hospital Universitário de Santa Maria,
por permitir o meu afastamento por períodos
e incentivar a realização do doutorado;

Aos meus colegas de trabalho da UTI Neonatal do HUSM,
por colaborarem na minha ausência para que eu pudesse realizar o curso.

RESUMO

Introdução-objetivo: Fibrose cística é a doença genética mais comum na população caucasiana. A redução da expectativa de vida é devido à doença pulmonar progressiva, caracterizada por mudanças severas na estrutura pulmonar, mais precisamente, bronquiectasias e alcaponamento de ar. A tomografia computadorizada de tórax é considerada o método mais sensível para monitorar a doença pulmonar na fibrose cística. A principal desvantagem é a exposição do paciente à radiação. A ressonância magnética de tórax, técnica livre de radiação, tem sido introduzida como uma alternativa à tomografia computadorizada. A ressonância magnética tem sido comparada à tomografia computadorizada em vários estudos usando várias sequências, mas, nenhuma utilizou a técnica de sensoriamento comprimido, imagem paralela e amostragem *golden-angle radial* combinada. O objetivo deste estudo foi avaliar a técnica de *golden-angle radial* combinada de ressonância magnética de tórax em pacientes com fibrose cística em relação à tomografia computadorizada e a ressonância magnética convencional de tórax.

Métodos: Foram realizados exames de tomografia computadorizada e ressonância magnética de tórax em 29 pacientes com fibrose cística que eram acompanhados no ambulatório de pneumologia pediátrica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Os exames, foram realizados utilizando, primeiro, a amostragem de K-espaço cartesiano e, após, as técnicas de ressonância magnética com respiração livre, utilizando a técnica *Golden_Angle Radial Sparse Parallel*. As imagens de ressonância magnética e tomografia computadorizada de tórax foram avaliadas por dois observadores independentes utilizando o escore de Helbich-Bhalla. Coeficiente de correlação intraclasse e análise de Bland-Altman foram usados para avaliar a concordância e a reprodutibilidade no escore de severidade de Helbich-Bhalla. Nenhum paciente foi sedado ou usado meio de contraste.

Resultados: Os coeficientes de correlação intraclasse e o modelo gráfico de Bland-Altman entre os escores de Helbich-Bhalla e os métodos avaliados, tomografia computadorizada, ressonância magnética e ressonância magnética de

respiração livre, evidenciaram, em todas as comparações dos escores totais, correlações muito fortes ($ICC_{CT-RM} = 97\%$; $ICC_{CT-FB-RM} = 96\%$ e $ICC_{CT-FB-RM} = 99\%$). A associação do escore de Helbich-Bhalla, tanto da tomografia computadorizada como das imagens de ressonância magnética, com os testes de função pulmonar foram significativas, principalmente, em relação à severidade das bronquiectasias e espessamento das paredes brônquicas.

Conclusão: Este estudo demonstrou que a nova técnica de ressonância magnética com respiração livre e combinação de sensoriamento comprimido, imagem paralela e amostragem *golden-angle radial*, mostrou uma boa concordância com a tomografia computadorizada na avaliação das alterações pulmonares na fibrose cística. A técnica de *golden-angle radial* combinada pode ser utilizada na prática clínica para acompanhamento de doença pulmonar fibrocística, e demonstra particular valor para os pacientes que não conseguem suspender a respiração durante o exame.

Palavras chaves: Fibrose cística, ressonância magnética de tórax, tomografia computadorizada de tórax, imagem paralela, sensoriamento comprimido.

ABSTRACT

Introduction-objective: Cystic fibrosis is the most common genetic disease in the Caucasian population. The reduction in life expectancy is due to progressive lung disease, characterized by severe changes in the pulmonary structure, more precisely, bronchiectasis and air catabolization. Computed tomography of the chest is considered the most sensitive method to monitor lung disease in cystic fibrosis. The main disadvantage is the patient's exposure to radiation. Magnetic resonance imaging of the chest, a radiation-free technique, has been introduced as an alternative to computed tomography. Magnetic resonance has been compared to computed tomography in several studies using various sequences, but none have used the combined sensing, parallel imaging, and golden-angle radial sampling technique. The aim of this study was to evaluate the combined golden-angle radial technique of magnetic resonance imaging in patients with cystic fibrosis in relation to conventional magnetic resonance imaging and computed tomography of the chest. Cystic fibrosis has been compared to computed tomography in several studies using various sequences, but none have used the combined sensing, parallel imaging, and golden-angle radial sampling technique. The aim of this study was to evaluate the combined radial-angle golden-angle technique of magnetic resonance imaging in patients with cystic fibrosis in relation to conventional magnetic resonance imaging and computed tomography of the chest.

Methods: Computed tomography and magnetic resonance of the chest were performed in 29 patients with cystic fibrosis who were followed at the pediatric pulmonology outpatient clinic of the São Lucas Hospital of the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul. The Cartesian K-space sampling and, after the free-breathing magnetic resonance techniques, using the Golden_Angle Radial Sparse Parallel technique. Magnetic resonance imaging and computed tomography of the chest were evaluated by two independent observers using the Helbich-Bhalla score. Intraclass correlation coefficient and Bland-Altman analysis were used to assess agreement and reproducibility in the Helbich-Bhalla severity score. No patient was sedated or used contrast medium.

Results: Intraclass correlation coefficients and the Bland-Altman graphical model between the Helbich-Bhalla scores and the evaluated methods, computed tomography, magnetic resonance and free breathing magnetic resonance , showed very strong correlations in all comparisons of the total scores (ICCCT -RM = 97%, ICCCT-FB-RM = 96% and ICCCT-FB-RM = 99%). The association of the Helbich-Bhalla score of both computed tomography and magnetic resonance with pulmonary function tests were significant, mainly in relation to the severity of bronchiectasis and thickening of the bronchial walls.

Conclusion: This study demonstrated that the new technique of free-breathing magnetic resonance and combination of compressed sensing, parallel imaging and radial golden-angle sampling, showed a good concordance with computed tomography in the assessment of pulmonary alterations in cystic fibrosis. The combined golden-angle radial technique can be used in clinical practice to monitor fibrocystic lung disease, and demonstrates particular value for patients who can not hold their breath during the examination.

Keywords: Cystic fibrosis, magnetic resonance of the chest, computed tomography of the chest, parallel imaging, compressed sensing.

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – Escore de Helbich	37
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ATS/ERS	<i>Thoracic Society /European Respiratory Society</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
CS	<i>Compressed Sensing</i>
CT	Tomografia Computadorizada
ES-K	Shwachman-Kulczychi
FB-RM	Ressonância magnética com respiração livre
FC	Fibrose Cística
FEV1	Volume expiratório no primeiro segundo
GE	General Electric
GRAPPA	Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions Parallel
INSCER	Instituto do Cérebro
iGRASP	<i>Golden-Angle Radial Sparse Parallel MRI</i>
IP	Imagem Paralela
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande Do Sul
RM	Resonância Nuclear Magnética
RX	Raio X
SAMSH	<i>Simultaneous Acquisition Of Spatial Harmonics</i>
SCS	Simplified Cystic Fibrosis Scoring Scale
SENSE	<i>Sensitivity Encoding</i>
TC6M	Teste de caminhada de seis minutos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 DEFINIÇÃO.....	16
2.2 DIAGNÓSTICO DE FIBROSE CÍSTICA	18
2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA FIBROSE CÍSTICA	18
2.4 FISIOPATOLOGIA DA FIBROSE CÍSTICA	19
2.5 ESCORES CLÍNICOS.....	20
2.6 PROVAS FUNCIONAIS	21
2.7 ESCORES RADIOLÓGICOS	23
2.8 ESCORES TOMOGRÁFICOS	23
2.9 ESCORES DE RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA	24
2.10 RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA E FIBROSE CÍSTICA.....	25
2.11 NOVAS TÉCNICAS DE RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA	29
2.11.1 Simultaneous acquisition of spatial harmonics	29
2.11.2 Sensoriamento comprimido	29
2.11.3 Golden-Angle Radial Sparse Parallel	30
3 JUSTIFICATIVA	31
4 HIPÓTESE	33
5 OBJETIVOS	33
5.1 PRINCIPAL	33
5.2 SECUNDÁRIO	33
6 MÉTODOS	34
6.1 PROTOCOLO DOS EXAMES DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX	35
6.1.1 Exame de ressonância magnética.....	35
6.1.2 Tomografia de tórax.....	36
6.2 AVALIAÇÃO DAS IMAGENS	36
6.3 ESPIROMETRIA	38
6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	38

7 CONCLUSÃO	39
8 REFERÊNCIAS.....	40
APÊNDICE.....	48
APÊNDICE 1 - ARTIGO ORIGINAL.....	49
ANEXO	70
ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO CEP	71

1 INTRODUÇÃO

Com o desenvolvimento de novas técnicas e sequências mais rápidas, a ressonância magnética (RM) tem se consolidado como uma valiosa modalidade diagnóstica. O aperfeiçoamento na velocidade e qualidade das imagens coloca a ressonância magnética na rotina clínica e, também, no estudo de doenças pulmonares. A vantagem da RM na avaliação pulmonar é a combinação de avaliação funcional e morfológica em uma única sessão de imagem. É urgente o desenvolvimento e a validação de técnicas de RM rápidas e robustas, com alta resolução espacial e temporal, de modo a permitir uma melhor avaliação por imagens, nos pacientes com doença pulmonar crônica e sem os riscos inerentes à radiação.

Este estudo avaliou uma nova técnica que permite realizar a RM com respiração livre, com alta resolução espacial e temporal, bem como abrangência volumétrica. O método proposto foi comparado com a RM convencional e a tomografia computadorizada de tórax realizada nos pacientes com fibrose cística (FC).

Este projeto foi desenvolvido por uma equipe multidisciplinar, composta por engenheiros, físicos, médicos pediatras e radiologistas, entre outros.

Contou-se com a colaboração do Dr. Ricardo Otazo e equipe da *New York University School of Medicine, Department of Radiology (NYU)*, EUA, que desenvolveram técnicas de sensoriamento comprimido e imagens paralelas para coração e abdômen, utilizando scanners Siemens MR. Neste projeto, foram desenvolvidas, ainda, mais essas técnicas usando o equipamento RM da General Electric (GE), do Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul (INSCER), em pacientes portadores de FC em imagens de pulmão e abdômen.

Em um primeiro momento, foram realizados exames de RM com pausa inspiratória, utilizando amostragem de K-espaco cartesiano e, após, foram desenvolvidas as técnicas de RM com respiração livre, utilizando a amostragem *Golden-angle radial*, sensoriamento comprimido e imagens paralelas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DEFINIÇÃO

Fibrose cística (FC) é causada pela mutação no *gene cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). O gene CFTR associado à FC está localizado no braço longo do cromossomo 7, que codifica uma proteína que é responsável pela passagem normal de cloreto na superfície luminal das células epiteliais⁽¹⁾.

Na FC a secreção de cloreto é reduzida e, ao mesmo tempo, há um aumento de reabsorção de sódio pelas células epiteliais. Este transporte anormal de líquidos e eletrólitos através das membranas apicais epiteliais faz com que as secreções formadas se tornem espessas e, conseqüentemente, mais difíceis de serem eliminadas no trato respiratório, no fígado, no pâncreas, nas glândulas sudoríparas e em outros tecidos exócrinos do organismo, podendo levar à obstrução⁽²⁾

A FC é o distúrbio genético autossômico recessivo que mais causa redução na expectativa de vida em populações caucasianas⁽³⁾. Nos Estados Unidos, ocorre em um em cada 4mil recém-nascidos⁽²⁾. No Brasil, até o momento da geração do banco de dados para a análise, 3511 pacientes haviam sido registrados na base de dados, dos quais 3327 (97%) tinham algum seguimento registrado⁽⁴⁾. Em torno de 70mil pessoas têm FC no mundo⁽⁵⁾. Nas últimas seis décadas, houve um impressionante aumento na expectativa de vida devido à terapia antibiótica, drogas mucoativas, otimização da nutrição através da substituição de enzimas pancreáticas e implementação de cuidados multidisciplinares. Inicialmente, essas melhoras foram em centros de FC para crianças e mais recentemente em centros de cuidados para adultos⁽⁶⁾. O aumento na sobrevivência de pacientes com FC resultou em um número de adultos (idade

maior que 18 anos) maior que o número de crianças em vários países europeus e naqueles onde existem serviços de cuidados em saúde bem estabelecidos^(7,8).

Até o momento, mais de 1800 mutações têm sido encontradas no gene CFTR. Diferentes mutações produzem alterações na produção normal e na função da proteína CFTR, nas células epiteliais, por mecanismos distintos. Algumas mutações resultam na ausência total do funcionamento do gene CFTR e outras são associadas com uma função residual⁽⁵⁾.

Para classificar as diferentes mutações baseadas na função resultante, os pesquisadores classificaram as mutações causadoras da doença em cinco categorias⁽⁹⁾:

- a. Mutações da Classe I – são alterações da biossíntese das proteínas e incluem muitos alelos nulos e os fenótipos mais graves, por exemplo, G542X.
 - b. Mutações de Classe II – provocam o processamento defeituoso da proteína, por exemplo, Delta F508. Esta é a principal mutação em fibrocísticos. É resultante de uma deleção de três pares de bases que causam a perda de um resíduo de fenilalanina na posição 508 da proteína. Provavelmente, uma proteína parcialmente glicosilada é produzida, mas, é reconhecida como anormal por um mecanismo de controle celular e é, conseqüentemente, degradada.
 - c. Mutações de Classe III – produzem regulação defeituosa do canal. A proteína não responde à estimulação pelo AMP cíclico, como é o caso da G551D.
 - d. Mutações de Classe IV – provocam a condução defeituosa através do canal e incluem numerosos alelos brandos, por exemplo, R117H.
 - e. Mutações que afetam a estabilidade da proteína – é uma classe adicional proposta por Haardt e colaboradores em 1999. Esta nova classe inclui proteínas que perdem resíduos da região C terminal ou que são resultantes de deleções de grandes resíduos de aminoácidos e levam a fenótipos graves, como no caso da mutação Q1412X⁽¹⁰⁾
-

2.2 DIAGNÓSTICO DE FIBROSE CÍSTICA

O diagnóstico de FC tem mudado muito desde a década passada, com a triagem neonatal tornando-se realidade em muitos países, principalmente, naqueles com uma incidência alta de FC. Em 2013, 62% dos novos diagnósticos nos Estados Unidos foram feitos através da triagem neonatal⁽⁵⁾. A *US CF Foundation* estabeleceu e redefiniu os critérios diagnósticos para FC, primeiro em 1996⁽¹¹⁾, depois em 2007⁽¹²⁾, e mais recentemente em 2015. Os critérios diagnósticos da FC são: triagem neonatal positiva, ou sinais/sintomas sugestivos de FC, ou história familiar positiva mais um nível de cloro no suor maior ou igual a 60 mmol/L, ou identificação de duas mutações, ou mensuração de um potencial nasal consistente com FC.

A apresentação clínica da FC varia em frequência e gravidade⁽¹²⁾. As alterações ocorrem no sistema respiratório, gastrointestinal e sistema reprodutor⁽¹³⁾.

