

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

WAGNER DINIZ DE PAULA

**AVALIAÇÃO DO PAPEL DA IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA
IDENTIFICAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS NÃO-INVASIVOS EM
DOENÇAS INTERSTICIAIS PULMONARES**

BRASÍLIA

2020

WAGNER DINIZ DE PAULA

**AVALIAÇÃO DO PAPEL DA IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA
IDENTIFICAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS NÃO-INVASIVOS EM
DOENÇAS INTERSTICIAIS PULMONARES**

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. César Augusto Melo e Silva
Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Palmeira Rodrigues

BRASÍLIA

2020

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

dD278a de Paula, Wagner Diniz
Avaliação do papel da imagem por ressonância magnética na
investigação de marcadores prognósticos não-invasivos em
doenças intersticiais pulmonares / Wagner Diniz de Paula;
orientador César Augusto Melo e Silva; co-orientador
Marcelo Palmeira Rodrigues. -- Brasília, 2020.
80 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências Médicas) --
Universidade de Brasília, 2020.

1. doença intersticial pulmonar. 2. imagem por ressonância
magnética. 3. doenças reumáticas autoimunes. 4. fibrose
pulmonar idiopática. 5. músculo esquelético. I. Melo e
Silva, César Augusto, orient. II. Palmeira Rodrigues,
Marcelo, co-orient. III. Título.

TERMO DE APROVAÇÃO

WAGNER DINIZ DE PAULA

AVALIAÇÃO DO PAPEL DA IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA IDENTIFICAÇÃO DE MARCADORES PROGNÓSTICOS NÃO-INVASIVOS EM DOENÇAS INTERSTICIAIS PULMONARES

Tese aprovada como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências Médicas no Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. César Augusto Melo e Silva
Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília

Prof.^a Dr.^a Licia Maria Henrique da Mota
Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília

Prof. Dr. Marcel Koenigkam Santos
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Carlos Eduardo Ventura Gaio dos Santos
Deakin University School of Medicine

Brasília, 04 de dezembro de 2020.

Dedico este trabalho:

À minha amada Mayra, que, com muito afeto e sempre ao meu lado, apoiou-me incondicionalmente e incentivou-me nos momentos árdusos.

À Sofia e ao Eric, meus queridos filhos, que com paciência e resiliência suportaram minhas ausências durante este percurso.

AGRADECIMENTOS

À minha esposa, Mayra, pela parceria em todos os momentos e decisões essenciais.

Aos meus filhos, Sofia e Eric, por tornarem meus dias mais suaves e alegres.

Aos meus pais, Vital e Ana, por instilarem em mim os valores mais fundamentais.

Ao Prof. Dr. Luiz Fernando Junqueira Jr., que guiou com maestria meus primeiros passos na ciência, sempre um modelo arquetípico de rigor científico, ética e erudição.

Ao meu orientador, Prof. Dr. César Augusto Melo e Silva, pela oportunidade e confiança e pelo amparo ao longo do caminho.

Às médicas pneumologistas Nathali Mireise Costa Ferreira e Viviane Vieira Passini, pela preciosa cooperação com a coleta e organização dos dados clínicos.

Ao médico radiologista Vitor Xavier de Oliveira Neto, pela participação na leitura das imagens para a análise de concordância interobservador.

À técnica de enfermagem Maria Aida Queiroz dos Santos Fernandes, em nome da equipe de enfermagem da Unidade de Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário de Brasília, pela acolhida espontânea durante muitos sábados.

Aos participantes do estudo, pela disposição voluntária em ceder um pouco de si para contribuir com a construção deste conhecimento.

E a todos os demais que, direta ou indiretamente, em qualquer grau, ajudaram a tornar possível a concretização deste projeto.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao Prof. Dr. Marcelo Palmeira Rodrigues, pelo constante incentivo, por assumir o leme quando se fez necessário, pelas profícuas e desafiadoras discussões nos mais diversos domínios e pela amizade forjada no decurso de muitos anos de colaboração.

RESUMO

de Paula, WD. **Avaliação do papel da imagem por ressonância magnética na identificação de marcadores prognósticos não-invasivos em doenças intersticiais pulmonares.** 2020. 80 p. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, 2020.

Introdução: técnicas de imagem por ressonância magnética (IRM) podem ser usadas na investigação de aspectos variados das pneumopatias intersticiais, incluindo desde o comprometimento pulmonar propriamente dito até a disfunção muscular periférica que pode acompanhar pneumopatias crônicas. Relativamente às alterações pulmonares, opacidades em vidro fosco são um achado comum, porém inespecífico, cujo substrato patológico frequentemente inclui inflamação ou fibrose, processos com implicações prognósticas e terapêuticas díspares. Distinguir estes dois processos não-invasivamente pode ser útil no manejo clínico dos pacientes. No âmbito das anormalidades musculares, um aspecto relevante é a falta de resposta expressiva ou duradoura à reabilitação física em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI).

Objetivos: investigar achados de IRM potencialmente preditivos de resposta terapêutica em pneumopatias intersticiais manifestas com vidro fosco dominante; analisar características de IRM da musculatura quadricipital em pacientes com FPI.

Métodos: quinze participantes referidos para tratamento com corticosteroide e/ou imunossupressor, com vidro fosco dominante, submetidos a IRM pulmonar. Correspondência SSFSE/PROPELLER T2 (*match/mismatch*), intensidade de sinal relativa em T2 e realce relativo das lesões pulmonares foram comparados com a resposta terapêutica, definida como ganho >10% na CVF em 10 semanas (desfecho simples). Treze pacientes com FPI, submetidos a testes de função pulmonar, teste de caminhada de 6 minutos, mensuração da força quadricipital e IRM da coxa em repouso (relaxações T2 e T2*, áreas de seção transversa e a fração de gordura), em comparação com indivíduos saudáveis sedentários. **Resultados:** quanto ao desfecho simples, T2 *match/mismatch* discriminou respondedores de não-respondedores em 12/15 (80%) participantes para os leitores 1 e 2 ($P = 0,026$) e em 13/15 (87%) para o leitor 3 ($P = 0,011$), com concordância de 87% entre os leitores 1 e 2 ($\kappa = 0,732$) e de 93% entre os leitores 1/2 e 3 ($\kappa = 0,865$). O T2* do músculo reto femoral foi mais curto no grupo de FPI ($P = 0,027$), sem diferença intergrupar em T2 ($P = 0,055$), fração de gordura ($P = 0,901$) ou áreas de seção transversa ($P_{\text{quadríceps}} = 0,790$; $P_{\text{reto femoral}} = 0,816$).

Conclusões: T2 *match/mismatch* foi preditivo do *status* de resposta terapêutica em pacientes com opacidades em vidro fosco dominantes. Nossos resultados iniciais sugerem que, ao lado de atrofia por desuso, outros fatores, como hipóxia (mas não inflamação), possam contribuir para a disfunção muscular na FPI, dado que pode impactar as estratégias de reabilitação para FPI e merece investigação adicional.

Palavras-chave: doença intersticial pulmonar, imagem por ressonância magnética, opacidade em vidro fosco, doenças reumáticas autoimunes, desfecho de tratamento, fibrose pulmonar idiopática, músculo esquelético.

ABSTRACT

de Paula, WD. **Role of MR imaging in the identification of noninvasive prognostic markers in interstitial lung diseases.** 2020. 80 p. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, 2020.

Background: MR imaging techniques may be employed to investigate a myriad of interstitial lung disease (ILD)-related features, ranging from pulmonary abnormalities proper to skeletal muscle dysfunction that may accompany chronic lung diseases. Regarding pulmonary imaging changes, ground glass opacities (GGO) are a frequent albeit nonspecific finding, whose underlying pathology often includes inflammation or fibrosis, elements with disparate prognostic and treatment outcomes. Noninvasive distinction between these elements may be invaluable for patient management. Concerning skeletal muscle abnormalities, a relevant aspect is that idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients, unlike individuals with other lung diseases, show only modest or short-lived improvement in response to pulmonary rehabilitation.

Objectives: to assess the ability of lung MRI to predict treatment response in GGO-dominant ILD; to investigate quadriceps muscle MRI features in patients with IPF.

Methods: fifteen participants with GGO-dominant ILD, referred to a new treatment regimen with a systemic glucocorticoid and/or an immunosuppressant, underwent 1.5 T lung MRI. SSFSE/PROPELLER T2 match/mismatch sign, relative signal intensity on T2-weighted images (SI_{T2}) and relative enhancement of lung lesions were compared to functional response, defined as a $> 10\%$ increase in FVC in 10 weeks (single-variable endpoint). Thirteen IPF patients underwent pulmonary function tests, 6-minute walk test, quadriceps femoris muscle strength measurement and thigh MRI (muscle cross-sectional areas, T2 and T2* relaxometry, and fat fraction), in comparison to healthy sedentary volunteers. **Results:** SSFSE/PROPELLER T2 match/mismatch was able to discriminate responders from nonresponders for the single-variable endpoint in 12/15 (80%) participants ($P = 0.026$) for readers 1 and 2, and in 13/15 (87%) participants ($P = 0.011$) for reader 3, interrater agreement of 87% between readers 1 and 2 ($\kappa = 0.732$) and 93% between readers 1/2 and 3 ($\kappa = 0.865$). Rectus femoris muscle T2* measurements were shorter in IPF patients ($P = 0.027$). No significant intergroup difference was found regarding rectus femoris fat fraction ($P = 0.901$) or T2 ($P = 0.055$), or muscle cross-sectional areas ($P_{\text{quadriceps}} = 0.790$, $P_{\text{rectus femoris}} = 0.816$).

Conclusions: SSFSE/PROPELLER T2 match/mismatch was predictive of treatment response status in this group of ILD patients. Our initial findings suggest that, besides disuse atrophy, other factors such as hypoxia (but not inflammation) may play a role in the peripheral muscle dysfunction observed in IPF patients. This might impact rehabilitation strategies for IPF patients and warrants further investigation.

Keywords: interstitial lung disease, magnetic resonance imaging, ground glass opacities, connective tissue disease, treatment outcome, idiopathic pulmonary fibrosis, skeletal muscle.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1.	Imagem SSFSE T2 no plano transversal.	34
FIGURA 2.	Exemplo de quantificação da extensão espacial relativa das opacidades em vidro fosco.	35
FIGURA 3.	Curvas de realce dinâmico.	36
FIGURA 4.	Exemplos de SSFSE/PROPELLER T2 <i>match/mismatch</i> .	38
FIGURA 5.	Imagem IDEAL (sinal seletivo da água), ilustrando o posicionamento das regiões de interesse.	42
FIGURA 6.	Exemplos de mapas de T2*.	52

LISTA DE TABELAS

TABELA 1.	Características demográficas e parâmetros funcionais iniciais.	45
TABELA 2.	Medidas individuais de capacidade vital forçada.	46
TABELA 3.	Capacidade vital forçada, antes e após dez semanas de tratamento.	47
TABELA 4.	Achados à TCAR e resultados de IRM.	48
TABELA 5.	Características demográficas e parâmetros funcionais nos grupos de FPI e controles.	50
TABELA 6.	Resultados de IRM nos grupos de FPI e controles.	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASC	área de superfície corporal
AST	área de seção transversa
CIVM	contração isométrica voluntária máxima
CVF	capacidade vital forçada, valor absoluto em litros
CVF%	capacidade vital forçada, valor em percentual do previsto
DC	desfecho composto
DS	desfecho simples
FPI	fibrose pulmonar idiopática
GRE	<i>gradient recalled echo</i>
IDEAL	<i>iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation</i>
IRM	imagem por ressonância magnética
LAVA	<i>liver acquisition with volume acceleration</i>
m	declive ou coeficiente angular de uma reta ou curva
mMRC	modified Medical Research Council, escala de dispneia
PI-DRA	pneumopatia intersticial associada a doença reumática autoimune
PI-NAR	pneumopatia intersticial não associada a doença reumática
PROPELLER	<i>periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction</i>
ROI	<i>region of interest</i>
RR	realce relativo
RT	resposta terapêutica
SI	<i>signal intensity</i>
S _p O ₂	saturação periférica da hemoglobina
SSFSE	<i>single shot fast spin echo</i>
STIR	<i>short tau inversion recovery</i>
TC6	teste de caminhada de seis minutos

TCAR	tomografia computadorizada de alta resolução
T_{LCO}	fator de transferência do monóxido de carbono
VEF_1	volume expiratório forçado no primeiro segundo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	23
2. OBJETIVOS	27
2.1. Objetivo geral	27
2.2. Objetivos específicos	27
3. MÉTODOS	28
3.1. Aspectos metodológicos gerais	28
3.1.1. Aspectos éticos	28
3.1.2. Aspectos operacionais	28
3.1.2.1. Caracterização clínica e funcional comum	29
3.1.2.2. Aquisição e análise dos exames de IRM	30
3.2. Braço do estudo de IRM pulmonar	31
3.2.1. Delineamento do estudo	31
3.2.2. Participantes	31
3.2.3. Protocolo experimental geral	32
3.2.4. Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax	32
3.2.5. Tratamento e desfechos clínicos	32
3.2.6. Imagem por ressonância magnética pulmonar	33
3.2.7. Análise dos exames de IRM pulmonar	34
3.2.7.1. Variáveis de IRM	35
3.3. Braço do estudo de IRM muscular	39
3.3.1. Delineamento do estudo	39
3.3.2. Participantes	39
3.3.3. Protocolo experimental geral	40
3.3.4. Caracterização funcional específica	40
3.3.5. Imagem por ressonância magnética da musculatura crural	41
3.3.6. Análise dos exames de IRM da musculatura crural	41
3.4. Análise estatística	43
4. RESULTADOS	44
4.1. Braço do estudo de IRM pulmonar	44
4.1.1. Características demográficas e parâmetros funcionais iniciais	44
4.1.2. TCAR do tórax e IRM pulmonar	47
4.2. Braço do estudo de IRM muscular	50
4.2.1. Características demográficas e parâmetros funcionais	50
4.2.2. IRM crural	51

5. DISCUSSÃO	53
5.1. IRM pulmonar	53
5.1.1. Achados principais e cotejo com a literatura especializada	53
5.1.2. Limitações do estudo	55
5.2. IRM muscular	56
5.2.1. Considerações sobre os resultados	56
5.2.2. Limitações do estudo	57
6. CONCLUSÕES	58
REFERÊNCIAS	59
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	71
APÊNDICE B – PARÂMETROS DE AQUISIÇÃO DE IRM	73
APÊNDICE C – ARTIGOS CIENTÍFICOS PROCEDENTES DO PROJETO	75
ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP/FM/UNB	77

1. INTRODUÇÃO

As doenças intersticiais pulmonares constituem um grupo heterogêneo e numeroso de afecções pulmonares, de natureza variada (incluindo idiopáticas, associadas a doenças autoimunes sistêmicas, reação pulmonar a drogas e hipersensibilidade a partículas inaladas), com amplo espectro de manifestações clínicas, radiológicas e patológicas, e que apresentam evolução temporal e desfecho clínico distintos.¹⁻⁸ Nestas entidades clinicopatológicas diversas, um importante indicador prognóstico comum é a presença, o grau e a extensão de fibrose intersticial, alteração irreversível com os tratamentos farmacológicos ora disponíveis.⁹

Métodos de diagnóstico por imagem podem fornecer dados clinicamente relevantes no contexto de doença intersticial pulmonar, incluindo sinais de fibrose.¹⁰ A tomografia computadorizada de alta resolução do tórax (TCAR), em especial, é muito útil na identificação e na graduação do comprometimento pulmonar em indivíduos com pneumopatias intersticiais,^{11,12} bem como no acompanhamento longitudinal destes pacientes.¹³ As manifestações tomográficas de doenças intersticiais pulmonares são variadas, algumas correspondendo a fibrose e destruição parenquimáticas irreparáveis, como faveolamento e bronquiectasias de tração, outras representando alterações potencialmente reversíveis. Opacidade pulmonar com atenuação em vidro fosco é um achado frequente, inespecífico, que pode corresponder a alterações patológicas variadas, incluindo processo inflamatório ativo ou fibrose.^{14,15} Anormalidades reticulares também são observadas com frequência em pneumopatias intersticiais à TCAR e, do mesmo modo que as opacidades em vidro fosco, podem representar fenômeno reversível ou fibrose intersticial.^{13,16,17}

Tendo em vista a gravidade de efeitos adversos potencialmente relacionados a medicações anti-inflamatórias e imunossupressoras, é fundamental identificar os pacientes que podem daqueles que não irão se beneficiar de tais regimes terapêuticos.^{9,18} Assim, dadas (1) a inespecificidade de algumas das manifestações

tomográficas mais comuns das pneumopatias intersticiais e (2) as distintas implicações terapêuticas e prognósticas dos seus potenciais correlatos patológicos, a obtenção de tecido pulmonar por meio de procedimento invasivo pode ser necessária para se lograr informações diagnósticas e, em última análise, prognósticas, a fim de se definir o manejo mais adequado em situações particulares. Entretanto, cumpre ressaltar que os procedimentos invasivos não são isentos de riscos, sobretudo em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI), nos quais uma biopsia pulmonar cirúrgica pode precipitar uma exacerbação aguda da doença, com frequência fatal. Ademais, uma parcela significativa dos doentes padece de comorbidades graves ou não apresenta capacidade funcional suficiente para resistir a uma intervenção operatória.^{19,20}

Neste contexto, a identificação de marcadores prognósticos não-invasivos poderia ter um impacto significativo no cuidado dos pacientes padecentes de doenças intersticiais pulmonares. Parâmetros funcionais²¹ e tomográficos^{8,22-25} vêm sendo estudados como marcadores prognósticos em pneumopatias intersticiais, mas são escassos os estudos sobre o papel da imagem por ressonância magnética (IRM) neste cenário.²⁶⁻²⁹

A IRM é capaz de fornecer informações qualitativas e quantitativas acerca do comprometimento do parênquima pulmonar,³⁰⁻³⁴ incluindo: características morfológicas, como o tipo, a distribuição espacial e a extensão das anormalidades;^{35,36} propriedades histológicas, no que concerne à composição celular e tecidual;³⁷ e comportamento de parâmetros fisiológicos, como, por exemplo, o padrão de perfusão do órgão.³⁸⁻⁴⁰ Adicionalmente, a IRM possibilita o estudo de outros elementos envolvidos na fisiologia respiratória e que também podem estar alterados na presença de doença pulmonar e ter implicações relevantes, como a mecânica ventilatória,⁴¹ a vasculatura pulmonar⁴² e a função ventricular direita.⁴³ Assim, é extremamente oportuno investigar a relação entre achados de IRM e a resposta clínico-funcional à intervenção farmacológica em pneumopatias intersticiais.

Pacientes com doenças pulmonares crônicas apresentam também perda de força muscular,^{44,45} e a reabilitação pulmonar pode levar a melhora em índices de qualidade de vida, tolerância ao exercício e prognóstico. No entanto, a resposta ao treinamento físico é variável em pacientes com pneumopatia intersticial (sobretudo naqueles com diagnóstico de FPI, em que o grau da doença parece influenciar negativamente na resposta),⁴⁶ e inferior à observada em indivíduos com outros tipos de comprometimento pulmonar crônico, como doença pulmonar obstrutiva crônica.⁴⁷ Não são completamente claros os mecanismos responsáveis pela diferença de resposta à reabilitação pulmonar entre estes dois grupos de doenças pulmonares, mas já foi observado que a força muscular dos membros inferiores, preferencialmente reduzida nos portadores de FPI,⁴⁸ constitui fator preditivo de tolerância ao exercício,⁴⁹ por sua vez um importante indicador da capacidade funcional no contexto de pneumopatia.^{50,51}

Neste âmbito, a IRM pode fornecer, de maneira não-invasiva, informações sobre a estrutura e a composição musculares, potencialmente úteis não apenas na identificação dos indivíduos que poderão responder ou não ao treinamento físico, como também na própria caracterização do comprometimento muscular associado às doenças intersticiais pulmonares. A IRM pode detectar alterações patológicas musculares em nível tecidual, por meio da exploração de diferentes propriedades magnéticas de substâncias presentes no músculo estriado esquelético.⁵²

A relaxação T2, ou transversal, encontra-se prolongada em miopatias inflamatórias idiopáticas, nas quais tem sido defendida como medida da atividade de doença.⁵³ Em sequências de pulso baseadas em eco de gradiente (GRE, do inglês *Gradient Recalled Echo*), ocorre vultoso efeito de desfasamento em decorrência de inhomogeneidade local do campo magnético, acelerando a relaxação transversal, então denominada T2* (T2-estrela). Sequências ponderadas em T2* podem ser empregadas para revelar a presença, em lesões ou tecidos, de substâncias paramagnéticas como desoxi-hemoglobina, meta-hemoglobina ou hemossiderina.⁵⁴

IRM ponderada em difusão (DWI, do inglês *Diffusion-Weighted Imaging*) é sensível ao movimento molecular da água nos tecidos corporais⁵² e pode refletir alterações arquiteturais microscópicas no músculo doente.⁵⁵ Distintas técnicas de IRM permitem, ainda, mensuração do volume,^{56,57} do conteúdo de gordura^{57,58} e da oxigenação^{59,60} musculares, podendo fornecer intuições valiosas quanto à disfunção muscular observada em pacientes com FPI.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a utilidade de variáveis e aspectos de imagem por RM na investigação clínica e caracterização de pacientes com pneumopatias intersticiais.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Investigar, em exames de IRM pulmonar obtidos com técnicas convencionais, de uso clínico rotineiro e amplamente difundidas, variáveis e aspectos de imagem capazes de prever resposta terapêutica em pneumopatias intersticiais manifestas à TCAR com o padrão dominante de opacidades em vidro fosco.
- 2) Investigar diferenças, entre pacientes com FPI e indivíduos sedentários saudáveis, quanto a aspectos morfológicos e propriedades quantitativas de ressonância magnética nuclear da musculatura quadricipital.

3. MÉTODOS

3.1. ASPECTOS METODOLÓGICOS GERAIS

3.1.1. Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa obedeceu às disposições éticas estabelecidas universalmente para a pesquisa com seres humanos, na forma da Declaração de Helsinque (versão de outubro de 2013, aprovada na 64ª Assembleia Geral da Associação Médica Mundial, em Fortaleza, Brasil)⁶¹ e da Resolução 466/MS/CNS, de 12 de dezembro de 2012.