2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA FIBROSE CÍSTICA

- **Doença pulmonar crônica manifestada por:**
 - Persistente infecção e/ou colonização com patógenos típicos;
 - Tosse crônica e produção de secreção em vias aéreas;
 - Persistentes anormalidades no raio-X de tórax (RX);
 - Obstrução de vias aéreas pelo teste de espirometria;
 - Doença sinusal;
 - Baqueteamento digital.

 - **Anormalidades gastrointestinais e nutricionais incluindo:**
 - Íleo meconial;
 - Síndrome obstrução intestinal distal;
 - Prolapso retal;
 - Insuficiência pancreática;
-

- Pancreatite recorrente aguda ou crônica;
- Anormalidade nas imagens pancreáticas;
- Falência no ganho de peso;
- Hipoproteinemia e edema;
- Deficiência clínica e laboratorial de vitaminas lipossolúveis;
- Síndrome perdedora de sal / depleção aguda de sal;
- Alcalose metabólica crônica;
- Anormalidades genitais em pacientes do sexo masculino;
- Azoospermia obstrutiva.

2.4 FISIOPATOLOGIA DA FIBROSE CÍSTICA

Embora os sintomas intestinais usualmente ocorram primeiro durante a vida do paciente, danos progressivos no sistema respiratório devido ao ciclo de infecção/inflamação levam a alterações irreversíveis⁽¹⁴⁾.

A doença pulmonar é a maior causa de morbidade e mortalidade na FC⁽¹⁵⁾. A sobrevida média dos pacientes com FC é em torno de 49,7 anos e, em princípio, devido ao estágio final da doença pulmonar. Estudos indicam que na FC, ao nascimento, o pulmão é normal ou próximo do normal. Em contraste, o pâncreas e intestino já são comprometidos⁽¹⁶⁾. Pacientes com FC desenvolvem infecção bacteriana cedo na vida e, no começo, a terapia com antibiótico parece eficaz, mas, com o passar do tempo, a via aérea se torna colonizada. A colonização ocorre devido à secreção de cloreto e aumento da reabsorção de sódio no epitélio da via aérea, levando à redução do conteúdo de água das secreções e à redução do fluido periciliar, as quais, por sua vez, levam ao encarceramento da bactéria inalada e à depuração mais lenta⁽¹⁷⁾. A redução do clearance mucociliar determina o acúmulo de secreção mucopurulenta e deterioração pulmonar progressiva. Em longo prazo, ocorrem lesões definitivas na parede brônquica, com destruição da sua cartilagem e aparecimento de bronquiectasias⁽¹⁵⁾.

As bronquiectasias refletem dilatação irreversível das vias aéreas e o alçaponamento de ar indica doença das pequenas vias aéreas. Ambas podem ser

observadas ainda na infância. Com o tratamento intensivo, essas alterações têm uma progressão mais lenta ao longo da vida do paciente com FC. Acurada e cuidadosa monitorização das bronquiectasias e alçaponamento de ar é importante para o manejo clínico⁽¹⁸⁾. O diagnóstico precoce, a avaliação da extensão da lesão pulmonar e da gravidade clínica dos pacientes são de grande importância para um melhor prognóstico da doença.

Para essas avaliações existem escores clínicos, funcionais, radiológicos e tomográficos e, mais recentemente, escores de ressonância nuclear magnética. Os sistemas de escores foram criados para avaliar a gravidade da doença, o efeito das intervenções terapêuticas e estabelecer prognóstico. O surgimento dos escores tem relação direta com a compreensão da doença, na tentativa de suprir as demandas de cada época.

2.5 ESCORES CLÍNICOS

O primeiro escore clínico para avaliação da gravidade da FC foi desenvolvido por Shwachman H e Kulczychi LL, em 1958, e foi denominado escore de Shwachman-Kulczychi (ES-K)⁽¹⁹⁾, que descreveu os resultados de um estudo longitudinal com 105 pacientes menores de cinco anos. O objetivo foi comparar as manifestações clínicas entre os pacientes, avaliar efeitos das intervenções terapêuticas e auxiliar na determinação dos critérios diagnósticos. Foi amplamente criticado devido à sua subjetividade e falta de avaliação funcional dos pacientes, mas, evidenciou a grande variabilidade nos estágios da doença, independente da precocidade do diagnóstico. Apesar disso, foi amplamente divulgado e respeitado. Com o aumento da sobrevida dos pacientes de FC e as complicações decorrentes da doença, desenvolveram-se muitos outros escores clínicos para tentar acompanhar a evolução da doença e auxiliar no prognóstico. Os escores foram classificados em escores que avaliam a gravidade da FC em determinados estágios da doença, relatam as mudanças agudas e aqueles que avaliam as exacerbações da doença.

Doershuk et al., em 1964⁽²⁰⁾, criaram um escore que avaliava a gravidade em um momento específico da doença. Era mais objetivo que o escore de ES-K e

era usado também em adolescentes e adultos. Esse estudo acompanhou as manifestações clínicas dos pacientes com FC por um período de cinco anos e identificou a importância do tratamento precoce das manifestações pulmonares.

Cooperman, em 1971⁽²¹⁾, desenvolveu um escore de forma simplificada, baseado no teste de Apgar, o *Simplified Cystic Fibrosis Scoring Scale* (SCS). O objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos das intervenções terapêuticas no manejo da doença fibrocística.

Taussig et al., em 1973⁽²²⁾, criaram o *National Institute of Health Score* (NIH) e, com isso, um novo sistema de pontuação clínica para avaliar a história do paciente, a situação clínica do momento, a evolução da doença, melhorar os problemas encontrados no ES-K e colaborar no prognóstico.

Kraemer et al., em 1979⁽²³⁾, criaram um escore para relacionar manifestações clínicas, radiografia de tórax e provas de função pulmonar. O escore determina três níveis de gravidade de leve a grave.

Em 1987, Lewiston⁽²⁴⁾ propôs uma adaptação dos escores já existentes e que foi chamado de escore S-B e inclui o escore radiológico de Brasfield⁽²⁵⁾ como substituto da categoria de avaliação radiográfica do escore clínico de Shwachman-Kulczychi⁽¹⁹⁾. Foi criado para ser usado em estudos multicêntricos, e sua reprodutibilidade foi comprovada pela pequena variação nos resultados.

Outros escores foram desenvolvidos para descrever as mudanças agudas da FC em estudos de curta duração, mas, a grande maioria ainda necessita de validação e muitos não se aplicam a crianças. Também foram desenvolvidos escores que avaliam as exacerbações, como em Kanga et al., em 1999⁽²⁶⁾, Rosenfeld et al., em 2001⁽²⁷⁾, e Rabin, em 2004⁽²⁸⁾, mas, a confiabilidade ainda necessita ser avaliada.

2.6 PROVAS FUNCIONAIS

A espirometria é o teste funcional que mensura como o indivíduo inala e exala o volume de ar do pulmão em função do tempo. A espirometria é um teste geral de *screening* da função respiratória⁽²⁹⁾. Um dos parâmetros principais da

prova de função pulmonar é o volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV₁), que é usado para monitorar a gravidade e a evolução da doença pulmonar. O declínio do FEV₁ tem sido reportado como um marcador de maior risco de hospitalização e morte em pacientes com doença pulmonar obstrutiva⁽³⁰⁾.

A medida da função pulmonar é um critério importante para avaliar objetivamente a evolução da doença, o efeito das intervenções terapêuticas e a indicação de transplante pulmonar⁽³¹⁾. Estudos prévios mostram que 80% das mortes relacionadas à FC são diretamente ou indiretamente associadas com a redução da função pulmonar. Kerem et al.⁽³²⁾ demonstraram em um estudo de coorte que o VEF1 era o fator preditivo mais significativo de mortalidade, junto com sexo e idade, dentre outras medidas laboratoriais. Esse estudo concluiu que os pacientes com FC deveriam ser indicados para o transplante pulmonar quando o VEF1 atingisse valores menores que 30% e nesta situação, os pacientes do sexo feminino e mais jovens deveriam ser indicados mais precocemente.

Konstan et al.⁽³³⁾ avaliaram os fatores de risco associados à taxa de declínio do VEF1. A taxa de declínio foi determinada em três diferentes faixas etárias. As médias de VEF1 em relação aos valores estimados foram: 88,4% ($\pm 20,5\%$) para os seis a oito anos (n=1811); 85% ($\pm 20,8$) para nove a 12 anos (n=1696) e 78,4% ($\pm 22\%$) para os 13 a 17 anos. As taxas de declínio em relação ao estimado por ano foram -1,12, - 2,39 e -2,34 respectivamente. Os fatores de risco associados a este declínio foram: sexo feminino, infecção por *Pseudomonas aeruginosa*, estertores pulmonares persistentes, exacerbações pulmonares necessitando de terapia endovenosa, desnutrição, doença pulmonar supurativa, sibilância, sinusites, teste de função hepática alterado e insuficiência hepática.

O teste de caminhada de seis minutos (TC6M) é outro teste funcional e tem sido usado para avaliar a capacidade global de exercícios em pacientes com FC. É um teste simples, de baixo custo, reprodutível e serve como preditor de mortalidade e morbidade em pacientes com doenças cardiovasculares⁽³⁴⁾.

O TC6M é uma forma de avaliação clínica realizada por meio de um esforço submáximo. Consiste na avaliação das respostas fisiológicas de atividade em um tempo pré-determinado, com um ou mais ritmos de trabalho para determinar a capacidade funcional. Tem sido cada vez mais aplicado em crianças

pequenas, em que a realização de testes de exercícios cardiopulmonares exige um maior grau de cooperação, coordenação e motivação⁽³⁵⁾.

2.7 ESCORES RADIOLÓGICOS

A radiografia de tórax é a modalidade de imagem mais usada para acompanhar a progressão da FC, apesar de os detalhes diagnósticos serem baixos, devido à facilidade de execução, baixo custo e baixa dose de radiação⁽³⁶⁾.

O primeiro sistema de escore radiográfico de FC foi apresentado por Shwachman e Kulczycki em 1958⁽¹⁹⁾ e, desde então, vários outros escores foram desenvolvidos para avaliação da doença. Crispin e Norman, em 1974⁽³⁷⁾, Brasfield et al., em 1979⁽³⁸⁾, e Wisconsin, em 1993⁽³⁹⁾, sendo estes dois últimos os que, nos anos recentes, têm recebido mais atenção. O sistema de Wisconsin foi desenvolvido para avaliar mais detalhes e tem sido relatado como mais sensível na avaliação da FC que o sistema de Brasfield. Entretanto, estudos recentes que avaliaram a reprodutibilidade dos dois sistemas e sua correlação com os testes de função pulmonar encontraram equivalência na reprodutibilidade e correlação estatística idêntica com os testes de função pulmonar⁽⁴⁰⁾.

2.8 ESCORES TOMOGRÁFICOS

A TC de tórax é a modalidade que oferece a melhor combinação de resolução de alto contraste e resolução espacial detalhada sobre os achados morfológicos na fibrose cística⁽³⁶⁾. Atualmente, o papel da TC na FC está sendo revisto devido à alta dose de radiação que o paciente recebe durante o exame, principalmente as crianças.

Nathanson, em 1991⁽⁴¹⁾, desenvolveu um escore de avaliação tomográfica de tórax em FC que envolveu 28 pacientes. O objetivo do estudo foi obter maior precisão na avaliação pulmonar. Foram comparados também com o escore clínico de Shwachman⁽¹⁹⁾, de Brasfield⁽²⁵⁾ e a espirometria. A TC de tórax é pontuada através da divisão do pulmão em doze zonas.

Bhalla, em 1991⁽⁴²⁾, desenvolveu um escore tomográfico para acompanhar a doença pulmonar. Foram recrutados 14 pacientes com idades entre cinco e 42 anos. Seu estudo obteve boa reprodutibilidade e alta correlação com a prova de função pulmonar. Este sistema permitiu uma avaliação mais objetiva das alterações pulmonares da FC e maior definição da extensão e gravidade das lesões pulmonares.

Vários outros escores foram publicados a partir desse estudo: Shah⁽⁴³⁾, Santamaria⁽⁴⁴⁾, Helbich⁽⁴⁵⁾ e Robinson⁽⁴⁶⁾.

Brody et al., em 2006⁽⁴⁷⁾, desenvolveram o sistema de escore lobar o qual avalia cada lobo separadamente. Este sistema de escore descreve as seguintes alterações morfológicas: bronquiectasias, espessamento de paredes brônquicas, *plugging* mucoso, alçaponamento de ar e envolvimento do parênquima. Este sistema permite avaliar cada lobo para a presença e severidade de cada anormalidade. O escore de severidade da doença lobar pode ser combinado com o escore global de severidade de cada paciente. Este sistema de escore demonstrou que é reprodutível e sensível às variações da severidade da doença pulmonar fibrocística.

2.9 ESCORES DE RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

Estudos recentes têm validado bronquiectasias e alçaponamento de ar como parâmetros de avaliação e seguimento da FC com RM.

Eichinger al., em 2012⁽⁴⁸⁾, validaram escore para FC usando a RM. Foram examinados 35 pacientes com idade média de 15 anos. Foram avaliados lobos pulmonares para os parâmetros morfológicos de: (1) bronquiectasias e espessamento de parede brônquica, (2) *plugging* mucoso, (3) abscessos/saculações, (4) consolidações, e (5) achados especiais. Como parâmetro funcional (6) defeitos de perfusão. Os achados foram avaliados para cada lobo pulmonar individual considerando a língula como um lobo. O escore global máximo é de 72. Esse estudo mostrou que o sistema de escore de RM é reprodutível e aplicável para avaliação da severidade da doença em crianças e

adultos. A concordância intra e inter observadores foi considerada boa por avaliadores experientes.

2.10 RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA E FIBROSE CÍSTICA

A tomografia de tórax (TC) é considerada padrão áureo para detectar e monitorar bronquiectasias e alçaponamento de ar na FC⁽⁴⁹⁾. O uso repetido da TC para acompanhamento dos pacientes com FC torna-se restrito devido à radiação ionizante. É desejável o desenvolvimento de um exame alternativo para o monitoramento da doença que seja livre de radiação. A RM tem sido cada vez mais proposta como um método diagnóstico livre de radiação para os pacientes com FC. Em 1987, Fiel et al.⁽⁵⁰⁾ foram os primeiros a descreverem o uso de RM em pacientes adultos com FC. Estudo recente de Wielputz et al.⁽⁵¹⁾ mostrou que a ressonância magnética nuclear (RM) de tórax pode detectar anormalidades em estruturas pulmonares de lactentes e crianças pré-escolares com FC. É especialmente importante para crianças, que são mais sensíveis à radiação ionizante que os adultos. Isso justifica o uso de RM para acompanhamento a curto e longo prazo de doenças pulmonares crônicas como a FC, pela redução ao longo da vida da dose de radiação acumulada⁽⁵²⁾. Vários estudos têm sido desenvolvidos para melhorar a qualidade da RM, mas, ainda é considerada menos sensível que a TC para detectar e monitorizar bronquiectasias e alçaponamento de ar na FC. E, ainda, os estudos com TC para avaliar bronquiectasias e alçaponamento de ar na FC, são associados com o volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV)₁, exacerbações pulmonares e questionários validados para mensurar sintomas respiratórios relatados pelos pacientes ^(53,54).