Seguindo estas normas, todos os indivíduos selecionados foram previamente esclarecidos e orientados quanto aos objetivos e à justificativa do experimento, aos tipos de exames conduzidos, seus riscos e desconfortos potenciais, bem como os benefícios esperados. Tiveram, antes e durante o curso da pesquisa, garantia de explicações sobre o método empregado e de liberdade para se recusar a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado. Foi obtido consentimento livre e esclarecido de cada voluntário, registrado em termo próprio (apêndice A).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, conforme parecer consubstanciado n.º 701.077, de 27/06/2014 (anexo A).

3.1.2. Aspectos operacionais

O estudo foi conduzido na Unidade do Sistema Respiratório e na Unidade de Diagnóstico por Imagem do Hospital Universitário de Brasília.

Foram suprimidos do recrutamento indivíduos com contraindicações ao exame de imagem por ressonância magnética, incluindo (mas não se limitando a) os portadores de certos dispositivos eletrônicos implantados, tais como marca-passos cardíacos não-condicionais, neuroestimuladores e implantes cocleares; os portadores de material possivelmente ferromagnético sujeito a deslocamento potencialmente danoso quando inserido em campo magnético de alta intensidade, como fragmento metálico intraocular ou clipe hemostático intracraniano de composição ignorada; e os padecentes de claustrofobia.

3.1.2.1. Caracterização clínica e funcional comum

A caracterização clínica e funcional dos participantes foi baseada em dados de anamnese, catamnese, exame físico e exames complementares. Como parte da avaliação clínica usual dos pacientes com doença intersticial, o grau de incapacidade ou limitação de atividades decorrente de dispneia foi classificado pela escala unidimensional mMRC (*modified Medical Research Council*).⁶² Os exames para avaliação funcional comuns a ambos os braços do estudo são descritos a seguir.

3.1.2.1.1. Oximetria periférica não-invasiva

A oximetria periférica não-invasiva foi feita com oxímetro de pulso modelo **Nonin 3100 WristOx** (*Nonin Medical*, EUA), conectado à extremidade do segundo dedo da mão dominante.

3.1.2.1.2. Espirometria e fator de transferência do monóxido de carbono

A espirometria e a medida da T_{LCO} foram obtidas com o sistema **Vmax Encore** (*CareFusion*, EUA), segundo padronizações internacionais.^{63,64} Foram empregados valores de referência espirométricos para a população brasileira.⁶⁵

3.1.2.1.3. Teste de caminhada de seis minutos

O TC6 foi realizado segundo diretrizes então vigentes.⁶⁶ Os participantes foram instruídos a andar no passo mais rápido possível, num corredor plano de 30 m de comprimento. Cada participante realizou dois testes, o primeiro com o propósito de adaptar o participante ao procedimento e eliminar o efeito do aprendizado, e o segundo para aferir os valores utilizados no estudo. O TC6 é sintoma-limitado, sendo permitido pausar na presença de qualquer sinal ou sintoma de desconforto, com retomada caso haja remissão. A distância percorrida é mensurada em metros, e a sensação de dispneia é avaliada, no início e ao final, por meio da escala de percepção de esforço de Borg. Oximetria periférica não-invasiva sem fio foi utilizada na aferição da S_pO_2 e da frequência cardíaca durante o teste, com o oxímetro **Nonin Avant 4000** (Nonin Medical, EUA).

3.1.2.2. Aquisição e análise dos exames de IRM

Os dados de imagem por RM foram obtidos em sistema de alto campo (densidade de fluxo magnético de 1,5 T), com gradiente de $33 \text{ mT}\cdot\text{m}^{-1}$, taxa de variação de $120 \text{ T}\cdot\text{m}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ e 16 canais receptores independentes e simultâneos, modelo **Signa LX HDxt** (GE Healthcare, EUA), com software operacional **HD23.0 v02 1406a**. Foi utilizada bobina de superfície com elementos em fase e oito canais de recepção. Valores típicos para os parâmetros de aquisição são listados no apêndice B.

A análise visual e o pós-processamento das imagens foram realizados pelo pesquisador em estação de trabalho **Advantage Window Workstation versão 4.6** (GE Healthcare, EUA) ou por meio do software **OsiriX MD versão 11.0** (Pixmeo, Suíça). Os softwares utilizados são homologados para diagnóstico médico.

3.2. BRAÇO DO ESTUDO DE IRM PULMONAR

3.2.1. Delineamento do estudo

Estudo primário, observacional, analítico, longitudinal, prospectivo, para avaliação de teste diagnóstico na identificação de marcadores prognósticos.

3.2.2. Participantes

Na fase de recrutamento, de setembro de 2015 a dezembro de 2018, foram selecionados 18 pacientes consecutivos segundo os seguintes critérios de inclusão:

- i) idade igual ou superior a 18 anos;
- ii) diagnóstico clínico de doença pulmonar intersticial;
- iii) padrão tomográfico dominante de opacidades em vidro fosco, comprometendo mais de 5% do parênquima pulmonar;⁶⁷
- iv) ausência de faveolamento tomográfico;
- v) indicação clínica para novo regime terapêutico com corticosteroide sistêmico e/ou imunossupressor;

e de exclusão específicos:

- i) outras afecções parenquimáticas ou vasculares pulmonares síncronas;
- ii) deformidades ou outras limitações à aquisição de IRM;
- iii) contraindicação a meio de contraste à base de gadolínio.⁶⁸

Na fase de aquisição dos dados, um critério de exclusão adicional foi a interrupção prematura do tratamento farmacológico proposto.

Dois participantes foram excluídos por abandono precoce do tratamento e um, pelo diagnóstico de neoplasia hematológica com comprometimento pulmonar, resultando em amostra final de 15 participantes.

3.2.3. Protocolo experimental geral

Cada participante foi estudado conforme o protocolo geral que se segue:

- 1) esclarecimento quanto à natureza do projeto e ao significado dos resultados dos exames no contexto da sua avaliação clínica;
- 2) avaliação clínica e funcional;
- 3) realização de IRM contrastada do tórax;
- 4) instituição da terapia farmacológica proposta;
- 5) avaliação da resposta funcional após 10 semanas de tratamento.

3.2.4. Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax

Os exames de TCAR, obtidos rotineiramente para caracterização do comprometimento pulmonar, foram interpretados de acordo com critérios padronizados,¹⁰ e a extensão do comprometimento pulmonar foi quantificada por sistema de escore visual,^{12,69} de maneira dicotômica (maior que 5% ou não), tão somente como critério de inclusão no estudo, conforme indicado no item 3.2.2 supra.

3.2.5. Tratamento e desfechos clínicos

Treze pacientes receberam prednisona na dose diária de 0,75 – 1,00 mg·kg⁻¹ de massa corporal magra durante as quatro semanas iniciais do tratamento, com redução gradativa à dose diária de 30 mg até a conclusão do tratamento (exceto pelo participante número 12, que teve a dose mínima estabelecida em 20 mg em decorrência de diabetes melito tipo 2, em combinação com azatioprina em doses incrementais até o máximo de 150 mg ao dia).

Os dois pacientes remanescentes receberam ciclofosfamida em doses mensais (dose inicial de 750 mg·m⁻²) e prednisona na dose diária de 10 mg (participante número 9) ou 20 mg (participante número 6).

A resposta terapêutica (RT) foi avaliada ao se completarem dez semanas de tratamento. A capacidade vital forçada (CVF) foi selecionada como medida objetiva de desfecho simples (DS) ou uniparamétrico. A avaliação de RT foi baseada na variação percentual relativa ($\Delta\%$), tomando-se por base o valor pré-tratamento. A título de exemplo, um aumento na CVF de 2,00 L para 2,40 L corresponde a $\Delta\%_{CVF}$ de 20%. O critério de RT utilizado foi o valor de corte convencional de $\Delta\%_{CVF} \geq 10\%$. Foi também definido um desfecho biparamétrico, incluindo-se a T_{LCO} como parâmetro adicional para participantes com ganho marginal de CVF ($5\% \leq \Delta\%_{CVF} < 10\%$). Para este desfecho composto (DC), foi considerado RT um ganho de CVF no intervalo semiaberto indicado, acompanhado de $\Delta\%$ de T_{LCO} igual ou superior a 15%.

3.2.6. Imagem por ressonância magnética pulmonar

Os exames de IRM foram realizados dentro de duas semanas da TCAR, precedendo o início do tratamento medicamentoso proposto.

Imagens ponderadas em T2 foram obtidas no plano transversal, com técnicas rápida (aquisição completa durante uma única apneia na capacidade pulmonar) e sincronizada ao ciclo ventilatório (durante ventilação livre, na capacidade residual funcional). Para a técnica rápida, foi empregada sequência de pulso SSFSE (*Single Shot Fast Spin Echo*);⁷⁰ e para a aquisição em ventilação livre, sequência PROPELLER (*Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction*)⁷¹.

Estudo dinâmico de realce foi efetuado no plano transversal, com sequência de pulso GRE tridimensional ponderada em T1 com supressão de gordura (LAVA, *Liver Acquisition with Volume Acceleration*), adquirida antes e 1, 3, 5 e 10 minutos após a administração intravenosa de meio de contraste paramagnético intersticial à base de gadolínio, de geometria macrocíclica (ácido gadotérico 0,5 mmol·mL⁻¹), na dose de 0,1 mmol·kg⁻¹, injetada a 2 mL·s⁻¹ em venipuntura na fossa cubital.

3.2.7. Análise dos exames de IRM pulmonar

Na sequência de pulso SSFSE T2, regiões de interesse (ROI, do inglês *region of interest*) do tipo curva de Bézier composta foram geradas manualmente para delinear e medir a área de ambos os pulmões, em todos os cortes (figura 1). ROI do tipo elíptico foram empregadas para se obter o valor médio da intensidade de sinal (SI , *signal intensity*) em áreas representativas de anormalidades pulmonares (SI_{Anormal}) e de parênquima pulmonar de aspecto normal (SI_{Normal}), evitando-se a inclusão de estruturas broncovasculares ou artefatos, em cada corte onde houvesse anormalidades correspondentes a opacidade em vidro fosco à TCAR (figura 1).

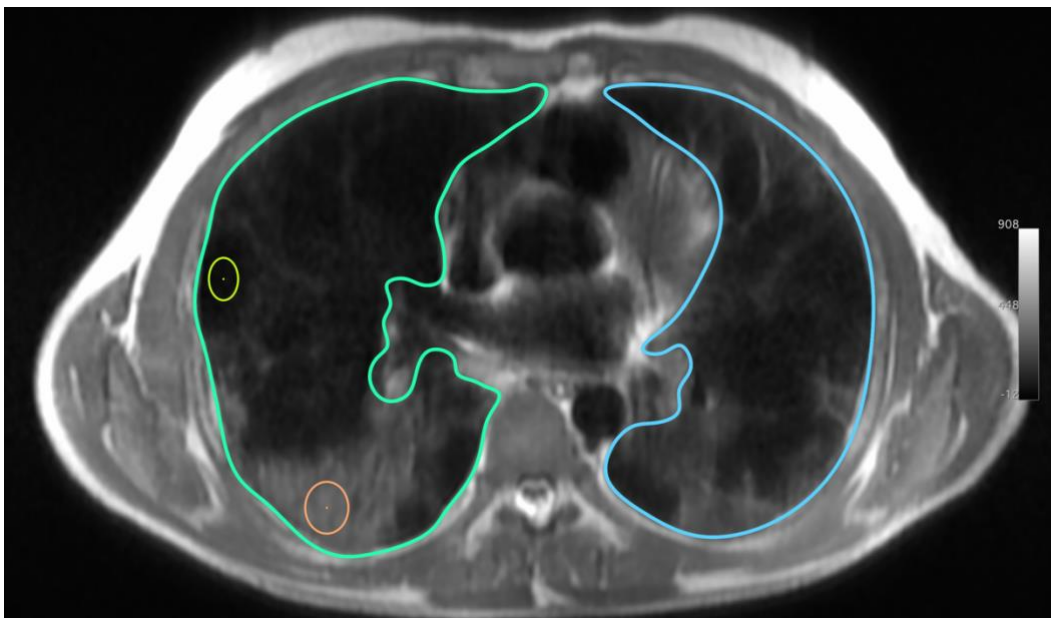


Figura 1. Imagem SSFSE T2 no plano transversal. ROI tipo curva composta de Bézier delimitando as áreas pulmonares direita (ciano) e esquerda (azul), ROI elíptica em área correspondente a opacidade em vidro fosco (laranja) e em área de parênquima pulmonar aparentemente normal (verde).

Na sequência multifásica LAVA, foi selecionada a anormalidade pulmonar mais representativa do padrão de realce dominante, na qual a intensidade de sinal média foi mensurada na fase nativa ($SI_{\text{LAVA } 0}$) e em cada uma das fases após a injeção ($SI_{\text{LAVA } 1\text{min}}$, $SI_{\text{LAVA } 3\text{min}}$, $SI_{\text{LAVA } 5\text{min}}$ e $SI_{\text{LAVA } 10\text{min}}$). Os valores mensurados nas fases pós-injeção foram normalizados por meio da equação $RR_t = (SI_{\text{LAVA } t} - SI_{\text{LAVA } 0}) / SI_{\text{LAVA } 0}$, onde RR_t corresponde ao realce relativo em um dado ponto temporal (t).

3.2.7.1. Variáveis de IRM

3.2.7.1.1. Extensão espacial relativa

A extensão das anormalidades pulmonares foi obtida na sequência de pulso SSFSE, por meio do seguinte procedimento, em três etapas: (1) estimativa visual do percentual de comprometimento, dado em múltiplos de 5%, por pulmão e por corte; (2) conversão de cada valor percentual estimado em área absoluta (produto entre o percentual e a área do pulmão correspondente naquele corte); (3) razão percentual entre o somatório das áreas absolutas de comprometimento e a área pulmonar total. Um exemplo dos parâmetros de quantificação é mostrado na figura 2 a seguir.

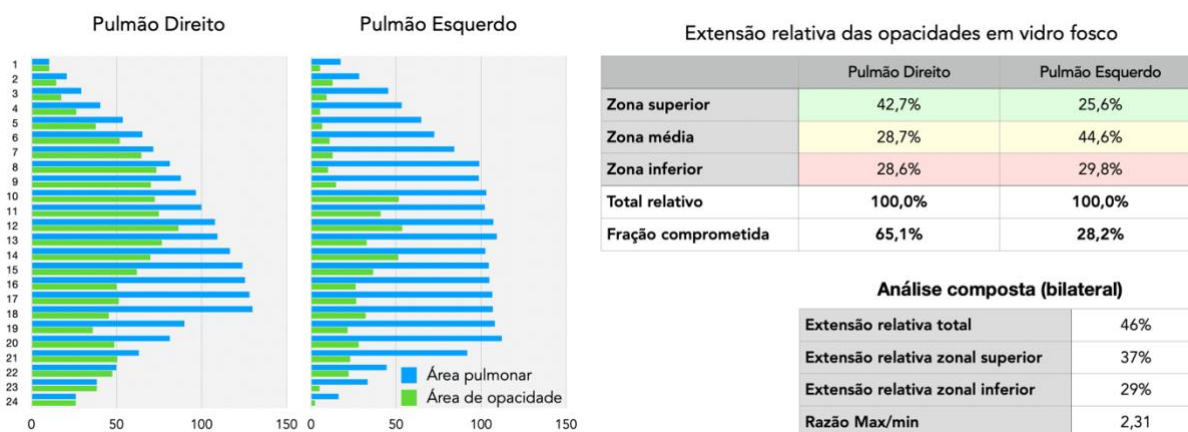


Figura 2. Exemplo de quantificação da extensão espacial relativa das opacidades em vidro fosco, num participante de 74 anos com pneumonia em organização criptogênica extensa (comprometimento total de 46%), de predomínio zonal superior e médio. Nos gráficos à esquerda, as áreas absolutas em cada corte são mostradas em centímetros quadrados. Razão Max/min: quociente entre a fração comprometida maior e a menor (índice de assimetria do comprometimento pulmonar).

3.2.7.1.2. Razão de intensidade de sinal em SSFSE T2

A razão de intensidade de sinal das anormalidades pulmonares em SSFSE T2 (SI_{T2}) foi obtida em cada corte como o quociente entre $SI_{Anormal}$ e SI_{Normal} . A variável SI_{T2} média foi definida como a média aritmética dos valores de cada corte em ambos os pulmões; a variável SI_{T2} máxima, como o maior valor individual obtido por paciente.

3.2.7.1.3. Realce relativo

Como indicadores do grau e do padrão de realce, foram analisados o realce relativo no primeiro minuto [$RR_{1\text{min}} = (SI_{LAVA\ 1\text{min}} - SI_{LAVA\ 0})/SI_{LAVA\ 0}$], o declive da curva de realce entre o primeiro e o terceiro minutos [$m_{1:3} = RR_{3\text{min}}/RR_{1\text{min}}$], o realce relativo máximo (RR_{max}) e o tempo ao pico de realce (t_{max}). A partir destes dois últimos parâmetros, foi calculado o declive do pico de realce [$m_{RR\text{max}} = RR_{\text{max}}/t_{\text{max}}$]. O declive $m_{1:3}$ foi empregado como critério objetivo para classificar o padrão de realce inicial em **declínio precoce** ($m_{1:3} < 0,9$), **platô** ($m_{1:3}$ entre 0,9 e 1,1) ou **progressivo** ($m_{1:3} > 1,1$), conforme exemplificado na figura 3 abaixo.

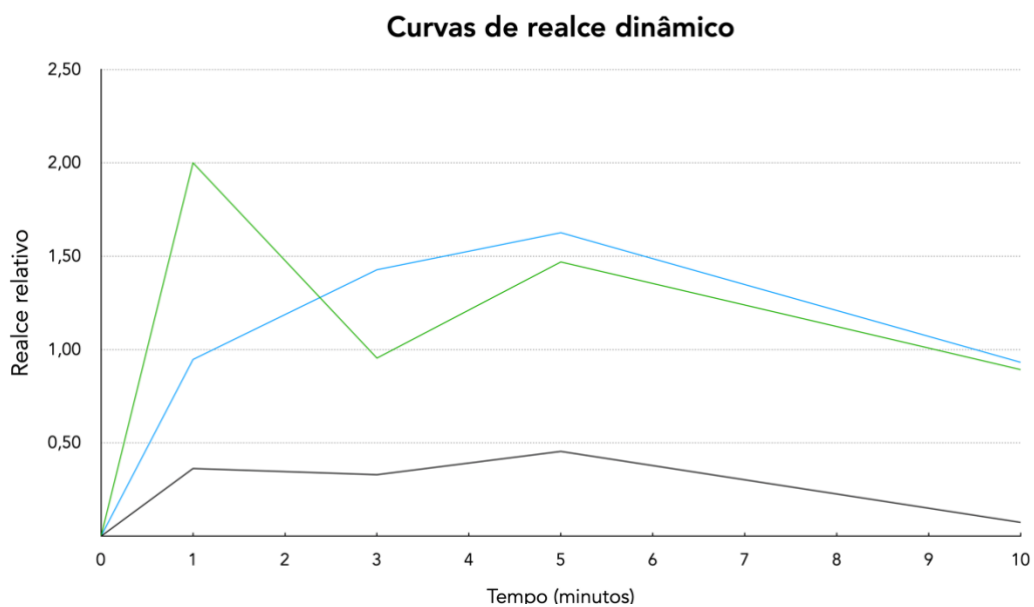


Figura 3. Curvas de realce dinâmico, mostrando o realce relativo ao longo do tempo. Padrões de realce inicial (declive $m_{1:3}$): declínio precoce (curva verde), platô (curva preta) e progressivo (curva azul).

3.2.7.1.4. Correspondência visual entre SSFSE e PROPELLER

Uma vez que não ocorre, necessariamente, correspondência entre o aspecto das anormalidades pulmonares nas sequências de pulso SSFSE e PROPELLER, formulamos a hipótese de que a correspondência (*match*) e a incorrespondência (*mismatch*) pudessem estar relacionadas a características teciduais potencialmente discriminatórias em relação à natureza das anormalidades e à resposta terapêutica. As imagens de ambas as sequências foram avaliadas de modo pareado, em um único monitor, ajustando-se as janelas de visualização (escalas de cinza) a fim de que os órgãos e tecidos circunvizinhos (p.ex., fígado, músculos, tecido adiposo) se mostrassem semelhantes em ambas as sequências. Com as imagens assim ajustadas, procedeu-se à análise visual comparativa (figura 4), fornecendo-se a impressão global de correspondência (aspecto semelhante) ou incorrespondência (SI relativamente alta em uma das sequências e relativamente baixa ou ausente noutra) por participante. Para este par de variáveis (*match/mismatch*), a análise das imagens foi realizada de maneira cega por dois voluntários com formação em Radiologia e Diagnóstico por Imagem e distintos graus de experiência: um com 10 anos de atuação na especialidade médica, outro em treinamento (terceiro ano de residência médica). Uma terceira leitura independente das imagens foi feita pelo pesquisador, para pseudoarbitragem⁷² em casos de discordância entre os outros dois observadores.