Alguns estudos têm validado a RM como ferramenta para avaliar as bronquiectasias e alçaponamento de ar e acompanhar a evolução dessas alterações na FC^(55,56).

A RM de pulmão tem sido pouco explorada devido à baixa densidade de prótons dos pulmões, sensibilidade para os movimentos da respiração e batimentos cardíacos e gradiente magnético de suscetibilidade local causado pela

interface ar/tecido do alvéolo levando a um tempo de relaxamento em T₂ muito curto. Essas particularidades resultam em uma imagem de baixa qualidade e pouca informação sobre as estruturas pulmonares^(57,58).

Entretanto, a RM oferece vantagens adicionais devido à capacidade de imagens funcionais. Mais que qualquer outra modalidade, a RM combina excelente contraste de tecido mole e informação funcional⁽⁵⁹⁾. Permite várias mensurações e pode ser usada para avaliar movimento e perfusão dos órgãos torácicos. Essas vantagens já são bem utilizadas em RM de coração, a qual combina informação morfológica com avaliação funcional⁽⁶⁰⁾. A RM é superior à TC quando avalia mudanças funcionais como alteração da perfusão pulmonar⁽⁶¹⁾.

A obstrução das pequenas vias aéreas retém o ar exalado de um lobo ou de todo pulmão, reduzindo a ventilação alveolar e podendo levar à hiperinsuflação e com isso à vasoconstrição pulmonar hipóxica. Esse mecanismo é chamado de Reflexo de Euler-Lilljestrang que leva à redução da perfusão em áreas não ventiladas para prevenir o *shunting* intrapulmonar. Em doenças de vias aéreas como a FC, a obstrução, frequentemente, ocorre e leva à redistribuição do volume de sangue pulmonar. O efeito da vasoconstrição pulmonar hipóxica implica que a imagem de perfusão pulmonar se aproxima da ventilação pulmonar⁽⁶²⁾. Defeitos típicos de perfusão em forma de cunha ocorrem na RM e mostram que essas áreas de hipoperfusão correlacionam-se com o grau de mudanças no parênquima de pacientes pediátricos e adolescentes com FC.

Perfusão anormal na RM pode ser detectada no primeiro ano de vida e com uma prevalência de 85% em crianças pré-escolares, comparada à prevalência de alcaponamento de ar. Talvez mais importante, alterações de perfusão ocorrem mesmo sem alterações visíveis no parênquima pulmonar⁽⁵¹⁾. Isso sugere que alcaponamento de ar e anormalidades de perfusão podem ser os sinais mais precoces da doença pulmonar detectados na FC, mesmo antes de as mudanças tornarem-se visíveis. Alcaponamento de ar e anormalidades de perfusão podem refletir doença reversível e tem a possibilidade de monitorar a terapia, mas, pode tornar-se irreversível em doença avançada com lesão parenquimatosa extensa.

As anormalidades características das vias aéreas na FC são o *plugging* mucoso junto com o espessamento e inflamação destas e bronquiectasias progressivas, que aparecem de forma heterogênea, dependendo da severidade da doença^(63,64).

Estudos de TC e RM em crianças com FC têm demonstrado alta variabilidade e heterogeneidade regional de lesões precoces em todo o pulmão, sem predileção para uma região específica. Especialmente, na doença precoce essas alterações não podem ser diagnosticadas por uma mensuração global, como na espirometria, devido à compensação funcional por áreas normais⁽⁶⁵⁾.

A bronquiectasia é considerada uma das primeiras anormalidades estruturais irreversíveis detectadas por imagens morfológicas, mesmo em crianças assintomáticas identificadas por triagem neonatal e, também, são relacionadas com a severidade da doença e taxas de exacerbações^(63,66).

Estudos recentes de TC mostraram bronquiectasias em aproximadamente 30% na idade de três meses, e progressão para aproximadamente 60% na idade de três anos^(63,65). Essas alterações no pulmão com FC representam componentes de alto sinal e são facilmente detectados tanto na TC como na RM. A RM detecta de uma forma geral em torno de 90% em pacientes de zero a seis anos (média de 3.1 anos)⁽⁶⁷⁾. Em uma comparação direta a RM mostrou alta correlação com a TC em diagnosticar anormalidades em uma população com idade entre 7 a 42 anos (media de 16.2 anos)⁽⁵⁶⁾.

A acurácia da RM em detectar bronquiectasias depende de vários fatores, incluindo o nível e o diâmetro do brônquio, espessamento da parede brônquica e o sinal da parede e do lúmen brônquico. Brônquios centrais e bronquiectasias (central e periférica) são bem visualizadas na RM, entretanto, brônquios periféricos normais iniciando na terceira e na quarta geração são pouco visualizados. A visualização do espessamento da parede brônquica depende do tamanho e do sinal. Um sinal alto da parede brônquica em imagem T2 representa aumento de fluido, isto é, edema possivelmente causado por inflamação. O aumento do espessamento da parede brônquica no pós-contraste, na supressão da gordura na imagem T1, é relatado como aumento da atividade inflamatória.

O *plugging* mucoso é a segunda anormalidade morfológica mais frequente^(51,68), mesmo em lactentes e pré-escolares clinicamente estáveis. Entretanto, ele recebe pouca atenção em estudos de TC. A RM detecta a sua prevalência em aproximadamente 63% dos casos. Nem a TC nem o Raio X de tórax podem distinguir muco de via aérea inflamada e com paredes espessadas de vias aéreas dilatadas. A possibilidade do contraste de diferentes tecidos em combinação com o realce do contraste é uma vantagem clara da RM.

O espessamento da parede devido ao edema leva a um sinal mais intenso nas imagens em T2 refletindo inflamação ativa. O realce do contraste de parede da via aérea nas sequências de imagem em T1 é também um marcador de inflamação ativa, entretanto, o fluido intraluminal mostra um sinal baixo. O *plugging* mucoso pode tornar-se uma medida de resultado na FC precoce como uma anormalidade potencialmente reversível^(51,68,69).

O *plugging* mucoso é bem visualizado na RM, mesmo em pequenas vias aéreas, devido ao alto sinal T2 de seu conteúdo fluido. É reconhecido com alto sinal em T2 o preenchimento do brônquio ao longo de seu curso com ramificações periféricas, dando um aspecto de cacho de uva ou árvore em botão. O *plugging* mucoso não aumenta, isto o diferencia do espessamento da parede brônquica. O nível de ar/líquido no brônquio é indicativo de atividade infecciosa, ocorrendo nas bronquiectasias saculares ou varicosas, e pode ser visualizado pelo seu alto sinal T2. A diferenciação de um brônquio com nível de ar/líquido de um com *plugging* mucoso ou um espessamento de parede severa pode ser difícil. O nível de ar/líquido na imagem T1 e T2 aumenta com e sem contraste⁽⁷⁰⁾.

As alterações do parênquima, como as consolidações, são encontradas nas exacerbações da FC, assim como, as atelectasias com redução do volume pulmonar e deslocamento das cissuras pulmonares⁽⁷¹⁾. Na RM as consolidações se destacam brilhantes na sequência T2 ponderada.

Usando os protocolos descritos de RM é possível visualizar bronquiectasias, espessamento de paredes brônquicas, *plugging* mucoso, nível de ar líquido e consolidações^(70,72).

2.11 NOVAS TÉCNICAS DE RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

Recentemente, novas estratégias têm sido implementadas para melhorar as dificuldades inerentes à RM de pulmão. Com a introdução de imagens paralelas (IPs) na prática clínica, e a aquisição de imagens rápidas, foi possível melhorar substancialmente a resolução espacial e temporal da RM. Embora a resolução espacial seja mais baixa que na TC, a RM tem a vantagem de avaliar diferentes aspectos de tecido e melhorar a caracterização da lesão pelos diferentes contrastes em T1 e T2, assim como melhorar depois de aplicação do contraste⁽⁵⁶⁾.

2.11.1 Simultaneous acquisition of spatial harmonics

Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SAMSH), *sensitivity encoding* (SENSE) e *generalized autocalibrating partially parallel acquisitions* (GRAPPA) usam informação espacial de múltiplas bobinas receptoras com diferentes padrões de sensibilidade para reconstruir imagens de dados. Técnicas de IP como TSENSE ou TGRAPPA dispensam a necessidade de adquirir dados referentes a bobinas extras, pela combinação de diferentes *frames* temporais adquiridos com padrões de subamostragem deslocados⁽⁷³⁾. Essas novas técnicas têm melhorado a qualidade das imagens pulmonares e a avaliação tanto anatômica como funcional⁽⁵¹⁾.

2.11.2 Sensoriamento comprimido

Sensoriamento comprimido (SC) é outra estratégia para acelerar a aquisição de dados na RM. O conceito de SC foi primeiro proposto por Donoho, em 2006⁽⁷⁴⁾, e Candes et al.⁽⁷⁵⁾ e foi logo convertido para a RM por Lustig et al.⁽⁷⁶⁾ representando uma abordagem poderosa para aumentar a velocidade de imagens na RM. O método SC explora a relação temporal e espacial empregando esquemas de subamostragem irregulares para criar incoerentes artefatos, usando a reconstrução não linear para reforçar a esparsividade no domínio de

transformação adequado⁽⁷⁷⁾. A introdução de SC para aumento da velocidade de aquisição da imagem na RM tem aumentado o interesse entre os pesquisadores e clínicos e tem desencadeado um grande número de estudos para a aplicação, em diversas áreas clínicas, na última década⁽⁷⁸⁾.

2.11.3 Golden-Angle Radial Sparse Parallel

Esta técnica combina SC, IP e *Golden-Angle Radial Sampling* para desenvolver uma imagem rápida, flexível, volumétrica e com respiração livre⁽⁷⁹⁾. Com isso, consegue melhor performance que IP ou SC sozinhas e demonstra grande valor para estudos clínicos que necessitam de robustez para o movimento e, simultaneamente, alta resolução espacial e temporal⁽⁸⁰⁾. A robustez do movimento pode ser atribuída ao uso da amostra do espaço-K radial. A amostra radial é bem conhecida como sendo menos suscetível que a amostra cartesiana devido: a) baixa sensibilidade as mudanças de fase induzidas pelo movimento e b) média de sinal no centro do espaço-K. Na aquisição radial, o contraste da imagem corresponde à média sobre a janela de aquisição porque todas as linhas cobrem o centro do espaço-K. iGRASP provê uma simples e flexível maneira de realizar estudos de RM nos pacientes. Isso ajuda a melhorar a prática clínica permitindo a aquisição de dados sem a necessidade de sincronização com comandos de controle da respiração ou a seleção de uma resolução temporal rígida predefinida⁽⁷⁹⁾.

3 JUSTIFICATIVA

Fibrose cística (FC) é a doença genética mais comum na população caucasiana que causa redução na expectativa de vida⁽³⁾. O Brasil apresenta uma incidência relativamente alta de FC, que varia conforme as diferentes regiões. O Rio Grande do Sul apresenta uma das mais altas incidências brasileiras, em torno de 1:1600⁽⁸¹⁾. Como a expectativa de vida dos indivíduos afetados aumentou em consequência do melhor manejo da FC, esta doença não se limita mais a população pediátrica, afetando também uma quantidade significativa de adultos. A avaliação periódica por imagem dos pacientes com FC tem o potencial de orientar as estratégias terapêuticas e com isso melhorar o prognóstico da doença. A TC é considerada padrão áureo para a avaliação dos pacientes com FC, no entanto, expõe o paciente a uma quantidade grande de radiação, principalmente devido à necessidade de se realizar vários estudos de imagem ao longo da vida. Portanto, há a necessidade de uma ferramenta capaz de detectar e monitorar sinais precoces morfológicos e funcionais nos pacientes com fibrose cística.

A RM tem sido proposta como um método alternativo à TC para avaliação dos pacientes com FC por ser livre de radiação. No entanto, para realizar a RM convencional é necessária a obtenção de imagens com baixa velocidade, o que limita a resolução temporal, a resolução espacial e a abrangência volumétrica, favorecendo o surgimento de artefatos relacionados ao movimento. Estas limitações são particularmente prejudiciais à qualidade das imagens do pulmão, que são suscetíveis ao movimento. Além disso, o tempo total de exame é significativamente longo, entre 30 a 50 minutos e durante a aquisição das imagens são necessários intervalos de apneia. Na população pediátrica essas restrições são ainda mais notórias devido à dificuldade de execução da apneia. O desenvolvimento de novas técnicas de RM rápida de movimento robusto, com alta resolução espacial e temporal para a aquisição de imagem volumétrica dos

Justificativa

pulmões, é premente para uma melhor avaliação e aumento na taxa de exames dos pacientes com FC, principalmente, entre os mais jovens.

4 HIPÓTESE

A RM com a técnica de respiração livre e a combinação de SC, IP e amostragem *Golden-angle radial* apresenta boa concordância com a TC e a RM de técnica convencional.

5 OBJETIVOS

5.1 PRINCIPAL

- Avaliar a técnica que combina sensoriamento comprimido, imagens paralelas e amostragem *Golden-angle radial* na ressonância magnética de tórax em relação à RM convencional e TC de tórax dos pacientes com FC.

5.2 SECUNDÁRIO

- Correlacionar os resultados dos exames de imagens com os testes de função pulmonar.
-

6 MÉTODOS

Estudo transversal desenvolvido no Instituto do Cérebro da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os participantes maiores de idade. Para os pacientes menores de idade, o consentimento foi obtido de seus pais ou representantes legais. Para aqueles acima de sete anos, foi obtido também o Termo de Assentimento.

Foram admitidos para o estudo 29 pacientes de ambos os sexos, idade acima de três anos, que apresentavam diagnóstico de fibrose cística pelos critérios propostos da *Cystic Fibrosis Foundation*, publicados por Rosenstein e Cutting, em 1998⁽¹¹⁾, e revisados em 2008 (Quadro clínico compatível com a doença e duas dosagens de sódio e cloro no suor acima de 60 mmol e/ou presença de duas mutações para FC) e que eram acompanhados no ambulatório de pneumologia do Hospital São Lucas da PUCRS. Os pacientes admitidos no estudo foram selecionados, consecutivamente, durante a consulta de rotina no serviço e concordaram em participar do estudo.

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- Contraindicações para a ressonância, isto é, marca-passo cardíaco, claustrofobia, clips de metal;
 - Condição clínica instável ou necessidade de tratamento de emergência;
 - Gravidez.
-

6.1 PROTOCOLO DOS EXAMES DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX

Todos os exames de RM e TC de tórax foram realizados no Centro de Imagem Molecular do Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul. Os exames de RM e TC foram realizados no mesmo dia. Todos os exames foram realizados sem sedação e sem nenhum meio de contraste.

6.1.1 Exame de ressonância magnética

Os exames foram realizados com o equipamento de RM Excite Sigma da General Electric (Wisconsin, EUA) utilizando-se bobinas para o corpo de oito canais. Foram realizadas as seguintes sequências para o tórax:

Ressonância Magnética convencional

A imagem do pulmão foi executada utilizando uma sequência de pulsos 2D SSFP durante vários episódios de pausas respiratórias de dez segundos cada, com um campo de visão (FOV) = 350X350 mm², matriz imagem = 128X128 e espessura de corte = 4mm. Foram utilizadas uma combinação de duas bobinas de superfície cobrindo todo o tórax em conjunto com as bobinas de coluna ou duas bobinas de oito canais para as imagens morfológicas e funcionais. Para as imagens morfológicas foram usadas as sequências ponderadas T1 e T2. Foram realizadas a sequência T1 ponderada em apneia e a sequência T2 ponderada em *spin echo Half-Fourier* de um único turbo (HASTE) com pausa inspiratória ou com o navegador na respiração livre.

Ressonância Magnética de respiração livre

A imagem de pulmão foi executada utilizando uma sequência SSFP aceleradora 3D com amostragem cartesiana, durante uma única pausa respiratória de vinte segundos, com um FOV= 350 X 350 X160 mm³ e imagem

matriz = 192x192X64. A respiração livre foi executada utilizando uma sequência SSFP aceleradora 3D.

6.1.2 Tomografia de tórax

A CT de tórax foi realizada usando um aparelho da General Electric Lightspeed VCT 64 (Wisconsin, EUA). A dose utilizada foi conforme o protocolo e foram utilizados os seguintes parâmetros técnicos: cortes axiais e pausa inspiratória, tubo de voltagem de 100kV, dose modulada de tubo corrente 35-80 mAs, velocidade da mesa por rotação, 55.0 mm; espessura cortes de reconstrução 0,625 mm; e, espessura de corte de 5mm.

6.2 AVALIAÇÃO DAS IMAGENS

As imagens de RM e TC de tórax foram avaliadas por dois observadores independentes. Os dois são médicos radiologistas com mais de cinco anos de experiência em radiologia torácica.

Para a análise das imagens foi calculado o escore tomográfico de Helbich_Bhalla et al.⁽⁴⁵⁾. Sua pontuação é feita através da avaliação da severidade e extensão usando o sistema modificado proposto por Bhalla⁽⁴²⁾. Como no escore de Bhalla, a severidade e a extensão das bronquiectasias, espessamento da parede brônquica, *plugging* mucoso, saculações, bolhas, enfisema, e colapso ou consolidações foram avaliados. Bolhas e enfisema (paraseptal, paraacinar, centrilobular, ou todos três) foram definidos de acordo com os termos de TC publicados por Webb et al.⁽⁸²⁾. Esses critérios foram usados também para diferenciar bolhas de enfisema. A modificação do escore consiste na adição da perfusão em mosaico e anormalidades examinadas. Perfusão em mosaico foi definida como uma ou mais áreas de decréscimo de atenuação com uma relativa diminuição dos vasos pulmonares. Pontuando de 0-3 para sete categorias do escore e 0-2 para as outras três categorias, totalizando dez achados, com um máximo de 27 pontos. A presença de abscesso ou nódulo centrolobular foi identificada pela característica aparente de opacidades nodulares

agrupadas correspondendo a vias aéreas periféricas. A aparência desses nódulos na TC reflete *pluggings* de pequenas vias aéreas, entretanto, esses achados mais os achados de *plugging* mucoso foram pontuados da mesma maneira (Tabela 1)

Tabela 1 – Escore de Helbich--Bhalla

Categoria	0	1	2	3
Gravidade das BQT	Ausente	Leve (luz sutilmente maior que o vaso adjacente)	Moderada (luz 2 a 3 vezes maior que o vaso adjacente)	Grave (luz 3 vezes maior que o vaso adjacente)
Espessamento das paredes brônquicas	Ausente	Leve (espessamento da parede igual ao vaso)	Moderado (espessamento > que a parede do vaso e < que 2 vezes o vaso adjacente)	Grave (espessamento > que 2 vezes o vaso adjacente)
Extensão das BQT (nº de segmentos broncopulmonares)	Ausente	1 a 5	6 a 9	> 9
Extensão dos plugging mucoso (nº de segmentos broncopulmonares)	Ausente	1 a 5	6 a 9	> 9
Ramificações da árvore brônquica envolvida	Ausente	Até a quarta geração	Até a quinta geração	Até a sexta geração
Abcessos ou saculações (nº de segmentos broncopulmonares)	Ausente	1 a 5	6 a 9	> 9
Enfisema (nº de segmentos broncopulmonares)	Ausente	1 a 5	> 5	NA
Número de bolhas	Ausente	Unilateral (≤ 4)	Bilateral (≤ 4)	> 4
Colapso ou consolidação	Ausente	subsegmentar	Segmentar ou lobar	NA
Severidade da perfusão em mosaico	Ausente	1-5	> 5	NA

Fonte: Tabela elaborada a partir do artigo original de Helbich et al.⁽⁴⁵⁾.

BQT: bronquiectasias

6.3 ESPIROMETRIA

A Espirometria foi realizada em pacientes maiores de seis anos, seguindo as recomendações da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS)(34). A espirometria é realizada em todas as consultas, foi considerada a da data mais próxima a realização dos exames de RM e CT de tórax.

6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados em forma de frequências absolutas e percentuais, média \pm desvio-padrão ou média e valores mínimos e máximos. Foi realizada previamente a avaliação da normalidade da distribuição do banco de dados por meio do teste de Shapiro-Wilk.

A concordância de acordo com TC para avaliar a presença ou ausência de anormalidade estrutural do pulmão foi determinada nos níveis segmentais usando o teste de Kappa. O escore médio entre observadores foi usado para todas as análises. O coeficiente de correlação intraclassa (ICC) e o modelo gráfico Bland-Altman foram utilizados para avaliação da pontuação de concordâncias quanto à gravidade da doença e avaliar a reprodutibilidade. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para avaliação da associação linear entre o escore de Helbich-Bhalla e as variáveis de função pulmonar. Os valores Kappa ou ICC das concordâncias foram considerados da seguinte forma: nulo (= 0), muito fraco (<0,20), fraco (0,21-0,40), moderado (0,41-0,60), forte (0,61-0,80) ou muito forte (0,81 ou maior)⁽⁸³⁾.

Foi considerado significativo valores de $p < 0.05$. Todas as análises foram por intenção de tratar e foram realizadas no *software Statistical Package for the Social Sciences* (PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc).

7 CONCLUSÃO

Este estudo demonstrou que a nova técnica de RM com respiração livre e combinação de SC, IP e amostragem *golden-angle radial* mostra uma boa concordância com a TC na avaliação de alterações pulmonares na fibrose cística. A técnica de iGRASP pode ser utilizada na prática clínica para acompanhamento de doença pulmonar fibrocística e demonstra particular valor para os pacientes que não conseguem suspender a respiração durante o exame.

8 REFERÊNCIAS

1. Nussbaum, Robert L., McInnes RR. Thompson & thompson genética médica, 7a edição - Nussbaum - Google Livros. In 2008. p. 286–8. Available from:
https://books.google.com.br/books?id=vjOET7ul_R0C&pg=PT33&hl=pt-BR&source=gbs_selected_pages&cad=3#v=onepage&q&f=false
 2. Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science* [Internet]. 1992;256(5058):774–9. Available from:
<http://science.sciencemag.org/content/256/5058/774.abstract>
 3. Cohen-Cymbberknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2017 May 4];183(11):1463–71. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21330455>
 4. Neonatal T. Registro Brasileiro de Fibrose Cística. 2014.
 5. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2014 Annual Data Report. 2015;88.
 6. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006. p. 475–82.
 7. McCormick J, Mehta G, Olesen H V., Viviani L, Macek M, Mehta A. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. *Lancet*. 2010;375(9719):1007–13.
 8. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014.
 9. Welsh M, Ramsay B, Accurso F, Cutting G, Welsh, Michael J, Ramsey, Bonnie W, Accurso, Frank, Cutting GR. Cystic Fibrosis. In: *The Molecular and Metabolic Basis of Inherited Disease*. 2001. p. 5121–88.
 10. Kreindler JL. Cystic fibrosis: exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies. *Pharmacol Ther* [Internet]. NIH Public Access; 2010 Feb [cited 2017 Mar 13];125(2):219–29. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19903491>
 11. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr* [Internet]. 1998;132(4):589–95. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347698703440>
-

12. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* [Internet]. NIH Public Access; 2008 Aug [cited 2016 Sep 22];153(2):S4–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18639722>
 13. Nick JA, MD, A, B* Nichols DP, MD. Diagnosis of Adult Patients with Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med* - - -. 2015;
 14. Schmidt BZ, Haaf JB, Leal T, Noel S. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis: current perspectives. *Clin Pharmacol* [Internet]. Dove Press; 2016 [cited 2016 Nov 16];8:127–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27703398>
 15. Dinwiddie R. Pathogenesis of lung disease in cystic fibrosis. *Respiration* [Internet]. 2000;67(1):3–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10705255>
 16. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006. p. 475–82.
 17. Salman L. Microbiology of early CF lung disease Articles Microbiology of early CF lung disease. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2004.
 18. Loeve M, Krestin GP, Rosenfeld M, De Bruijne M, Stick SM, Tiddens HA. Chest computed tomography: A validated surrogate endpoint of cystic fibrosis lung disease? [Internet]. *European Respiratory Journal*. 2013. p. 844–57. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L369754166%5Cnhttp://erj.ersjournals.com/content/42/3/844.full.pdf+html%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1183/09031936.00051512%5Cnhttp://elvis.ubvu.vu.nl:9003/vulink?sid=EMBASE&issn=09031936&id=do>
 19. SHWACHMAN H, KULCZYCKI LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child* [Internet]. 1958 Jul [cited 2016 Sep 22];96(1):6–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13544726>
 20. Doershuk C, Matthews L, Tucker A, Nudleman H, Eddy G, Wise M, et al. A 5 year clinical evaluation of a therapeutic program for patients with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics*. 1964. p. 677–93.
 21. Cooperman EM. A simplified cystic fibrosis scoring system (a preliminary report). *CMAj*. 1971;105.
 22. Taussig L, Kattwinkel J, Friedewald WT, di Sant’Agnese PA. A new prognostic score and clinical evaluation system for cystic fibrosis. *JPediatr*. 1973;82:380–90.
 23. Kraemer R, Rudeberg A, Klay M, Rossi E. Relationship between clinical conditions, radiographic findings and pulmonary functions in patients with
-

- cystic fibrosis. *Helvetica paediatrica acta*. 1979. p. 417–28.
24. Lewiston N, Moss R, Hindi R, Rubinstein S, Sullivan M. Interobserver variance in clinical scoring for cystic fibrosis. *Chest*. 1987. p. 878–82.
 25. Brasfield D, Ph D, Tiller RE, Hicks G, Soong S. The Chest Roentgenogram in Cystic Fibrosis : A New Scoring System. *Pediatrics*. 1979;63(1):24.
 26. Kanga J, Kuhn R, Craigmyle L, Haverstock D, Church D. Cystic fibrosis clinical score: A new scoring system to evaluate acute pulmonary exacerbation. *Clin Ther*. 1999;21(8):1343–56.
 27. Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, Pepe M, Smith A, Montgomery AB, et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2001;139(3):359–65.
 28. Rabin HR, Butler SM, Wohl MEB, Geller DE, Colin AA, Schidlow D V., et al. Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(5):400–6.
 29. M. R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Crapo, P. Enright, C. P. M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D. C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O. F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi JW. Standardisation of spirometry | European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 2005;26:319–38.
 30. Mannino DM, Reichert MM, Davis KJ. Lung function decline and outcomes in an adult population. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2006;61(6):472–7. Available from: pm:16439715
 31. Heinzmann-Filho JP, Pinto LA, Marostica PJC, Donadio MVF. Variation in lung function is associated with worse clinical outcomes in cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2015;41(6):509–15.
 32. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of Mortality in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1992 Apr 30 [cited 2017 Feb 26];326(18):1187–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1285737>
 33. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, et al. Risk Factors For Rate of Decline in Forced Expiratory Volume in One Second in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 2007;151(2).
 34. Health A, Health A, Leuven KU. An Official European Respiratory Society / American Thoracic Society Technical Standard : Field Walking Tests in Chronic Respiratory Disease . *Eur Respir J*. 2014;44:1422–46.
 35. Li AM, Yin J, Au JT, So HK, Tsang T, Wong E, et al. Standard reference for the six-minute-walk test in healthy children aged 7 to 16 years. [Internet]. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007. p. 174–80.
-

- Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17463419>
36. Vult von Steyern K, Björkman-Burtscher IM, Geijer M. Radiography, tomosynthesis, CT and MRI in the evaluation of pulmonary cystic fibrosis: An untangling review of the multitude of scoring systems. *Insights into Imaging*. 2013. p. 787–98.
 37. Chrispin AR, Norman AP. The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. *Pediatric Radiology*. 1974. p. 101–5.
 38. Brasfield D, Ph D, Tiller RE, Hicks G, Soong S. The Chest Roentgenogram in Cystic Fibrosis : A New Scoring System. *Pediatrics*. 1979. p. 24.
 39. Weatherly MR, Palmer CG, Peters ME, Green CG, Fryback D, Langhough R, et al. Wisconsin cystic fibrosis chest radiograph scoring system. *Pediatrics* [Internet]. 1993;91(2):488–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8424032>
 40. Cleveland RH, Sawicki GS, Stamoulis C. Similar performance of Brasfield and Wisconsin scoring systems in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol*. 2015;45(11):1624–8.
 41. Nathanson I, Conboy K, Murphy S, Afshani E, Kuhn JP. Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 1991 [cited 2016 Sep 22];11(1):81–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1923671>
 42. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* [Internet]. 1991 Jun [cited 2017 Apr 16];179(3):783–8. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.179.3.2027992>
 43. Shah R, Sexauer W, Ostrum' BJ, Fiel S, Friedman AC. High-resolution CT in the acute exacerbation of cystic fibrosis: Evaluation of acute findings, reversibility of those findings, and clinical correlation. *American Journal of Roentgenology*. 1997. p. 375–80.
 44. Santamaria F, Grillo G, Guidi G, Rotondo A, Raia V, de Ritis G, et al. Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest Be obtained? *Pediatrics*. 1998. p. 908–13.
 45. Helbich TH, Heinz-Peer G, Wunderbaldinger P, Gotz M, Wojnarowski C, Herold CJ. Cystic Fibrosis: CT Assessment of Lung Involvement in Children and Adults. *Radiology*. 1999;213:537–44.
 46. Robinson T, Leung AN, Northway WH, Blankenberg FG, Bloch DA, Oehlert JW, et al. Spirometer-triggered high-resolution computed tomography and pulmonary function measurements during an acute exacerbation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* [Internet]. 2001;138(4):553–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&opt=AbstractPlus&list_uids=11295720
-