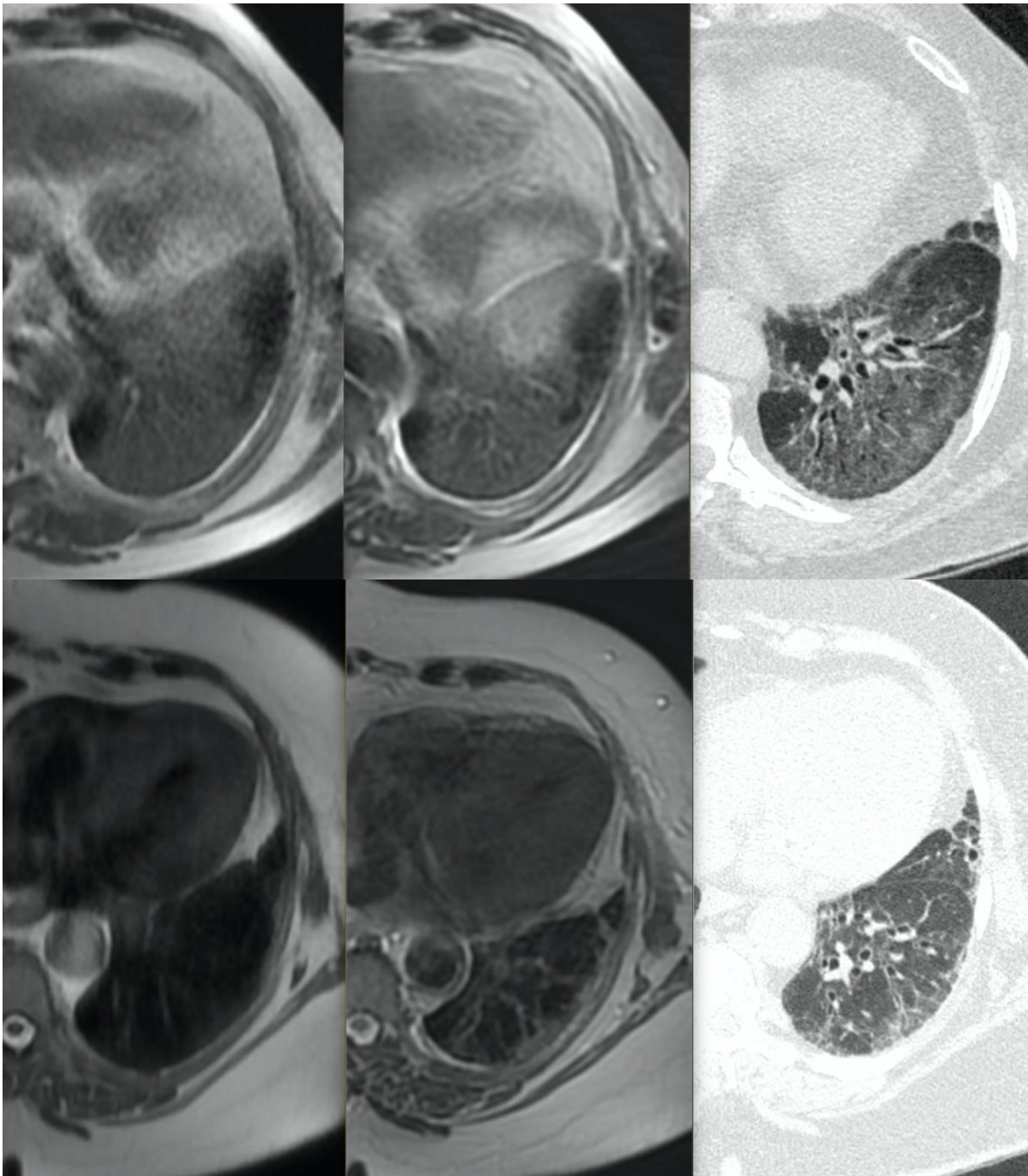


Figura 4. Exemplos de SSFSE/PROPELLER T2 *match/mismatch*. Cortes transversais congruentes em SSFSE (coluna esquerda), PROPELLER (coluna central) e TCAR (coluna direita). Na linha superior, exemplo de correspondência (*match*) numa participante de 58 anos com pneumonia intersticial descamativa idiopática que respondeu ao tratamento com prednisona. Na linha inferior, exemplo de incorrespondência (*mismatch*) numa participante de 62 anos com pneumonite por hipersensibilidade fibrosante que não respondeu ao tratamento com prednisona e azatioprina.

3.3. BRAÇO DO ESTUDO DE IRM MUSCULAR

3.3.1. Delineamento do estudo

Estudo primário, observacional, analítico, transversal.

3.3.2. Participantes

Na fase de recrutamento, de novembro de 2016 a fevereiro de 2019, foram selecionados treze pacientes consecutivos, segundo os seguintes critérios de inclusão:

- i) diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática, consoante as diretrizes então vigentes;⁷³
- ii) doença no estágio II, com base no índice multidimensional e sistema classificatório GAP (do inglês *Gender, Age, Physiology*), desenvolvido por Ley et al;⁷⁴

e de exclusão específicos:

- i) outras afecções parenquimáticas ou vasculares pulmonares síncronas;
- ii) deformidades ou outras limitações à aquisição de IRM;
- iii) engajamento atual ou prévio a programa de reabilitação pulmonar;
- iv) doenças que possam comprometer a locomoção ou a capacidade de exercício físico, incluindo condições causadoras de sarcopenia.

Como controle para as variáveis de IRM, foram recrutados oito voluntários saudáveis sedentários, sem atividade física regular nos seis meses precedentes, sintomas respiratórios ou diagnóstico de pneumopatia, na mesma faixa etária dos pacientes com FPI. Para os parâmetros funcionais, foram utilizados controles históricos pareados por sexo e idade.

3.3.3. Protocolo experimental geral

Cada participante foi estudado individualmente, conforme o protocolo geral que se segue:

- 1) esclarecimento quanto à natureza do projeto e ao significado dos resultados dos exames no contexto da sua avaliação clínica;
- 2) avaliação clínica e funcional padrão para pacientes com FPI;
- 3) avaliação da força do músculo quadríceps
- 4) realização de IRM da coxa.

3.3.4. Caracterização funcional específica

Além da caracterização funcional descrita na seção 3.1.4, que inclui oximetria periférica não-invasiva, espirometria, T_{LCO} e $TC6$, foi também avaliada a força do músculo quadríceps, por meio de contração isométrica voluntária máxima (CIVM).⁷⁵

Para obtenção da força de CIVM, cada participante foi sentado numa cadeira, posicionado de forma que joelhos e quadris ficassem fletidos em 90°, com a coluna ereta e os braços aduzidos, antebraços fletidos e cruzados sobre o tórax, e os pés pendentes. Braçadeira de couro conectada por meio de cabo a célula de carga fixa foi ajustada ao tornozelo do membro inferior dominante. O participante foi então instruído e incentivado verbalmente a executar a extensão da perna por meio da CIVM quadricipital durante 6 segundos, por três vezes, com intervalo de um minuto entre cada tentativa. Para medidas de força com variação inferior a 5% entre si, o maior valor foi registrado.

3.3.5. Imagem por ressonância magnética da musculatura crural

Imagens da coxa foram obtidas ao nível do ponto médio da diáfise femoral, no plano transversal. A sequência de pulso STIR (*short tau inversion recovery*) é sensível a água livre e foi empregada para pesquisa de sinais (análise visual) de dano e inflamação muscular (edema).⁵³ Utilizamos sequências rápidas com múltiplos ecos para a quantificação dos tempos de relaxação transversal T2 e T2* por meio de mapeamento relaxométrico. A sequência de mapeamento T2 foi realizada com resolução espacial mais alta para avaliação morfológica e delineamento muscular. Sequência IDEAL (*iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation*), um método Dixon de três pontos para separação do sinal da água e da gordura, foi usada para o cálculo da fração de gordura muscular.⁷⁶

3.3.6. Análise dos exames de IRM da musculatura crural

As áreas de seção transversa (AST) da coxa, do músculo quadríceps e do músculo reto femoral foram obtidas manualmente por meio de ROI do tipo curva de Bézier composta, no corte central de cada série de imagens. No intuito de minimizar o efeito das dimensões corporais como fator de confundimento, usamos a área de superfície corporal (ASC) para redimensionamento alométrico com expoente de 2/3, segundo a equação $AST_{\text{corrigida}} = AST_{\text{absoluta}} \cdot ASC^{-2/3}$, a exemplo de Pan et al.⁷⁷ Para medidas de intensidade de sinal nos mapas de T2 e T2*, foi usada a maior ROI elíptica possível no músculo reto femoral, evitando-se a inclusão de artefatos, vasos sanguíneos ou qualquer outra estrutura ou tecido macroscópico não-muscular. O músculo reto femoral foi o componente quadricipital selecionado para as medidas por: (1) apresentar menor coeficiente de variação numa subamostra dos nossos dados; (2) ser facilmente separado dos demais componentes quadricipitais; e (3) já ter sido avaliado em estudos precedentes.⁴⁵ A intensidade de sinal média do músculo reto femoral nas imagens IDEAL, obtida com ROI delineando sua AST, foi usada para

cálculo da fração de gordura, por meio da fórmula $\%gordura = 100 \cdot SI_{gordura}/SI_{em\ fase}$.

A figura 5 ilustra o posicionamento das regiões de interesse utilizadas.

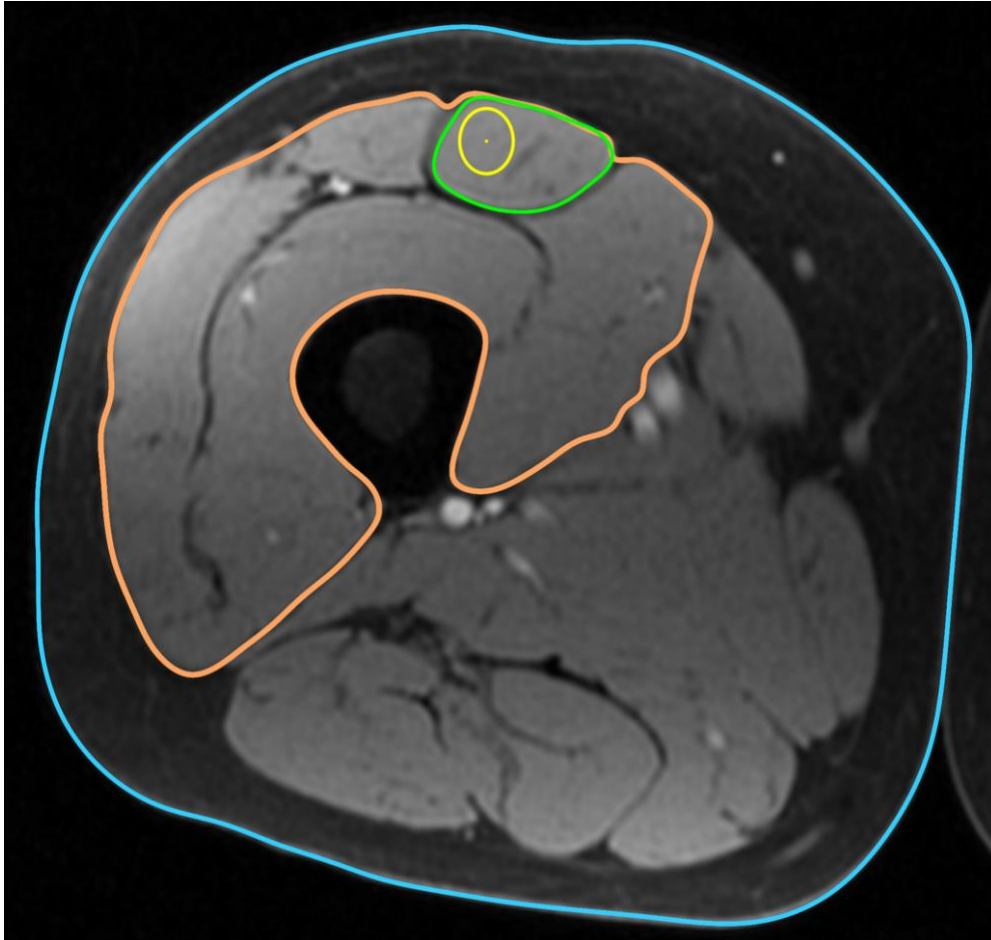


Figura 5. Imagem IDEAL (sinal seletivo da água), ilustrando o posicionamento das ROI. Áreas de seção transversal da coxa (em azul), do músculo quadríceps (em laranja) e do músculo reto femoral (em verde). ROI representativa do tecido muscular no músculo reto femoral (em amarelo).

3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi efetuada com o aplicativo **IBM SPSS Statistics v.26 for Mac** (*International Business Machines Corporation*, EUA). Variáveis categóricas foram comparadas entre si com o teste exato de Fisher. A distribuição e a normalidade das variáveis quantitativas foram avaliadas com o teste de normalidade de Shapiro-Wilk e com o teste de Levene, respectivamente. Variáveis quantitativas foram comparadas entre si com testes t de Student ou Welch para amostras independentes, conforme sua dispersão, ou com o teste U de Mann-Whitney, de acordo com sua distribuição. Os testes foram aplicados de modo bicaudal e o nível de significância foi estabelecido em $\alpha = 0,05$.

No braço de IRM pulmonar, foram também empregadas análises de correlação (coeficiente de postos ρ de Spearman, produto-momento r de Pearson e coeficiente ponto-bisserial r_{pb}), o teste t de Student para amostras pareadas e o coeficiente κ de Cohen para avaliação de concordância interobservador.

Quanto às medidas de centralidade e dispersão, as variáveis com distribuição normal foram apresentadas como **média \pm desvio padrão**; e as variáveis com distribuição não-normal, como **mediana (faixa interquartil)**.

4. RESULTADOS

4.1. BRAÇO DO ESTUDO DE IRM PULMONAR

4.1.1. Características demográficas e parâmetros funcionais iniciais

A amostra foi composta por 15 participantes, sendo 4 (26,7%) homens e 11 (73,3%) mulheres, com idade entre 38 e 84 anos (59 ± 13 anos) e os seguintes diagnósticos, estabelecidos em discussão multidisciplinar: pneumopatia intersticial associada a doença reumática autoimune (PI-DRA) em 8/15 (53,3%) e pneumopatia intersticial não associada a doença reumática (PI-NAR) em 7/15 (46,7%). No subgrupo PI-DRA, os diagnósticos específicos foram dermatopolimiosite em 3/8 (37,5%), síndrome de Sjögren em 2/8 (25%), artrite reumatoide em 2/8 (25%) e esclerose sistêmica em 1/8 (12,5%). No subgrupo PI-NAR, o diagnóstico de pneumonite de hipersensibilidade fibrosante foi feito em 3/7 (42,9%) dos participantes; os quatro participantes remanescentes tiveram diagnósticos distintos: pneumonia intersticial descamativa idiopática, pneumonia em organização criptogênica, pneumonia intersticial com feições autoimunes e fibrose pulmonar não-classificável, cada um correspondendo a 14,3% do subgrupo. Oito (53,3%) dos 15 participantes tiveram corroboração diagnóstica histológica obtida por meio de biopsia pulmonar cirúrgica.

Sete (46,7%) participantes eram não fumantes e 8 (53,3%) eram ex-tabagistas, com carga tabagística de 15 (7,5 – 21,5) anos-maço (variando entre 1 e 63 anos-maço) e tempo de cessação de 20 ± 12 anos (variando entre 2 e 40 anos). A condição de tabagismo não chegou a ser estatisticamente diferente entre os grupos de respondedores e não-respondedores ($P_{DS} = 0,077$; $P_{DC} = 0,315$).

Outras características demográficas e os parâmetros funcionais iniciais são apresentados na tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas e parâmetros funcionais iniciais da amostra estudada, total e estratificada segundo o *status* de resposta terapêutica para os desfechos simples e composto

	Desfecho simples			Valor P_{DS}	Desfecho composto		Valor P_{DC}
	Total (n = 15)	RT _{DS+} (n = 4)	RT _{DS-} (n = 11)		RT _{DC+} (n = 7)	RT _{DC-} (n = 8)	
Idade, anos	59 ± 13	66 ± 12	56 ± 12	0,175	63 ± 10	55 ± 14	0,221
Sexo masculino, n (%)	4 (27)	1 (25)	3 (27)	1,000	2 (29)	2 (25)	1,000
Tabagismo, n (%)	8 (53)	4 (100)	4 (57)	0,077	5 (71)	3 (38)	0,315
Escala mMRC	1,6 ± 1,1	2,0 ± 1,1	1,5 ± 1,1	0,571	1,6 ± 1,4	1,8 ± 0,9	0,777
CPT, %	65 ± 17	65 ± 9	65 ± 19	0,956	68 ± 9	63 ± 22	0,679
CVF, %	61 ± 13	51 ± 11	64 ± 12	0,082	58 ± 13	63 ± 13	0,487
VEF ₁ , %	64 ± 14	56 ± 14	67 ± 13	0,175	62 ± 15	66 ± 14	0,641
Razão VEF ₁ /CVF	83,7 ± 4,3	83,0 ± 4,0	84,0 ± 4,5	0,705	82,9 ± 3,7	84,5 ± 4,9	0,479
T _{LCO} , %	52 ± 22	36 ± 8	58 ± 22	0,070	43 ± 16	61 ± 23	0,114
TC6, m	388 ± 114	341 ± 116	406 ± 114	0,355	386 ± 126	389 ± 110	0,967

Dados expressos em média ± desvio padrão, salvo quando indicado.

RT_{DS}: resposta terapêutica para o desfecho simples; RT_{DC}: resposta terapêutica para o desfecho composto; CPT: capacidade pulmonar total; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; T_{LCO}: fator de transferência do monóxido de carbono; TC6: teste de caminhada de 6 minutos.

Todos os participantes exibiam redução da CVF (< 80% do previsto), nenhum apresentava distúrbio ventilatório obstrutivo, e apenas dois tinham capacidade pulmonar total normal. A CVF inicial mostrou correlação inversa significativa com a extensão das opacidades em vidro fosco ($r = -0,681$; $P = 0,005$) e com o $\Delta\%$ de CVF ($\rho = -0,586$; $P = 0,022$). Entretanto, o $\Delta\%$ da CVF não se correlacionou com a extensão das opacidades em vidro fosco ($\rho = -0,309$; $P = 0,262$). Medidas individuais de CVF são apresentadas na tabela 2.

Tabela 2. Medidas individuais de capacidade vital forçada (CVF), antes (t_0) e após dez semanas de tratamento (t_1), em ordem decrescente de variação percentual neste intervalo. Para os participantes sem resposta terapêutica em dez semanas, são mostradas também as medidas de capacidade vital forçada obtidas após seis meses (t_2).

Participante (diagnóstico)	t_0	t_1		t_2	
	CVF L (% do previsto)	CVF (L)	$\Delta\%$	CVF (L)	$\Delta\%$
4 (PID)	1,12 (43)	1,85	65,2 ^a		
3 (POC)	1,83 (48)	2,90	58,5 ^a		
5 (SSj)	1,24 (46)	1,54	24,2 ^a		
8 (AR)	1,60 (67)	1,78	11,3 ^a		
15 (PIAA)	1,71 (56)	1,83	7,0 ^b		
11 (FPN)	2,24 (75)	2,36	5,4 ^b		
10 (AR)	3,27 (71)	3,44	5,2 ^b		
14 (PHF)	1,99 (45)	2,07	4,0	1,83	-8,0
2 (SSj)	1,31 (79)	1,34	2,3	1,39	6,1
7 (DPM)	2,00 (46)	2,03	1,5	1,86	-7,0
9 (ES)	1,94 (56)	1,95	0,5	1,84	-5,2
1 (DPM)	2,43 (77)	2,39	-1,6	2,40	-1,2
13 (PHF)	1,65 (60)	1,62	-1,8	1,59	-3,6
12 (PHF)	2,33 (73)	2,25	-3,4	2,33	0,0
6 (DPM)	2,55 (67)	1,95	-23,5		-

^a: resposta terapêutica para o desfecho simples

^b: resposta terapêutica para o desfecho composto

AR: artrite reumatoide; DPM: dermatopolimiosite; ES: esclerose sistêmica; FPN: fibrose pulmonar não-classificável; PHF: pneumonite por hipersensibilidade fibrosante; PIAA: pneumonia intersticial com achados autoimunes; PID: pneumonia intersticial descamativa; POC: pneumonia em organização criptogênica; SSj: síndrome de Sjögren.

Quatro participantes (2/8 no grupo PI-DRA e 2/7 no grupo PI-NAR) atingiram o desfecho simples, e três participantes adicionais atingiram o desfecho composto, perfazendo sete participantes com resposta terapêutica, sendo 3/8 (37,5%) do grupo PI-DRA e 4/7 (57,1%) do grupo PI-NAR, cujas medidas de CVF estratificadas por *status* de resposta para ambos os desfechos são mostradas na tabela 3. O ganho de T_{LCO} dos participantes que alcançaram RT_{DC} (participantes 15, 11 e 10 na tabela 2) foi de 195%, 42% e 24%, respectivamente. A frequência de resposta terapêutica não diferiu estatisticamente entre os grupos PI-DRA e PI-NAR ($P_{DS} = 1,000$; $P_{DC} = 0,619$). Não houve mudança do *status* de resposta dos não-respondedores em seis meses.

Tabela 3. Capacidade vital forçada (litros), antes e após dez semanas de tratamento, estratificada pelo *status* de resposta terapêutica para os desfechos simples e composto.

Status	t₀	t₁	Δ%	Valor P
$RT_{DS} +$ (n = 4)	1,45 ± 0,33	2,02 ± 0,60	41,4 (21,0 – 60,2)	0,068
$RT_{DS} -$ (n = 11)	2,13 ± 0,53	2,11 ± 0,54	1,5 (-1,7 – 4,6)	0,788
$RT_{DC} +$ (n = 7)	1,86 ± 0,73	2,24 ± 0,70	11,3 (6,2 – 41,4)	0,034
$RT_{DC} -$ (n = 8)	2,02 ± 0,41	1,95 ± 0,33	-0,6 (-2,2 – 1,7)	0,363

Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (faixa interquartil).

t₀: pré-tratamento; t₁: após dez semanas de tratamento; Δ%: variação percentual no intervalo t₀ – t₁; RT: resposta terapêutica; DS: desfecho simples; DC: desfecho composto.

4.1.2. TCAR do tórax e IRM pulmonar

Os resultados referentes aos achados de imagem, estratificados pelo *status* de resposta terapêutica, são apresentados na tabela 4.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa, entre os grupos de respondedores e não-respondedores, na frequência de reticulação ($P_{DS} = P_{DC} = 1,000$) ou bronquiectasias de tração ($P_{DS} = P_{DC} = 1,000$) ou ainda na extensão espacial relativa das opacidades em vidro fosco ($P_{DS} = 0,471$; $P_{DC} = 0,800$).

Tabela 4. Achados à TCAR e resultados de IRM, estratificados segundo o *status* de resposta terapêutica para os desfechos

	Desfecho simples		Valor P_{DS}	Desfecho composto		Valor P_{DC}
	RT _{DS+} (n = 4)	RT _{DS-} (n = 11)		RT _{DC+} (n = 7)	RT _{DC-} (n = 8)	
Reticulação, n (%)	2 (50)	6 (55)	1,000	4 (57)	4 (50)	1,000
BT, n (%)	3 (75)	7 (64)	1,000	5 (71)	5 (63)	1,000
EER	48,5 ± 5,7	41,9 ± 27,8	0,471	45,4 ± 28,6	42,1 ± 20,7	0,800
SI _{T2} média	3,7 (3,3 – 4,7)	3,0 (2,7 – 3,7)	0,571	3,7 (3,5 – 5,6)	2,9 (2,6 – 3,2)	0,189
SI _{T2} máxima	7,0 (6,0 – 11,0)	5,7 (4,7 – 8,8)	0,661	7,3 (5,9 – 12,9)	5,7 (4,5 – 6,8)	0,232
RR _{1min}	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,4	0,942	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,4	0,930
RR _{max}	1,4 ± 0,4	1,5 ± 0,5	0,587	1,4 ± 0,3	1,6 ± 0,6	0,480
t _{max}	2,0 (1,0 – 3,0)	3,0 (3,0 – 5,0)	0,074	3,0 (1,0 – 4,0)	3,0 (3,0 – 3,5)	0,282
m _{RRmax}	0,98 ± 0,76	0,51 ± 0,30	0,306	0,42 (0,36 – 1,11)	0,54 (0,39 – 0,61)	0,694
m _{1:3} < 0,9, n (%)	2 (50%)	2 (18)	0,467	4 (57)	0 (0)	0,026
T2 <i>match</i> , n (%)	4 (100)	2 (18)	0,011	5 (71)	1 (13)	0,041
T2 <i>mismatch</i> , n (%)	0 (0)	9 (82)	0,011	2 (29)	7 (88)	0,041

Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (faixa interquartil), salvo quando indicado.