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11295720
47. Brody AS, Kosorok MR, Li Z, Broderick LS, Foster JL, Laxova A, et al. Reproducibility of a scoring system for computed tomography scanning in cystic fibrosis. *J Thorac Imaging* [Internet]. 2006;21(1):14–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16538150>
 48. Eichinger M, Optazaite D-E, Kopp-Schneider A, Hintze C, Biederer J, Niemann A, et al. Morphologic and functional scoring of cystic fibrosis lung disease using MRI. *Eur J Radiol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2016 Sep 20];81(6):1321–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21429685>
 49. Tiddens HAWM, de Jong PA. Update on the application of chest computed tomography scanning to cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12(6):433–9.
 50. Fiel S, Friedman A, Caroline D, Radecki P, Faerber E, Grumbach K. Magnetic resonance imaging in young adults with cystic fibrosis. *Chest* [Internet]. 1987;91(2):181–4. Available from: <http://www.chestjournal.org/cgi/doi/10.1378/chest.91.2.181>
 51. Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsching E, Sommerburg O, et al. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2014 Apr 15 [cited 2016 Sep 20];189(8):956–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24564281>
 52. Biederer JM. MRI of the lung (2_3). *Insights Imaging*. 2012;
 53. Tepper LA, Utens EMWJ, Caudri D, Bos AC, Gonzalez-Graniel K, Duivenvoorden HJ, et al. Impact of bronchiectasis and trapped air on quality of life and exacerbations in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*. 2013. p. 371–9.
 54. Quittner AL, Sawicki GS, McMullen A, Rasouliyan L, Pasta DJ, Yegin A, et al. Erratum to: Psychometric evaluation of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised in a national, US sample. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2012. p. 1279–90.
 55. Tepper LA, Ciet P, Caudri D, Quittner AL, Utens EMWJ, Tiddens HAWM. Validating chest MRI to detect and monitor cystic fibrosis lung disease in a pediatric cohort. *Pediatric Pulmonology*. 2016. p. 34–41.
 56. Puderbach M, Eichinger M, Haeselbarth J, Ley S, Kopp-Schneider A, Tuengerthal S, et al. Assessment of Morphological MRI for Pulmonary Changes in Cystic Fibrosis (CF) Patients. *Invest Radiol* [Internet]. 2007 Oct [cited 2017 Jan 8];42(10):715–24. Available from:
-

- <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004424-200710000-00008>
57. H.-U. Kauczor K-FK. MRI of the pulmonary parenchyma. *Eur J Radiol.* 1999;
 58. Bergin CJ, Noll DC, Pauly JM, Glover GH, Macovski A. MR Imaging of Lung parenchyma: A Solution to Susceptibility. *Radiology.* 1992;183:673–6.
 59. Biederer J. Magnetic resonance imaging: technical aspects and recent developments. [Internet]. *Medizinische Klinik (Munich, Germany)* : 1983). 2005. p. 62–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15654546>
 60. Lotz J, Kivelitz D, Fischbach R, Beer M, Miller S. Recommendations for utilizing computerized tomography and magnetic resonance tomography in heart diagnosis. Part 2 - Magnetic resonance tomography. *Fortschr Röntgenstr.* 2009. p. 800–14.
 61. Contrast-enhanced 3D MRI of lung perfusion in children with cystic fibrosis--initial results.
 62. Hopkins SR, Wielpütz MO, Kauczor H-U. Imaging lung perfusion. *J Appl Physiol* [Internet]. 2012;113(2):328–39. Available from: <http://jap.physiology.org/content/113/2/328>
 63. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. [Internet]. *The New England journal of medicine.* 2013. p. 1963–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23692169>
 64. Loeve M, van Hal PTW, Robinson P, de Jong PA, Lequin MH, Hop WC, et al. The spectrum of structural abnormalities on CT scans from patients with CF with severe advanced lung disease. [Internet]. *Thorax.* 2009. p. 876–82. Available from: <http://thorax.bmj.com/content/64/10/876.full>
 65. Sly PD, Brennan S, Gangell C, De Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2009. p. 146–52.
 66. Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, de Klerk NH, Robinson PJ, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax* [Internet]. 2012;67(6):509–16. Available from: <http://thorax.bmj.com/content/67/6/509.full>
 67. Magnetic Resonance Imaging Detects Changes in Structure and Perfusion, and Response to Therapy in Early Cystic Fibrosis Lung Disease (ATS Journals).
 68. Mall MA, Hartl D. CFTR: Cystic fibrosis and beyond. *European Respiratory Journal.* 2014. p. 1042–54.
-

69. Wielpütz MO, Mall MA. Imaging modalities in cystic fibrosis: emerging role of MRI. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2015 Nov [cited 2016 Sep 20];21(6):609–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26390331>
 70. Puderbach M1, Eichinger M, Gahr J, Ley S, Tuengerthal S, Schmähl A, Fink C, Plathow C, Wiebel M, Müller FM KH. Proton MRI appearance of cystic fibrosis: Comparison to CT. *Eur J Radiol*. 2007;17(3):716–24.
 71. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: The isis randomized controlled trial [Internet]. *Jama*. 2012. p. 2269–77. Available from: http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.5214%5Cnhttp://jama.jamanetwork.com/data/Journals/JAMA/23654/joc120020_2269_2277.pdf
 72. Hochegger B, de Souza VVS, Marchiori E, Irion KL, Souza AS, Elias Junior J, et al. Chest magnetic resonance imaging: a protocol suggestion. *Radiol Bras* [Internet]. Colegio Brasileiro De Radiologia; 2015 [cited 2017 Mar 21];48(6):373–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811555>
 73. Feng L, Grimm R, Block KT obias, Chandarana H, Kim S, Xu J, et al. Golden-angle radial sparse parallel MRI: combination of compressed sensing, parallel imaging, and golden-angle radial sampling for fast and flexible dynamic volumetric MRI. *Magn Reson Med*. 2014;72(3):707–17.
 74. Donoho DL. Compressed sensing. *IEEE Trans Inf Theory*. 2006;52(4):1289–306.
 75. Candès EJ, Romberg JK, Tao T. Stable signal recovery from incomplete and inaccurate measurements. *Commun Pure Appl Math*. 2006;59(8):1207–23.
 76. Lustig M, Donoho D, Pauly JM. Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn Reson Med*. 2007;58(6):1182–95.
 77. Feng L, Srichai MB, Lim RP, Harrison A, King W, Adluru G, et al. Highly accelerated real-time cardiac cine MRI using k-t SPARSE-SENSE. *Magn Reson Med* [Internet]. NIH Public Access; 2013 Jul [cited 2017 Jan 9];70(1):64–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22887290>
 78. Feng L, Benkert T, Block KT, Sodickson DK, Otazo R, Chandarana H. Compressed sensing for body MRI. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2016 Dec 16 [cited 2017 Feb 28]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27981664>
 79. Feng L, Grimm R, Block KT, Chandarana H, Kim S, Xu J, et al. Golden-angle radial sparse parallel MRI: Combination of compressed sensing, parallel imaging, and golden-angle radial sampling for fast and flexible dynamic volumetric MRI. *Magn Reson Med* [Internet]. 2014 Sep [cited 2017
-

- Mar 11];72(3):707–17. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142845>
80. Otazo R, Feng L, Chandarana H, Block T, Axel L, Sodickson DK. Combination of compressed sensing and parallel imaging for highly-accelerated dynamic MRI. In: 2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI) [Internet]. IEEE; 2012 [cited 2016 Dec 19]. p. 980–3. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6235721/>
81. Sih T, Godinho R, Franco LP, Piltcher O. Cystic Fibrosis: Brazilian ENT Experience. *Int J Otolaryngol* [Internet]. 2012;2012:204696. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3352582&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
82. Austin JH, M?ller NL, Friedman PJ, Hansell DM, Naidich DP, Remy-Jardin M, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* [Internet]. 1996 Aug [cited 2017 Jun 11];200(2):327–31. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.200.2.8685321>
83. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159–74.
-

APÊNDICE

APÊNDICE 1 - ARTIGO ORIGINAL**DESENVOLVIMENTO DE TÉCNICA DE RESSONÂNCIA NUCLEAR
MAGNÉTICA RÁPIDA E DE RESPIRAÇÃO LIVRE EM PACIENTES COM
FIBROSE CÍSTICA****RESUMO**

Introdução-objetivo: Fibrose cística é a doença genética mais comum na população caucasiana, causando redução na expectativa de vida. Nos últimos quarenta anos, com o avanço no tratamento e acompanhamento, a população de pacientes adultos tem aumentado significativamente. A tomografia computadorizada de tórax é considerada padrão áureo para detectar e monitorar bronquiectasias e alçaponamento de ar na fibrose cística, mas, expõe o paciente a uma quantidade de radiação relativamente alta, considerando a necessidade de repetidos estudos de imagens ao longo da vida. A ressonância magnética de tórax se tornou uma alternativa para monitorização desses pacientes por não apresentar radiação ionizante. Entretanto, a ressonância magnética convencional tem a desvantagem do tempo de aquisição das imagens e sensibilidade aos movimentos respiratórios. O objetivo deste estudo foi avaliar a técnica de sensoriamento comprimido, imagens paralelas e amostragem *Golden-angle radial* de ressonância magnética de tórax em pacientes com fibrose cística em relação à ressonância magnética convencional e a tomografia computadorizada de tórax.

Métodos: Foram realizados exames de tomografia computadorizada e ressonância magnética de tórax em 29 pacientes com fibrose cística que eram acompanhados no ambulatório de pneumologia pediátrica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Os exames, foram realizados utilizando amostragem de K-espaço cartesiano e após as técnicas de ressonância magnética com respiração livre utilizando a *Golden_Angle Radial Sparse Parallel*, que combina a técnica de sensoriamento comprimido, imagens paralelas e amostragem *Golden-angle radial*. As imagens de ressonância magnética e tomografia computadorizada de tórax foram avaliadas por dois observadores independentes utilizando o escore de Helbich-Bhalla. Foram utilizados o coeficiente de correlação intraclasse e a análise de Bland-Altman para avaliar a concordância e a reprodutibilidade no escore de severidade de Helbich-Bhalla.

Resultados: O coeficiente de correlação intraclasse e o modelo gráfico de Bland-Altman entre os escores de Helbich-Bhalla e os métodos avaliados de tomografia computadorizada, ressonância magnética e ressonância magnética de respiração livre, evidenciaram correlações muito fortes em todas as comparações dos escores totais ($ICC_{CT-RM} = 97\%$; $ICC_{CT-FB-RM} = 96\%$ e $ICC_{CT-FB-RM} = 99\%$). A associação do escore de Helbich-Bhalla tanto da tomografia computadorizada como das imagens de ressonância magnética, com os testes de função pulmonar, foi significativa, principalmente em relação à severidade das bronquiectasias e espessamento das paredes brônquicas.

Conclusão: Este estudo demonstrou que a nova técnica de ressonância magnética com respiração livre, usando a combinação de sensorimento comprimido, imagens paralelas e amostragem *golden-angle radial* apresenta uma boa concordância com a tomografia computadorizada, na avaliação de alterações pulmonares na fibrose cística. Esta nova técnica pode ser utilizada na prática clínica para acompanhamento de doença pulmonar fibrocística e demonstra particular valor para os pacientes que não conseguem suspender a respiração durante o exame.

Palavras-chave: Fibrose cística, ressonância magnética de tórax, tomografia computadorizada de tórax, imagem paralela, sensoriamento comprimido.

ABSTRACT

Intruduction-Objective: Cystic fibrosis is the most common genetic disease in the Caucasian population, causing a reduction in life expectancy. Over the past forty years, with advancement in treatment and follow-up, the adult patient population has increased significantly. Chest computed tomography is considered the gold standard for detecting and monitoring bronchiectasis and air trapping in cystic fibrosis, but it exposes the patient to a relatively high amount of radiation, considering the need for repeated imaging over a lifetime. Magnetic resonance imaging of the thorax has become an alternative for monitoring these patients because it does not present ionizing radiation. However, conventional magnetic resonance imaging has the disadvantage of image acquisition time and sensitivity to respiratory movements. The aim of this study was to evaluate the technique of compressed sensing, parallel imaging and Golden-angle radial MRI of the chest in patients with cystic fibrosis in relation to conventional magnetic resonance imaging and computed tomography of the chest.

Methods: Computed tomography and magnetic resonance imaging of the chest were performed in 29 patients with cystic fibrosis who were followed up at the pediatric pulmonology outpatient clinic of the São Lucas Hospital of the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul. The examinations were performed using Cartesian K-space sampling and free-breathing magnetic resonance imaging using Golden_Angle Radial Sparse Parallel, which combines the technique of compressed sensing, parallel imaging and Golden-angle radial sampling. Magnetic resonance imaging and computed tomography of the chest were evaluated by two independent observers using the --Bhalla score. The intraclass correlation coefficient and the Bland-Altman analysis were used to evaluate agreement and reproducibility in the Helbich-Bhalla severity score.

Results: The intraclass correlation coefficient and the Bland-Altman graphical model between the Helbich-Bhalla scores and the evaluated methods of computed tomography, magnetic resonance and free-breathing magnetic resonance showed very strong correlations in all comparisons of total scores (ICCCT-RM = 97%, ICCCT-FB-RM = 96% and ICCCT-FB-RM = 99%). The association of the Helbich-Bhalla score of both computed tomography and magnetic resonance imaging with pulmonary function tests was significant, mainly in relation to the severity of bronchiectasis and thickening of the bronchial walls.

Conclusion: This study demonstrated that the new free-breath magnetic resonance imaging technique, using the combination of compressed sensor, parallel imaging and golden-angle radial sampling, shows good agreement with computed tomography in assessing lung changes in cystic fibrosis. This new technique can be used in clinical practice for monitoring fibrocystic lung disease and demonstrates particular value for patients who can not hold their breath during the examination.

Key words: Cystic fibrosis, magnetic resonance imaging of the chest, computed tomography of the chest, parallel image, compressed sensing.

INTRODUÇÃO

Fibrose cística (FC) é a doença genética mais comum na população caucasiana que causa redução na expectativa de vida(1). Em 1966, a FC era a doença que afetava basicamente crianças, com somente 6% da população com idade superior a 18 anos e 0,1% com mais de quarenta anos. Entretanto, nos últimos quarenta anos, com o avanço no tratamento e acompanhamento, o número de pacientes adultos tem aumentado significativamente. Em 2014 a população adulta aumentou mais da metade de indivíduos com FC(2).

A tomografia computadorizada (TC) de tórax é considerada padrão áureo para detectar e monitorar bronquiectasias e alçaponamento de ar na FC(3,4). Entretanto, a TC expõe o paciente a uma quantidade de radiação relativamente alta e considerando a necessidade de repetidos estudos de imagens ao longo da vida, as doses de radiação alcançadas com a TC podem tornar-se problemáticas para os pacientes com FC, especialmente com o aumento da expectativa de vida destes(5).

A ressonância magnética (RM) de tórax se apresenta como modalidade de avaliação diagnóstica alternativa e apresenta como vantagem a ausência de radiação ionizante, e também, permite a avaliação funcional e uma melhor caracterização dos tecidos(6), podendo ser muito útil para o acompanhamento de pacientes que rotineiramente fazem exames de imagem, como os pacientes portadores de FC.

Wielputz et al.⁽⁷⁾ demonstraram que a RM detecta anormalidades na estrutura e perfusão pulmonar e resposta às terapias nas exacerbações pulmonares em cinquenta lactentes e pré-escolares com FC. A maioria das anormalidades foi observada nos pacientes em condições clínicas estáveis, mas, também demonstrou que a RM foi sensível para detectar mudanças associadas com exacerbações pulmonares em resposta à terapia com antibióticos⁽⁷⁾.

Este estudo, que mostra a associação entre RM e parâmetros clínicos relevantes, sugere que a RM tem um papel similar à TC na monitorização da progressão das bronquiectasias, mas, com a vantagem de não expor os pacientes à radiação ionizante.