RT: resposta terapêutica; DS: desfecho simples; DC: desfecho composto; BT: bronquiectasias de tração; EER: extensão espacial relativa das opacidades em vidro fosco; SI_{T2}: razão de intensidade de sinal em T2; RR_{1min}: realce relativo no primeiro minuto; RR_{max}: realce relativo máximo; t_{max}: tempo ao pico de realce; m_{RRmax}: declive do pico de realce; mm_{1:3} < 0,9: padrão de realce inicial tipo declínio precoce.

Não se observou diferença na extensão visual das anormalidades pulmonares entre as sequências de pulso SSFSE e PROPELLER. As variáveis SI_{T2} média e máxima não discriminaram respondedores de não-respondedores para ambos os desfechos. Nenhuma variável relacionada ao realce dinâmico diferiu entre os grupos para RT_{DS} . Para RT_{DC} , somente o padrão de realce inicial ($m_{1:3}$) foi significativamente distinto entre os grupos: 4/7 (57%) dos respondedores e 0/8 dos não-respondedores apresentaram curva de realce do tipo declínio precoce ($P = 0,026$). As medidas de desempenho classificatório do declínio precoce para RT_{DC} foram sensibilidade de 57,1%, especificidade de 100%, valores preditivos positivo de 100% e negativo de 72,7%.

No subgrupo com RT_{DS} , 4/4 (100%) participantes exibiram correspondência SSFSE/PROPELLER para os três observadores. No subgrupo sem RT_{DS} , foi observada incorrespondência SSFSE/PROPELLER em 8/11 (72,7%) para os observadores 1 e 2 e em 9/11 (81,8%) para o observador 3. A concordância interobservador foi de 86,7% entre os observadores 1 e 2 (coeficiente κ de Cohen de 0,732) e de 93,3% entre os observadores 1/2 e 3 (coeficiente κ de Cohen de 0,865). Após a pseudoarbitragem, o par *match/mismatch* identificou corretamente o *status* de RT_{DS} em 13/15 (86,7%) participantes ($P = 0,011$), com sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo para RT_{DS} de 100%, 81,8%, 66,7% e 100%, respectivamente. Não foi observada correlação estatisticamente significativa entre *match/mismatch* e CVF inicial ($r_{pb} = -0,413$; $P = 0,126$) ou extensão espacial relativa ($r_{pb} = 0,018$; $P = 0,950$).

Relativamente à análise do DC, 7/15 (46,7%) participantes apresentaram RT. No subgrupo com RT_{DC} , ocorreu correspondência SSFSE/PROPELLER em 5/7 (71,4%); e no subgrupo sem RT_{DC} , houve incorrespondência em 7/8 (87,5%) participantes. O par *match/mismatch* identificou corretamente o *status* de RT_{DC} em 12/15 (80,0%) participantes ($P = 0,041$), com sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo para RT_{DC} de 71,4%, 87,5%, 83,3% e 77,8%, respectivamente.

4.2. BRAÇO DO ESTUDO DE IRM MUSCULAR

4.2.1. Características demográficas e parâmetros funcionais

As características demográficas e os parâmetros funcionais dos grupos de FPI e controles são descritos na tabela 5.

Tabela 5. Características demográficas e parâmetros funcionais dos grupos de FPI e controles.

	FPI (n = 13)	Controles (n = 8)	Valor P
Idade, anos	77 (69 – 81)	67 (66 – 70)	0,246
Homens, n (%)	8 (62)	4 (50)	0,673
IMC, kg·m ⁻²	27,3 ± 2,6	29,5 ± 6,0	0,342
ASC, m ²	1,86 ± 0,20	1,90 ± 0,31	0,768
TFP			
CVF, L	2,22 ± 0,81	2,84 ± 0,34	0,025
CVF, % do previsto	65,8 ± 14,8	102,9 ± 12,3	< 0,001
VEF ₁ , L	1,90 ± 0,56	2,23 ± 0,37	0,155
VEF ₁ , % do previsto	74,7 ± 13,2	101,0 ± 8,7	< 0,001
VEF ₁ /CVF, %	84,8 ± 6,7	78,0 ± 5,1	0,027
T _{LCO} , mmol·min ⁻¹ ·kPa ⁻¹	3,04 ± 1,21	5,99 ± 0,69	< 0,001
T _{LCO} , % do previsto	38,6 ± 8,7	80,9 ± 5,2	< 0,001
CIVM, kgf	30,9 ± 13,1	42,9 ± 6,8	0,041
TC6, m	346 ± 114	510 ± 49	0,008
Escore mMRC, 0 1 2 3	0 3 2 8	8 0 0 0	< 0,001

Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (faixa interquartil), salvo quando indicado. FPI: fibrose pulmonar idiopática; IMC: índice de massa corporal; ASC: área de superfície corporal; TFP: testes de função pulmonar; CVF: capacidade vital forçada; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; T_{LCO}: fator de transferência do monóxido de carbono; CIVM: contração isométrica voluntária máxima do músculo quadríceps; TC6: teste de caminhada de seis minutos; mMRC: *modified Medical Research Council* (escala de dispneia).

Não houve diferença intergrupar na idade mediana ($P = 0,245$), na proporção entre homens e mulheres ($P = 0,673$), no índice de massa corporal médio ($P = 0,342$) ou na ASC média ($P = 0,855$). Nenhum voluntário do grupo controle tinha queixa de dispneia (escore mMRC de 0) e todos os participantes do grupo de FPI tinham escore mMRC não-nulo ($P < 0,001$). A distância caminhada no TC6 foi significativamente mais curta no grupo de FPI ($-32,1\%$, $P = 0,008$), e os participantes com FPI tiveram, ainda, medidas de força quadricipital significativamente menores que os controles saudáveis sedentários (-28% , $P = 0,041$). O grupo de FPI apresentou medidas significativamente menores de CVF% (-36% , $P < 0,001$), VEF₁ (-26% , $P < 0,001$) e T_{LCO} (-52% , $P < 0,001$). O índice de Tiffeneau-Pinelli (razão VEF₁/CVF) médio foi significativamente mais alto no grupo de FPI ($+9\%$, $P = 0,027$). A S_pO₂ basal no grupo de FPI foi de $93,0\% \pm 3,9$ (extremos de 84% e 98%), com queda de $92,8\% \pm 3,1$ para $82,5\% \pm 8,1$ durante o TC6, correspondendo a queda absoluta de $10,3\% \pm 6,9$ ($P = 0,004$).

4.2.2. IRM crural

Os resultados principais da avaliação por IRM encontram-se na tabela 6. Nenhum participante apresentou edema muscular ou qualquer outra anormalidade visual de sinal nas imagens STIR. A diferença intergrupar na AST_{corrigida} foi inferior a 3% e não significativa tanto para o músculo quadríceps ($P = 0,790$) como para o músculo reto femoral ($P = 0,816$). Os valores de T2 do músculo reto femoral variaram de 44,4 ms a 55,2 ms no grupo de FPI e de 47,9 ms a 59,6 ms no grupo controle, com média 6% inferior no grupo de FPI (diferença não significativa, com $P = 0,055$). Os valores de T2* variaram entre 25,2 ms e 33,2 ms no grupo de FPI e entre 30,7 ms e 37,1 ms no grupo controle, com média 8% mais baixa no grupo de FPI (diferença significativa, com $P = 0,027$). A figura 6 mostra dois exemplos de mapas de T2*. A fração de gordura muscular variou de 5,1% a 17,7% no grupo de FPI e de 5,6% a 10,3% no grupo controle, sem diferença intergrupar significativa ($P = 0,901$).

Tabela 6. Resultados de IRM dos grupos de FPI e controle.

	FPI (n = 13)	Controle (n = 8)	Valor <i>P</i>
Músculo quadríceps			
AST _{absoluta} , cm ²	49,0 (46,0 – 58,0)	43,5 (41,0 – 70,5)	0,744
AST _{corrigida} , cm ² ·m ⁻²	33,7 ± 6,1	34,6 ± 8,6	0,790
Músculo reto femoral			
AST _{absoluta} , cm ²	5,3 ± 1,7	5,5 ± 2,1	0,762
AST _{corrigida} , cm ² ·m ⁻²	3,5 ± 1,0	3,6 ± 1,1	0,816
T2, ms	49,3 ± 2,8	52,6 ± 4,4	0,055
T2*, ms	30,2 ± 2,5	32,7 ± 2,0	0,027
Fração de gordura, %	7,3 (5,6 – 9,5)	6,7 (6,0 – 8,5)	0,913

Dados expressos em média ± desvio padrão ou mediana (faixa interquartil).

FPI: fibrose pulmonar idiopática; AST: área de seção transversa.

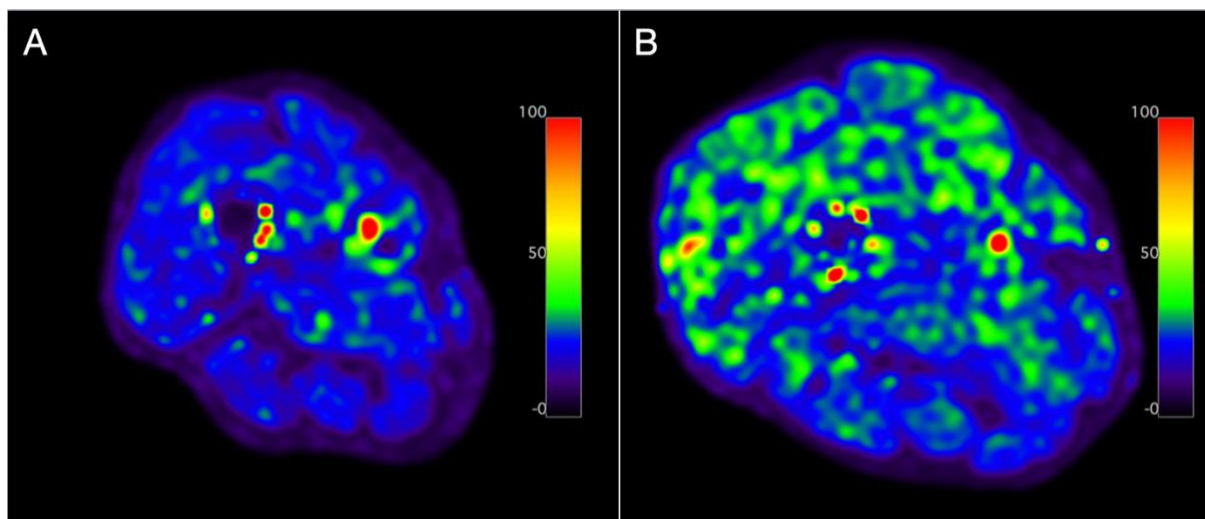


Figura 6. Exemplos de mapas de T2*, com mesmo nível de ampliação e escala de cores, em participante com FPI (A) e voluntário saudável sedentário (B).