Entretanto, a introdução da RM de pulmão na prática clínica tem sido relativamente baixa comparada a outras modalidades de imagens como a TC. Esta barreira deriva do tempo relativamente longo do exame (o que corresponde a um custo mais alto), limitação na resolução espaço temporal e abrangência volumétrica e sensibilidade ao movimento respiratório⁽⁸⁾. O movimento respiratório permanece o maior desafio na RM, principalmente nas imagens abdominais, cardíacas e pulmonares. Devido à limitada velocidade de codificação na RM convencional, as linhas do espaço K, adquiridas em diferentes estados respiratórios durante a respiração livre, resultam em imagens borradas e com artefatos^(9,10).

A simples estratégia de evitar os movimentos respiratórios durante a aquisição das imagens é, rotineiramente, usada na prática clínica. Entretanto, a capacidade de suspender a respiração depende do paciente e pode ser significativamente limitada em alguns, especialmente nos pacientes pediátricos.

Desde a introdução da RM, esforços têm sido feitos para aumentar a velocidade da aquisição da imagem e diminuir a sensibilidade aos movimentos respiratórios. A recente introdução das técnicas de imagem com respiração livre combinando sensoriamento comprimido (SC) e imagens paralelas(IP) com amostragem *Golden-angle radial* (iGRASP) podem melhorar muitas das limitações listadas acima^(11,12). Aquisição radial tem baixa sensibilidade ao movimento respiratório, comparado com o esquema de amostra Cartesiano convencional, devido ao efeito de média de movimento da amostra do espaço

K(13,14). Entretanto, o iGRASP permite a aquisição contínua de dados e a reconstrução retrospectiva com uma resolução temporal flexível, pelo agrupamento de um número específico de raios sucessivos juntos, para que possam ser geradas fases apropriadas com melhor definição(15).

Técnicas de RM rápida e de movimento robusto, com alta resolução espacial e temporal para a aquisição de imagem volumétrica dos pulmões é urgentemente necessária, proporcionando melhor avaliação e aumento nas taxas de exames de pacientes com fibrose cística, sem os riscos inerentes à radiação.

O objetivo deste estudo foi avaliar a técnica de RM de tórax que combina sensoriamento comprimido, imagens paralelas e amostragem *Golden-angle radial*, em pacientes com fibrose cística, em relação à RM convencional e à TC de tórax.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal, desenvolvido no Instituto do Cérebro da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido de todos os participantes maiores de idade. Para os pacientes menores de idade, o consentimento foi obtido de seus pais ou representantes legais. Para aqueles com idade acima de sete anos, foi obtido também o Termo de Assentimento.

Foram admitidos para o estudo 29 pacientes de ambos os sexos, idade acima de 3 anos, que apresentavam diagnóstico de fibrose cística pelos critérios propostos da *Cystic Fibrosis Foundation*, publicados por Rosenstein e Cutting, em 1998, e revisados em 2008 (Quadro clínico compatível com a doença e duas dosagens de sódio e cloro no suor acima de 60 mmol e/ou presença de duas mutações para FC), e que eram acompanhados no ambulatório de pneumologia do Hospital São Lucas da PUCRS. Os pacientes admitidos no estudo foram selecionados, consecutivamente, durante a consulta de rotina no serviço e concordaram em participar do estudo.

Os critérios de exclusão foram os seguintes:

- ✓ Contraindicações para a ressonância, isto é, marca-passo cardíaco, claustrofobia, clips de metal
- ✓ Condição clínica instável ou necessidade de tratamento de emergência
- ✓ Gravidez

Protocolo dos exames de ressonância magnética e tomografia computadorizada de tórax

Todos os exames de RM e TC de tórax foram realizados no mesmo dia, sem sedação e sem nenhum meio de contraste, no Centro de Imagem Molecular do Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul.

Exame de ressonância magnética

Os exames foram realizados com o equipamento de RM Excite Sigma da General Electric (Wisconsin, EUA) utilizando-se bobinas para o corpo de oito canais. Foram realizadas as seguintes sequências para o tórax:

Ressonância magnética convencional

A imagem do pulmão foi executada utilizando uma sequência de pulsos 2D SSFP, durante vários episódios de pausas respiratórias de 10 segundos cada, com um campo de visão (FOV) = 350X350 mm², matriz imagem = 128X128 e espessura de corte=4mm. Foi utilizada uma combinação de duas bobinas de superfície cobrindo todo o tórax em conjunto com as bobinas de coluna ou duas bobinas de oito canais para as imagens morfológicas e funcionais. Para as imagens morfológicas foram usadas as sequências ponderadas T1 e T2. Foram realizadas, a sequência T1 ponderada em apneia e a sequência T2 ponderada em *spin echo Half-Fourier* de um único turbo (HASTE) com pausa inspiratória ou com o navegador na respiração livre.

Ressonância magnética de respiração livre

A imagem de pulmão foi executada utilizando uma sequência SSFP aceleradora 3D com amostragem cartesiana, durante uma única pausa respiratória de 20 segundos, com um FOV= 350X350X160 mm³ e imagem matriz= 192x192X64. A respiração livre foi executada utilizando uma sequência SSFP aceleradora 3D.

Tomografia de tórax

A CT de tórax foi realizada usando um aparelho da General Electric Lights peed VCT 64 (Wisconsin, EUA). A dose utilizada foi conforme o protocolo e foram utilizados os seguintes parâmetros técnicos: cortes axiais e pausa inspiratória, tubo de voltagem de 100 kV, dose modulada de tubo corrente 35-80 mAs, velocidade da mesa por rotação, 55.0 mm; espessura de cortes de reconstrução 0,625 mm e espessura de corte de 5mm.

Avaliação das imagens

As imagens de RM e TC de tórax foram avaliadas por dois observadores independentes. Os dois são médicos radiologistas com mais de cinco anos de experiência em radiologia torácica. Para a análise das imagens foi calculado o escore tomográfico de Helbich et al.(16). Sua pontuação é feita através da avaliação da severidade e extensão usando o sistema modificado proposto por Bhalla(17). Como no escore de Bhalla, a severidade e a extensão das bronquiectasias, espessamento da parede brônquica, plugging mucoso, saculações, bolhas, enfisema, e colapso ou consolidações foram avaliados. Bolhas e enfisema (paraseptal, paraacinar, centrilobular, ou todos três) foram definidos de acordo com os termos de CT publicados por Webb et al.(18). Esses critérios foram usados, também, para diferenciar bulhas de enfisema. A modificação do escore consiste na adição da perfusão em mosaico e anormalidades examinadas. Perfusão em mosaico foi definida como uma ou mais áreas de decréscimo de atenuação com uma relativa diminuição dos vasos

pulmonares. Pontuando de 0-3 para sete categorias do escore e 0-2 para as outras três categorias, totalizando dez achados, com um máximo de 27 pontos. A presença de abscesso ou nódulos centrolobular foi identificada pela característica aparente de opacidades nodulares agrupadas, correspondendo a vias aéreas periféricas. A aparência desses nódulos na CT reflete pluggings de pequenas vias aéreas, entretanto, esses achados mais os achados de plugging mucoso foram pontuados da mesma maneira (Tabela 1).

Espirometria

A Espirometria foi realizada em pacientes maiores de seis anos, seguindo as recomendações da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS)(19). A espirometria é realizada em todas as consultas. Foi considerada a da data mais próxima à realização dos exames de RMI e CT de tórax.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados em forma de frequências absolutas e percentuais, média \pm desvio-padrão ou média e valores mínimos e máximos. Foi realizada, previamente, a avaliação da normalidade da distribuição do banco de dados por meio do teste de Shapiro-Wilk.

A concordância, de acordo com TC para avaliar a presença ou ausência de anormalidade estrutural do pulmão, foi determinada nos níveis segmentais usando o teste de Kappa. O escore médio entre observadores foi usado para todas as análises. O coeficiente de correlação intraclassa (ICC) e o modelo gráfico Bland-Altman foram utilizados para avaliação e pontuação de concordâncias quanto à gravidade da doença e avaliação da reprodutibilidade. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para avaliação da associação linear entre o escore de Helbich-Bhalla e as variáveis de função pulmonar. Os valores Kappa ou ICC das concordâncias foram considerados da seguinte forma: nulo (=

0), muito fraco (<0,20), fraco (0,21-0,40), moderado (0,41-0,60), forte (0,61-0,80) ou muito forte (0,81 ou maior)(20).

Foram considerados significativos os valores de $p < 0.05$. Todas as análises tiveram por intenção tratar e foram realizadas no *software Statistical Package for the Social Sciences (PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc)*.

RESULTADOS

Características dos pacientes

Os dados basais dos pacientes foram apresentados na Tabela 2. O resultado do escore total da escala de Helbich-Bhalla para a TC foi de 5 (mínimo de 1 e máximo de 17); escore da RM convencional foi de 4 (mínimo 0 e máximo 17); e, escore da RM de respiração livre foi de 5 (mínimo de 1 e máximo de 17).

Resultados da avaliação das imagens

O Kappa entre os dois observadores em todas as categorias dos escores avaliados foi superior a 0,81, valor considerado muito forte. Os coeficientes de correlação intraclassa entre TC e RM, TC e FB-RM e RM e FB-RM estão apresentados na Tabela 3. Os coeficientes de ICC e o modelo gráfico de Bland-Altman (Figura 1) entre os escores de Helbich-Bhalla e os métodos avaliados CT, RM e FB-RM evidenciaram, em todas as comparações dos escores totais, correlações muito fortes ($ICC_{CT-RM} = 97\%$; $ICC_{CT-FB-RM} = 96\%$ e $ICC_{CT-FB-RM} = 99\%$). Comparando com a TC, a RM de respiração livre mostrou uma boa concordância nas alterações morfológicas como as bronquiectasias. (Figura 2). Para a variável bronquiectasia a concordância foi melhor nos lobos superiores do que nos inferiores, conforme mostram as figuras 3 e 4.

A associação do escore de Helbich-Bhalla, tanto da TC como das imagens de RM, com os testes de função pulmonar foram significativas, principalmente, em

relação à severidade das bronquiectasias e ao espessamento das paredes brônquicas (Tabela 4)

DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que a RM de tórax com a técnica que combina sensoriamento comprimido, imagem paralela e amostragem *golden-angle radial* mostrou uma boa correlação com a TC de torax e a RM convencional na avaliação de alterações pulmonares de pacientes com FC. A revisão de literatura apontou que este estudo ainda não tinha sido relatado.

Usando o escore de Helbich-Bhalla obteve-se uma forte correlação entre os métodos, principalmente nas alterações brônquicas, como as bronquiectasias. O escore de gravidade de Helbich-Bhalla evidenciou doença pulmonar estável nos pacientes avaliados. Isso explica a ausência de enfisema e bolhas pulmonares na avaliação, tanto da RM como a TC. A concordância entre os escores pode ser bem evidenciada no gráfico de Bland-Altman. A diferença entre os dois escores vai estar entre o limite superior e o inferior de concordância com uma probabilidade de 95%. Para as três comparações a diferença média dos escores foi próximo a zero, mostrando que não houve viés sistemático em qualquer um dos métodos.

Renz et al(21) em uma comparação entre RM convencional e TC de tórax em pacientes com FC, também demonstrou uma concordância muito alta na avaliação das imagens com um coeficiente de 0,94. Em relação aos testes de função pulmonar, similarmente mostrou uma alta correlação.

A RM tanto convencional como de respiração livre demonstrou boa correlação com os testes de função pulmonar, como demonstrado também em um estudo de Tepper et al(22).

Conforme estudos prévios(7,23) a RM de tórax pode visualizar adequadamente mudanças morfológicas nos pulmões de pacientes com FC, quando comparada com modalidades bem estabelecidas como a TC. A RM pode ser um método apropriado para monitorização pulmonar de pacientes com FC

onde a exposição a radiação deve ser evitada, como as populações mais jovens. Um grande estudo retrospectivo mostrou que a exposição de crianças à radiação da TC foi associada com risco de leucemia e tumor cerebral(24). Estudo, com 11 milhões de pacientes australianos na idade de 0-19 anos, mostrou que o aumento da incidência de câncer depois da exposição à TC foi devido à radiação(25). Isso deve ser paralelo com o aumento da expectativa de vida dos pacientes com FC.

Conforme relataram Li Feng et al (26): a combinação sinérgica de SC, IP e *golden-angle radial sampling* (iGRASP) é bem adequada para obter alta resolução espacial, temporal e cobertura volumétrica ao mesmo tempo. iGRASP alcança uma performance melhor que IP ou SC sozinhas e demonstra alto valor para estudos clínicos que requerem robustez de movimento e alta resolução espacial e temporal ao mesmo tempo.

Uma limitação do presente estudo é que os avaliadores conheciam a doença dos pacientes. Em contraposição, os pacientes eram todos estáveis e com doença pulmonar mais leve e, conseqüentemente, as alterações morfológicas menos evidentes.

CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo demonstrou que a nova técnica de RM com respiração livre e combinação de SC, IP e *golden-angle radial* mostrou uma boa concordância com a TC na avaliação de alterações pulmonares na fibrose cística. iGRASP pode ser utilizada na prática clínica para acompanhamento de doença pulmonar fibrocística e demonstrou particular valor para os pacientes que não conseguem suspender a respiração durante o exame.

REFERÊNCIAS

1. Cohen-Cymerknoh M, Shoseyov D, Kerem E. Managing Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2017 May 4];183(11):1463–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21330455>
-

2. Cystic Fibrosis Trust. UK Cystic Fibrosis Registry Annual data report 2014. Registry. 2015;(July).
 3. Tiddens HAWM. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2006 Sep [cited 2017 Mar 8];7(3):202–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526054206000388>
 4. Tiddens HAWM, de Jong PA. Update on the application of chest computed tomography scanning to cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12(6):433–9.
 5. Donadieu J, Roudier C, Saguintaah M, Maccia C, Chiron R. Estimation of the radiation dose from thoracic CT scans in a cystic fibrosis population. *Chest* [Internet]. 2007 Oct [cited 2017 Mar 8];132(4):1233–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215367180>
 6. Puderbach M1, Eichinger M, Gahr J, Ley S, Tuengerthal S, Schmähl A, Fink C, Plathow C, Wiebel M, Müller FM KH. Proton MRI appearance of cystic fibrosis: Comparison to CT. *Eur J Radiol*. 2007;17(3):716–24.
 7. Wielpütz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsching E, Sommerburg O, et al. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2014 Apr 15 [cited 2016 Sep 20];189(8):956–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24564281>
 8. Feng L, Benkert T, Block KT, Sodickson DK, Otazo R, Chandarana H. Compressed sensing for body MRI. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2016 Dec 16 [cited 2017 Feb 28]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27981664>
 9. Axel L, Summers RM, Kressel HY, Charles C. Respiratory effects in two-dimensional Fourier transform MR imaging. *Radiology*. 1986;160(3):795–801.
 10. Schultz CL, Alfidi RJ, Nelson AD, Kopiwoda SY, Clampitt ME. The effect of motion on two-dimensional Fourier transformation magnetic resonance images. *Radiology*. 1984;152(1):117–21.
 11. Chandarana H, Feng L, Block TK, Rosenkrantz AB, Lim RP, Babb JS, et al. Free-breathing contrast-enhanced multiphase MRI of the liver using a combination of compressed sensing, parallel imaging, and golden-angle radial sampling. *Invest Radiol* [Internet]. 2013;48(1):10–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3833720&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 12. Feng L, Grimm R, Block KT, obias, Chandarana H, Kim S, Xu J, et al. Golden-angle radial sparse parallel MRI: combination of compressed sensing, parallel imaging, and golden-angle radial sampling for fast and
-

- flexible dynamic volumetric MRI. *Magn Reson Med*. 2014;72(3):707–17.
13. Chandarana H, Block TK, Rosenkrantz AB, Lim RP, Kim D, Mossa DJ, et al. Free-Breathing Radial 3D Fat-Suppressed T1-Weighted Gradient Echo Sequence: A Viable Alternative for Contrast-Enhanced Liver Imaging in Patients Unable to Suspend Respiration. *Invest Radiol*. 2011;46(10):648–53.
 14. Azevedo RM, De Campos ROP, Ramalho M, Herédia V, Dale BM, Semelka RC. Free-breathing 3D T1-weighted gradient-echo sequence with radial data sampling in abdominal MRI: Preliminary observations. *Am J Roentgenol*. 2011;197(3):650–7.
 15. Winkelmann S, Schaeffter T, Koehler T, Eggers H, Doessel O. An optimal radial profile order based on the golden ratio for time-resolved MRI. *IEEE Trans Med Imaging*. 2007;26(1):68–76.
 16. Helbich TH, Heinz-Peer G, Wunderbaldinger P, Gotz M, Wojnarowski C, Herold CJ. Cystic Fibrosis: CT Assessment of Lung Involvement in Children and Adults. *Radiology*. 1999;213:537–44.
 17. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* [Internet]. 1991 Jun [cited 2017 Apr 16];179(3):783–8. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.179.3.2027992>
 18. Austin JH, Müller NL, Friedman PJ, Hansell DM, Naidich DP, Remy-Jardin M, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* [Internet]. 1996 Aug [cited 2017 Jun 11];200(2):327–31. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.200.2.8685321>
 19. Health A, Health A, Leuven KU. An Official European Respiratory Society / American Thoracic Society Technical Standard : Field Walking Tests in Chronic Respiratory Disease . *Eur Respir J*. 2014;44:1422–46.
 20. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159–74.
 21. Renz DM, Scholz O, Böttcher J, Maurer MH, Denecke T, Schwarz C, et al. Comparison Between Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Lung in Patients With Cystic Fibrosis With Regard to Clinical, Laboratory, and Pulmonary Functional Parameters. *Invest Radiol* [Internet]. 2015;50(10):21–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26154442>
 22. Tepper LA, Ciet P, Caudri D, Quittner AL, Utens EMWJ, Tiddens HAWM. Validating chest MRI to detect and monitor cystic fibrosis lung disease in a pediatric cohort. *Pediatric Pulmonology*. 2016. p. 34–41.
 23. Puderbach M, Eichinger M, Haeselbarth J, Ley S, Kopp-Schneider A, Tuengerthal S, et al. Assessment of Morphological MRI for Pulmonary
-

- Changes in Cystic Fibrosis (CF) Patients. Invest Radiol [Internet]. 2007 Oct [cited 2017 Jan 8];42(10):715–24. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004424-200710000-00008>
24. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: A retrospective cohort study. Lancet. 2012;380(9840):499–505.
25. Mathews JD, Forsythe A V, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. Bmj [Internet]. 2013;346(May):f2360. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23694687%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3660619/pdf/bmj.f2360.pdf>
26. Feng L, Grimm R, Block KT, Chandarana H, Kim S, Xu J, et al. Golden-angle radial sparse parallel MRI: Combination of compressed sensing, parallel imaging, and golden-angle radial sampling for fast and flexible dynamic volumetric MRI. Magn Reson Med [Internet]. 2014 Sep [cited 2017 Mar 11];72(3):707–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142845>
-

FIGURAS E TABELAS

Tabela 1 - Escore de Helbich-Bhalla

Categoria	0	1	2	3
Gravidade das BQT	Ausente	Leve (luz sutilmente maior que o vaso adjacente)	Moderada (luz 2 a 3 vezes maior que o vaso adjacente)	Grave (luz 3 vezes maior que o vaso adjacente)
Espessamento das paredes brônquicas	Ausente	Leve (espessamento da parede igual ao vaso)	Moderado (espessamento > que a parede do vaso e < que 2 vezes o vaso adjacente)	Grave (espessamento > que 2 vezes o vaso adjacente)
Extensão das BQT (nº segmentos broncopulmonares)	Ausente	1 a 5	6 a 9	> 9
Extensão dos plugging mucoso (nº de segmentos broncopulmonares)	Ausente	1 a 5	6 a 9	> 9
Ramificações da árvore brônquica envolvida	Ausente	Até a quarta geração	Até a quinta geração	Até a sexta geração
Abcessos ou saculações (nº de segmentos broncopulmonares)	Ausente	1 a 5	6 a 9	> 9
Enfisema (nº de segmentos broncopulmonares)	Ausente	1 a 5	> 5	NA
Número de bolhas	Ausente	Unilateral (≤ 4)	Bilateral (≤ 4)	> 4
Colapso ou consolidação	Ausente	subsegmentar	Segmentar ou lobar	NA
Severidade da perfusão em mosaico	Ausente	1-5	> 5	NA

Fonte: Tabela elaborada a partir do artigo original de Helbich et al.⁽¹⁶⁾. Score de Bhalla modificado.

Tabela 2 - Características iniciais da amostra

Parâmetros	N=29
Sexo, masculino	19 (65,5)
Idade, anos	16±5,5
IMC, kg/m ²	20±1,3
Teste do suor	
Sódio, mEq/L	78±16
Cloro, mEq/L	76±13
Função pulmonar	
VEF1, %	96±29
CVF, %	106±260
VEF1/CVF	89±11
Escore de Helbich-Bhalla: TC	Média 5 [Min 1; Max 17]
Escore de Helbich-Bhalla: RM	Média 4 [Min 0; Max 17]
Escore de Helbich-Bhalla: FB-RM	Média 5 [Min 1; Max 17]
Nota: Dados apresentados como n (%), média±desvio-padrão ou média [IQR]. IMC, índice de massa corporal; VEF ₁ , volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada; VEF ₁ /CVF, relação VEF ₁ /CVF; TC, tomografia computadorizada; RM; ressonância magnética; FB-RM, ressonância magnética de respiração livre.	

Tabela 3 - Coeficientes de correlação intraclasse entre CT, RM e FB-RM para avaliar a gravidade da doença usando a escala de Helbich-Bhalla. (N=29)

Parâmetros	CT-RM	CT-FB-RM	RM-FB-RM
Gravidade das bronquiectasias	89%	93%	92%
Espessamento das paredes brônquicas	89%	92%	97%
Extensão das bronquiectasias	90%	90%	100%
Extensão das rolhas de muco	88%	88%	100%
Abcessos ou saculações	95%	95%	100%
Ramificações da árvore brônquica envolvida	93%	93%	100%
Número de bolhas	NA	NA	NA
Enfisema	NA	NA	NA
Severidade da perfusão em mosaico	72%	93%	74%
Colapso ou consolidação	85%	85%	100%
Total (escala Helbich-Bhalla)			
Concordância absoluta	97%	96%	99%

Nota: TC, tomografia computadorizada; RM; ressonância magnética; FB-RM, free breathing

 ressonância magnética.

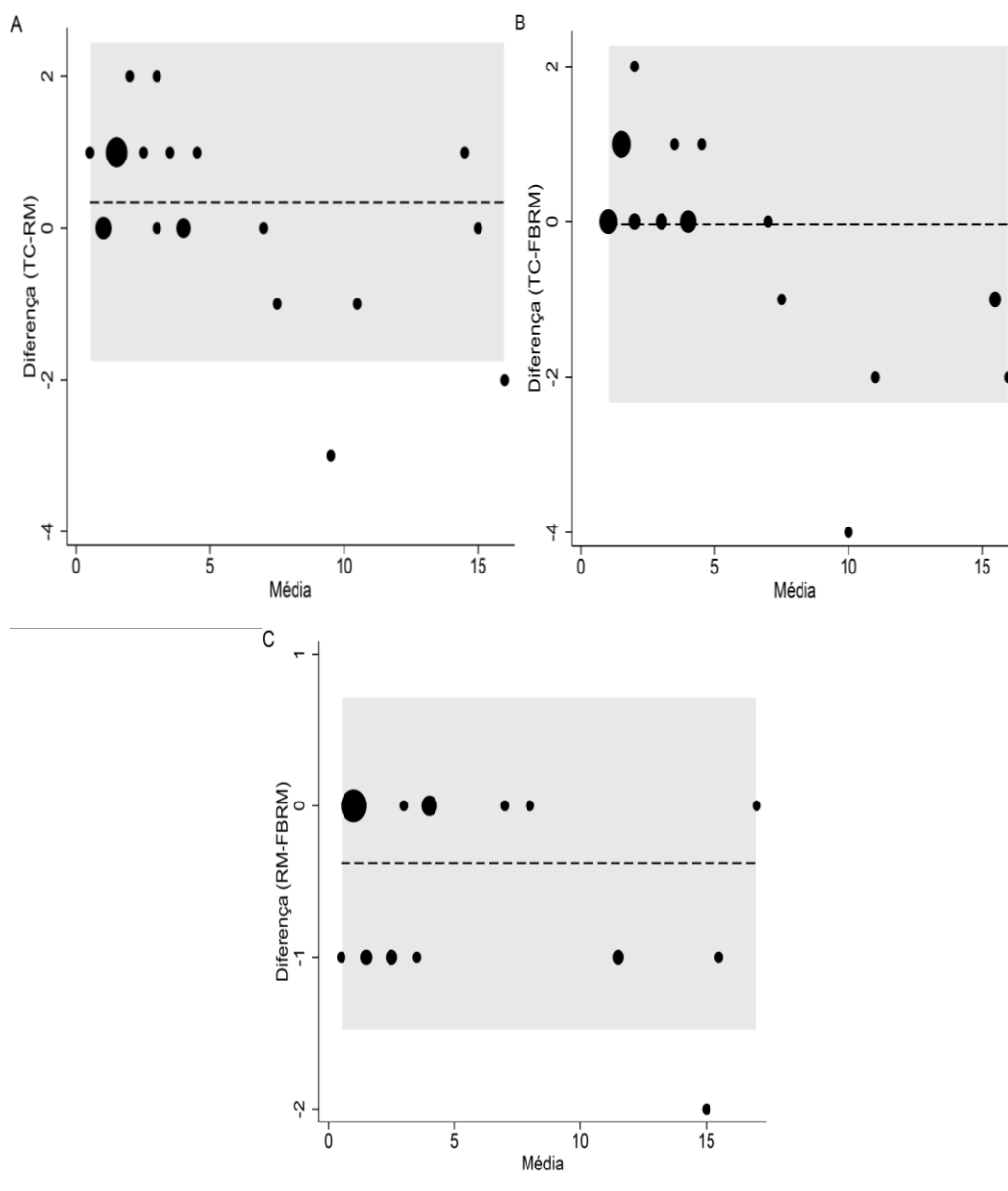
FIGURA 1


Figura 1. Modelo gráfico de Bland-Altman dos escores de Helbich-Bhalla obtidos usando TC (tomografia computadorizada), RM (ressonância magnética) e FBRM (*free breathing* ressonância magnética). As figuras da esquerda para a direita mostram a diferenças de acordo com a pontuação média de acordo com a análise de Bland-Altman. A linha central preta pontilhada à diferença de média e as margens da caixa cinza correspondem aos limites superior e inferior de 95% de concordância. A- Comparação entre TC - RM; B- Comparação entre TC- FBRM; C- Comparação entre TC- FBRM.

FIGURA 2



Figura 2A – Tomografia computadorizada com janela pulmonar em reconstrução axila demonstra bronquiectasias e broncomucoceles em ambos os lobos inferiores.

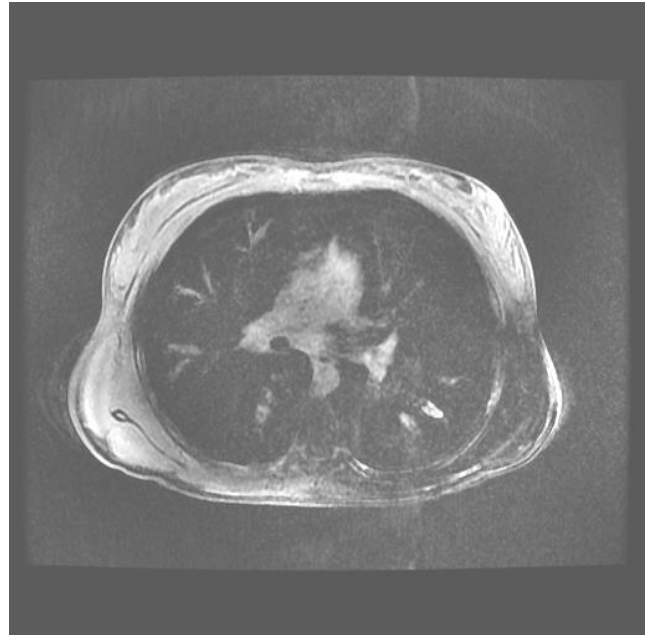


Figura 2B – Ressonância magnética ponderada em T1 com respiração livre e reconstrução radial do espaço K demonstra bronquiectasias e broncomucoceles em ambos os lobos inferiores.

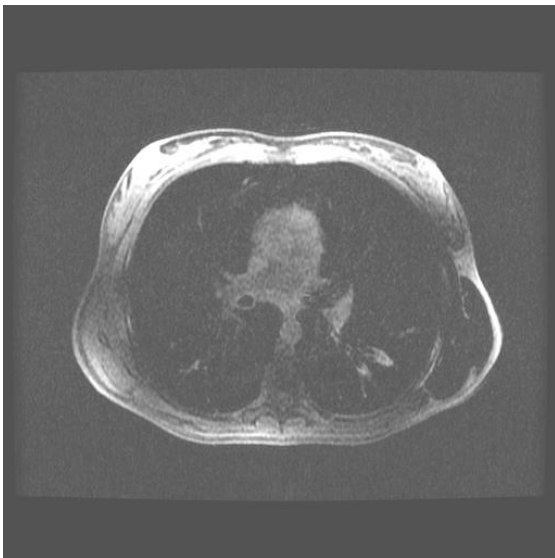


Figura 2C – Ressonância Magnética ponderada em T1 com apneia demonstra bronquiectasias e broncomucoceles em lobo inferior direito. Este achado demonstra um falso negativo desta técnica.

FIGURA 3



Figura 3A – Tomografia Computadorizada com janela pulmonar em reconstrução axila demonstra bronquiectasias e broncomucocele em ambos os lobos superiores.

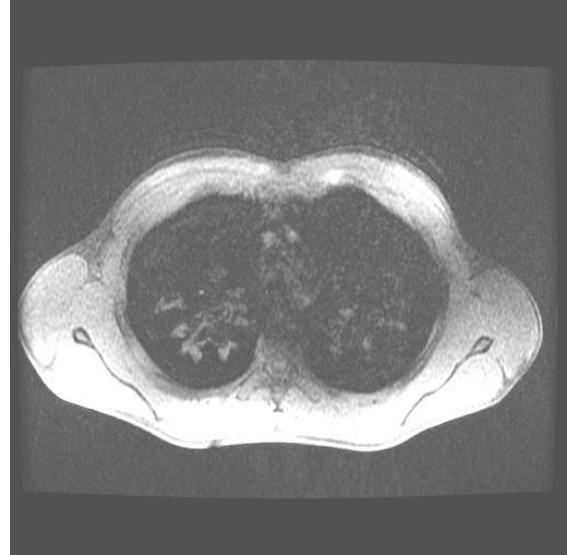


Figura 3B – Ressonância Magnética ponderada em T1 com respiração livre e reconstrução radial do espaço K demonstra bronquiectasias e broncomucocele em ambos os lobos superiores

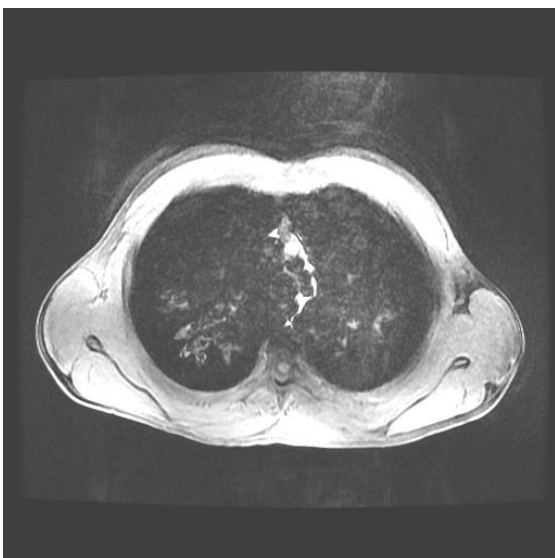


Figura 3C – Ressonância Magnética ponderada em T1 com apneia demonstra bronquiectasias e broncomucocele em ambos os lobos superiores

bronquiectasias e broncomucoceles em ambos os lobos superiores.

FIGURA 4

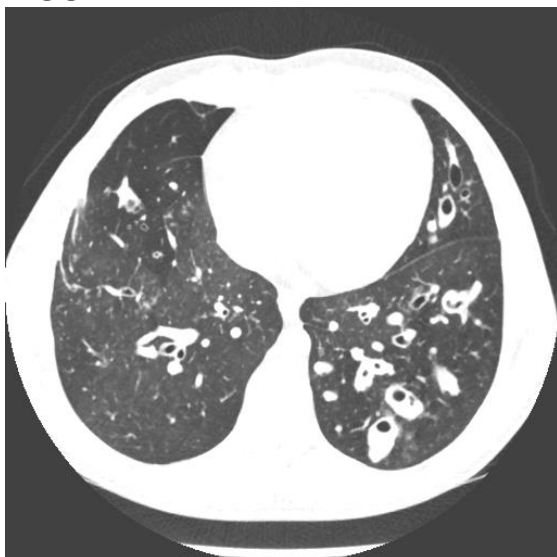


Figura 4A – Tomografia Computadorizada com janela pulmonar em reconstrução axila demonstra bronquiectasias e broncomucoceles em lobo inferior esquerdo e pequenas bronquiolectasias e aprisionamento de ar no segmento basal anterior do lobo inferior direito.

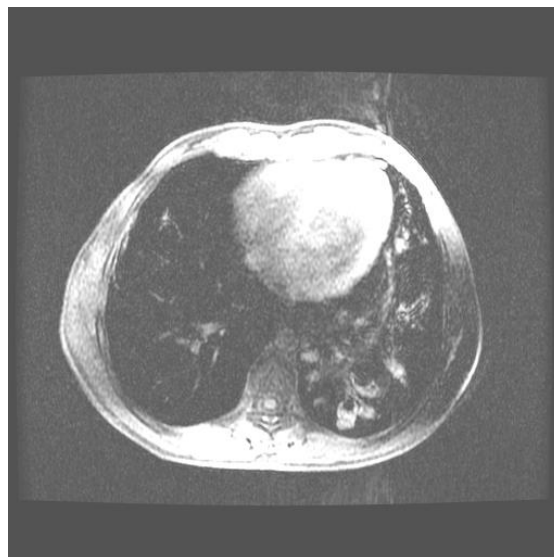


Figura 4B – Ressonância Magnética ponderada em T1 com respiração livre e reconstrução radial do espaço K demonstra bronquiectasias e broncomucoceles em lobo inferior esquerdo e não evidenciando as pequenas bronquiolectasias e aprisionamento de ar no segmento basal anterior do lobo inferior direito.

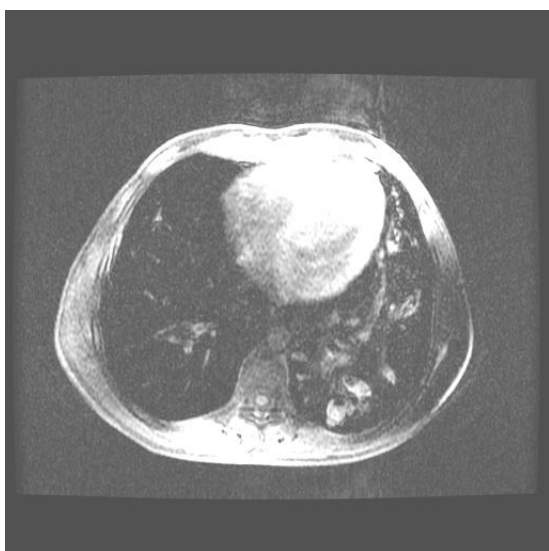


Figura 4C – Ressonância Magnética ponderada em T1 com apneia demonstra bronquiectasias e broncomucoceles e não evidenciando as pequenas bronquiolectasias e aprisionamento de ar no segmento basal anterior do lobo inferior direito.

aprisionamento de ar no segmento basal anterior do lobo inferior direito. Este achado demonstra um falso negativo desta técnica.

Tabela 4 - Correlação entre função pulmonar e achados avaliados pelo score Helbich-Bhalla entre TC, RM e FBRM. (N=29)

Escore de Helbich-Bhalla	VEF ₁ , %	CVF, %	VEF ₁ /CVF
Total TC	-0,409 ^a	-0,367 ^a	-0,226 ^a
Gravidade das bronquiectasias	-0,487 ^a	-0,379 ^a	-0,377 ^a
Espessamento das paredes brônquicas	-0,600 ^a	-0,580 ^a	-0,246 ^a
Extensão das bronquiectasias	-0,510 ^a	-0,461 ^a	-0,253 ^a
Extensão das rolhas de muco		-0,285 ^a	-0,101 ^a
Abcessos ou saculações	-0,396 ^a	-0,336 ^a	-0,481 ^a
Ramificações da árvore brônquica envolvida	-0,419 ^a	-0,397 ^a	-0,292 ^a
Número de bolhas	NA	NA	NA
Enfisema	-0,106 ^a	-0,073 ^a	-0,049 ^a
Severidade da perfusão em mosaico	-0,312 ^a	-0,258 ^a	-0,334 ^a
Colapso ou consolidação	-0,332 ^a	-0,308 ^a	-0,413 ^a
Total RM	-0,478 ^a	-0,383 ^a	-0,346 ^a
Gravidade das bronquiectasias	-0,387 ^a	-0,292 ^a	-0,302 ^a
Espessamento das paredes brônquicas	-0,629 ^a	-0,603 ^a	-0,285 ^a
Extensão das bronquiectasias	-0,480 ^a	-0,386 ^a	-0,329 ^a
Extensão das rolhas de muco	-0,330 ^a	-0,237 ^a	-0,311 ^a
Abcessos ou saculações	-0,528 ^a	-0,474 ^a	-0,528 ^a
Ramificações da árvore brônquica envolvida	-0,466 ^a	-0,443 ^a	-0,340 ^a
Número de bolhas	NA	NA	NA
Enfisema	NA	NA	NA
Severidade da perfusão em mosaico	-0,411 ^a	-0,366 ^a	-0,306 ^a
Colapso ou consolidação	-0,321 ^a	-0,319 ^a	-0,272 ^a
Total FBRM	-0,402 ^a	-0,324 ^a	-0,313 ^a
Gravidade das bronquiectasias	-0,489 ^a	-0,394 ^a	-0,347 ^a
Espessamento das paredes brônquicas	-0,578 ^a	-0,549 ^a	-0,279 ^a
Extensão das bronquiectasias	-0,480 ^a	-0,386 ^a	-0,329 ^a
Extensão das rolhas de muco	-0,330 ^a	-0,237 ^a	-0,311 ^a
Abcessos ou saculações	-0,528 ^a	-0,474 ^a	-0,528 ^a
Ramificações da árvore brônquica envolvida	-0,466 ^a	-0,443 ^a	-0,340 ^a
Número de bolhas	NA	NA	NA

Nota: VEF₁, volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada; VEF₁/CVF, relação VEF₁/CVF; TC, tomografia computadorizada; RM; ressonância magnética; FBRM, *free breathing* ressonância magnética; NA, não aplicável.

^aCorrelação de Spearman (valor de $p < 0,05$).

ANEXO

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: Desenvolvimento de técnica de Ressonância Magnética ultrarrápida e com respiração livre em pacientes com Fibrose Cística

Pesquisador: Matteo Baldisserotto

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 55963316.0.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA EDUCACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.711.686

Apresentação do Projeto:

É de grande necessidade o desenvolvimento e a validação de técnicas de ressonânciamagnética rápidas e robustas, com alta resolução espacial e temporal, de modo a possibilitar uma melhor avaliação por imagem dos pacientes com fibrose cística, sem os riscos inerentes à radiação e com aumento da taxa de transferência de dados do paciente para aperfeiçoar utilização do scanner de ressonância magnética (RM). Este projeto terá o diferencial de contar com uma equipe multidisciplinar, composta de engenheiros, físicos e radiologistas, entre outros, para combinar os últimos avanços tecnológicos e a prática clínica, com o objetivo final de contribuir para a pesquisa em saúde no Brasil. Nós iremos avaliar uma nova técnica que permite realizar a RM com respiração livre, resolução espacial e temporal, bem como abrangência volumétrica, até então não disponível. O método proposto será comparado com a RM convencional, tomografia computadorizada (TC) do tórax e ultrassonografia (US) abdominal, usando comparações qualitativas e quantitativas de precisão do diagnóstico. Também iremos testar a hipótese de que o método proposto pode reduzir internações hospitalares.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O grupo do Dr. Otazo na Universidade de New York (NYU) desenvolveu combinações de

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@puocrs.br

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



Continuação do Parecer: 1.711.686

sensoriamento comprimido e imagens paralelas para coração e abdômen utilizando scanners Siemens MR. Neste projeto, vamos desenvolver ainda mais essas técnicas usando o equipamento de RM da General Electric (GE) do Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul (INCER) em diferentes órgãos. Num primeiro momento, serão desenvolvidas técnicas de RM para exames com pausa respiratória, utilizando amostragem de k-espaco cartesiano, e após serão desenvolvidas as técnicas de RM com respiração livre utilizando a amostragem golden-angle radial.

Objetivo Secundário:

1. Desenvolver combinações produtivas de sensoriamento comprimido e imagens paralelas para um exame de RM rápido e de movimento robusto dos pulmões e do fígado, utilizando combinações de sensoriamento comprimido e imagens paralelas.
2. Selecionar as transformadas de esparsificação adaptados à anatomia dos pulmões e do fígado.
3. Desenvolver sequências de RM altamente aceleradas de respiração livre.
4. Implementar algoritmos de reconstrução de imagens paralelas computadorizadas para tempos de reconstrução clinicamente viáveis.
5. Avaliar a precisão e eficiência da técnica proposta de RM em pacientes com FC em relação à RM convencional, tomografia de tórax e ultrassonografia abdominal.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O exame de ressonância magnética não utiliza radiação, será realizado sem sedação e sem uso de contraste, assim não traz risco para o paciente.

Benefícios:

O paciente que participar desde estudo poderá contribuir para uma mudança nos exames solicitados de rotina, se comprovada nossa hipótese, a ressonância magnética ultrarrápida poderá substituir a tomografia e a ultrassonografia, a avaliação de torax e abdome poderá ocorrer no mesmo momento, sem uso de radiação.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem comentários adicionais.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos estão de acordo.

Recomendações:

Senhor pesquisador, nos Termos de consentimento e assentimento, por favor alterar o parágrafo do documento que se refere aos contatos dos pesquisadores e do CEP, para por exemplo o

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@puhrs.br

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



Continuação do Parecer: 1.711.686

seguinte:

"Durante todo o período da pesquisa você tem o direito de esclarecer qualquer dúvida ou pedir qualquer outro esclarecimento, bastando para isso entrar em contato, com (nome(s) do pesquisador(es) responsável) no telefone (celular do pesquisador responsável) a qualquer hora. Caso você tenha qualquer dúvida quanto aos seus direitos como participante de pesquisa, entre em contato com Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (CEP-PUCRS) em (51) 33203345, Av. Ipiranga, 6681/prédio 50 sala 703, CEP: 90619-900, Bairro Partenon, Porto Alegre – RS, e-mail: cep@pucls.br, de segunda a sexta-feira das 8h às 12h e das 13h30 às 17h. O Comitê de Ética é um órgão independente constituído de profissionais das diferentes áreas do conhecimento e membros da comunidade. Sua responsabilidade é garantir a proteção dos direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes por meio da revisão e da aprovação do estudo, entre outras ações".

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_707369.pdf	22/08/2016 16:02:10		Aceito
Outros	Cartarespostacep1908.pdf	22/08/2016 16:01:52	Matteo Baldisserotto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALAlterado1908.pdf	22/08/2016 16:01:24	Matteo Baldisserotto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLemaiores18anosalterado1908.pdf	22/08/2016 16:01:12	Matteo Baldisserotto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLAlterado1908.pdf	22/08/2016 16:00:56	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

Anexo 1 - Aprovação do CEP

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



Continuação do Parecer: 1.711.686

Ausência	TCLAlterado1908.pdf	22/08/2016 16:00:56	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	termodeaceitepve1907.pdf	21/07/2016 12:08:40	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	cartaprofRStein1907.pdf	21/07/2016 12:08:02	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	Cartaresposta2107.pdf	21/07/2016 12:07:40	Matteo Baldisserotto	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetoalterado.pdf	21/07/2016 12:03:58	Matteo Baldisserotto	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	07/05/2016 18:33:24	Marilisa Baldissera	Aceito
Outros	ProtocoloCPC1.pdf	29/04/2016 15:34:11	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	cartachefeservico1.pdf	29/04/2016 15:33:38	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	PVEPesquisador_Visitante_Especial.pdf	29/04/2016 15:31:56	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	Documento_Unificado_do_Projeto_de_P esquisa_PVE.pdf	29/04/2016 15:30:28	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	Carta_de_Aprovacao_da_Comissao_Cie ntifica_PVE.pdf	29/04/2016 15:27:15	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	Linkscurriculos.pdf	29/04/2016 14:16:24	Matteo Baldisserotto	Aceito
Outros	apresentacaoprojeto1.pdf	29/04/2016 14:15:50	Matteo Baldisserotto	Aceito
Orçamento	orcamentopve1.pdf	29/04/2016 14:12:47	Matteo Baldisserotto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 04 de Setembro 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