5. DISCUSSÃO

5.1. IRM PULMONAR

5.1.1. Achados principais e cotejo com a literatura especializada

Predizer resposta a tratamento anti-inflamatório ou imunossupressor é de suma importância no contexto de pneumopatia intersticial com achados de TCAR indeterminados para fibrose e em que biopsia pulmonar não seja uma opção factível. No presente trabalho, descrevemos um sinal de IRM (SSFSE/PROPELLER T2 *match/mismatch*) que foi preditivo de resposta terapêutica e com forte concordância interobservador, a despeito da diferença de experiência entre os observadores.

A base para este sinal de imagem é provisional e merece investigação suplementar. A sequência de pulso SSFSE é padrão em IRM do tronco, devido ao curto tempo de aquisição, que a torna menos suscetível a artefatos de movimento,^{70,78} mas ela sofre de perda de sinal por decaimento T2⁷⁹ e exibe capacidade de discriminação em T2 relativamente baixa,⁸⁰ com sensibilidade boa para tecidos com T2 longo e inferior para lesões de T2 curto noutras regiões do corpo.^{81,82} PROPELLER, ao contrário, é uma técnica de aquisição com razão sinal-ruído intrinsecamente mais alta devido a sobreamostragem da região central do espaço k,⁷¹ sendo mais resistente a inomogeneidade de campo magnético e a artefatos de movimento, produzindo imagens de qualidade superior relativamente às sequências de pulso tradicionais.⁸³ Apesar de ter sido recentemente descrito o achado de T2 intermediário em áreas de fibrose pulmonar por técnica de mapeamento relaxométrico,⁸⁴ observamos que o padrão predominante nas imagens SSFSE T2 de pacientes sem resposta terapêutica (presumivelmente por predomínio de fibrose) é variável, a despeito dos tempos de eco relativamente curtos rotineiramente empregados.⁸⁵ O aumento perceptual na intensidade de sinal das anormalidades pulmonares e no seu contraste visual com o parênquima pulmonar aparentemente normal adjacente na sequência PROPELLER, levando à incorrespondência SSFSE/PROPELLER (*mismatch*), pode estar relacionado

à densidade de prótons nas regiões fibróticas,⁸⁶ não sendo explicada por diferenças nos tempos de eco, uma vez que seriam esperados valores mais baixos de intensidade de sinal em áreas de fibrose com tempos de eco mais longos. Por outro lado, áreas de predomínio inflamatório, com T2 mais longo e, portanto, intensidade de sinal comparativamente mais alta em SSFSE, mostrariam correspondência SSFSE/PROPELLER (*match*). Naqueles pacientes em que a correspondência ocorre com lesões de baixa intensidade de sinal em ambas as sequências, uma explicação possível seria a exiguidade de alterações histológicas, com baixa densidade de prótons e efeito de volume parcial levando ao sinal globalmente reduzido.

Yi et al⁸⁷ investigaram a utilidade da IRM na distinção de lesões pulmonares intersticiais com predomínio de fibrose daquelas com predomínio de inflamação, analisando individualmente os sítios de biopsia cirúrgica de pacientes com TCAR indeterminada para pneumonia intersticial usual e diagnóstico histopatológico prospectivo de pneumonia intersticial usual ou não-específica. Segundo os autores deste estudo, intensidade de sinal elevada em imagens ponderadas em T2 e padrão de realce precoce foram úteis para prever atividade de doença (efetivamente, histologia com predomínio de inflamação). No presente estudo, procuramos achados de IRM que fossem preditivos de resposta terapêutica objetiva, em vez de tentar identificar correlatos histológicos das opacidades em vidro fosco. Neste contexto, parâmetros de intensidade de sinal em imagens ponderadas em T2 não se mostraram diferentes entre os grupos de respondedores e não-respondedores, mas o padrão de realce foi parcialmente concordante com o observado no estudo de Yi et al. No nosso estudo, realce inicial com declínio precoce foi altamente preditivo e específico para resposta terapêutica (desfecho composto), porém com baixa sensibilidade.

Um dado notável foi a ausência de resposta funcional objetiva em mais da metade dos participantes (73% para o desfecho simples e 53% para o composto), numa coorte com padrão tomográfico dominante de opacidades em vidro fosco, achado frequentemente relacionado a anormalidades reversíveis. Por outro lado,

não houve diferença significativa na proporção de participantes com reticulação ou bronquiectasias de tração entre os grupos com e sem resposta terapêutica, apesar de serem achados usualmente considerados indicativos de alteração irreversível, o que nos leva a contestar esta suposição. Reconhece-se o comportamento variável desses achados de imagem,¹³ sobretudo quando não correspondem ao padrão dominante, mas a própria heterogeneidade fenomenológica das pneumopatias difusas, que admite a coexistência de inflamação e fibrose num único doente, e até mesmo numa única lesão, poderia justificar, ao menos parcialmente, esta observação aparentemente paradoxal.

5.1.2. Limitações do estudo

Embora nossos resultados sejam interessantes e inéditos, o estudo teve algumas limitações. Primeiramente, o tamanho amostral foi relativamente pequeno, restringindo a potência estatística e, por definição, limitando a capacidade de rejeição de hipóteses de nulidade falsas. Não obstante, o estudo demonstrou uma associação significativa entre duas das variáveis e o *status* de resposta terapêutica. Em segundo lugar, usar o parênquima pulmonar aparentemente normal adjacente como referência interna de intensidade de sinal pode ser inexato, uma vez que pode haver comprometimento incipiente nestas áreas. No entanto, esta é uma abordagem prática, que constitui a base interpretativa real da caracterização visual de heterogeneidade espacial em exames de imagem. Terceiro, ao se analisar o comprometimento pulmonar de maneira global por paciente, e não por lesão, incorre-se no risco de se menosprezar a heterogeneidade de manifestações das doenças pulmonares intersticiais e, ainda, de seleção tendenciosa das áreas mais representativas do padrão de comprometimento pulmonar para análise. Todavia, a análise global pode refletir com mais exatidão o estado da doença e se correlacionar melhor com parâmetros funcionais, também avaliados de modo global, por paciente.

5.2. IRM MUSCULAR

5.2.1. Considerações sobre os resultados

Disfunção muscular pode ser avaliada por meio de várias técnicas invasivas e não-invasivas. A força muscular pode ser medida por meio de dinamometria isocinética ou isométrica, mas não contribui para a elucidação de mecanismos fisiopatológicos. A estrutura e a composição musculares podem ser examinadas diretamente por meio de técnicas de amostragem tecidual, mas sua natureza invasiva e a baixa disponibilidade limitam seu uso generalizado. Modalidades de imagem permitem a avaliação não-invasiva de aspectos morfológicos, incluindo medidas de volume e massa, e a presença e o grau de mioesteatose. A IRM, em particular, pode fornecer dados relacionados ao metabolismo. Este é o primeiro estudo a abordar características específicas de IRM da musculatura esquelética em pacientes com FPI.

Observamos T2* significativamente mais curto no músculo reto femoral dos participantes com FPI, em comparação com voluntários saudáveis sedentários. Valores mais curtos de T2* sugerem maior inhomogeneidade do campo magnético local, e formulamos a hipótese de que este achado possa estar relacionado a concentrações mais elevadas de substâncias paramagnéticas no tecido muscular esquelético dos pacientes, como desoxi-hemoglobina ou desoximioglobina.⁸⁸⁻⁹⁰ Esta é uma hipótese que continua em aberto, sendo necessários estudos adicionais para investigar diretamente o papel potencial de um fator hipóxico/isquêmico na patogênese da disfunção muscular esquelética observada em pacientes com FPI. Isso poderia não apenas melhorar nossa compreensão dos mecanismos subjacentes à resposta reduzida destes pacientes à reabilitação pulmonar, mas também, em última análise, modificar abordagens terapêuticas.

Não observamos sinais visuais de edema muscular nos pacientes com FPI, o que desfavorece a hipótese de um componente miopático inflamatório difuso. Ainda neste mesmo sentido, os valores de T2 foram, em média, ligeiramente inferiores aos

observados no grupo controle, porém a diferença não foi estatisticamente significativa. As áreas de seção transversa e a fração de gordura musculares também não exibiram diferença intergrupar significativa, achados que corroboram o papel da inatividade física na intolerância ao exercício. Entretanto, a menor força quadricipital nos pacientes com FPI aponta para uma natureza multifatorial da disfunção muscular nesta condição,⁹¹ uma vez que seria de se esperar um maior grau de atrofia ou mioesteatose se a atrofia por desuso fosse o único mecanismo causal.

Previsivelmente, a complacência pulmonar foi mais baixa nos participantes com FPI, conforme evidenciado pelas medidas significativamente menores de CVF neste grupo. O decréscimo preferencial da CVF sobre o VEF₁ explica o índice de Tiffeneau-Pinelli significativamente mais alto no grupo de FPI, o que constitui um marcador de gravidade de doença.⁹² T_{lco} substancialmente menor no grupo de FPI também era previsto. Tanto as anormalidades funcionais pulmonares como a fraqueza muscular quadricipital podem contribuir para a diferença intergrupar de desempenho no teste de caminhada de seis minutos.

5.2.2. Limitações do estudo

Este trabalho teve algumas limitações. Devido ao recrutamento prospectivo, o tamanho da amostra foi pequeno, tendo sido especialmente difícil recrutar voluntários saudáveis com estilo de vida sedentário na faixa etária dos participantes com FPI. O pequeno tamanho amostral limita a potência estatística do estudo; logo, diferenças pequenas podem ter permanecido não descobertas. Ademais, o tamanho amostral impediu o adequado emprego de análises de correlação. Outra limitação foi o desenho transversal do estudo, que não permitiu avaliação do efeito da reabilitação pulmonar sobre as variáveis de IRM estudadas. Finalmente, alguns distúrbios musculares podem ser inaparentes em repouso, requerendo exercício ou isquemia para serem revelados.

6. CONCLUSÕES

Identificamos um sinal visual de IRM pulmonar potencialmente útil como preditor de resposta terapêutica a agentes anti-inflamatórios ou imunossupressores em doenças pulmonares intersticiais manifestas à TCAR com padrão dominante de opacidades em vidro fosco e sem faveolamento. A pesquisa de correspondência SSFSE/PROPELLER T2 (*match/mismatch*) é de simples realização e pode ser especialmente proveitosa caso uma biopsia pulmonar não seja conveniente ou exequível. No entanto, a utilidade prática deste sinal ainda carece de validação em estudos maiores. Declínio precoce do realce das opacidades pulmonares em vidro fosco foi um outro achado altamente preditivo e específico de resposta terapêutica, porém com baixa sensibilidade, o que deve limitar sua utilidade clínica.

No braço de IRM da musculatura crural, nosso estudo piloto mostrou T2* significativamente mais curto no músculo reto femoral de pacientes com FPI, sem diferenças significativas nas medidas de T2, fração de gordura ou áreas de seção transversa musculares, na comparação com voluntários sedentários saudáveis. Estes achados corroboram a noção de que atrofia por desuso esteja envolvida na disfunção muscular presente nos pacientes com FPI, mas sugerem, ainda, que outros fatores, como hipóxia tecidual, também contribuam. Não se caracterizou a presença de componente miopático inflamatório. Estas observações podem ter valor clínico nas estratégias de reabilitação de pacientes com FPI e merecem investigação adicional.

Em suma, distintas técnicas de IRM podem contribuir na investigação e na caracterização não-invasiva de aspectos diversos de doenças intersticiais pulmonares, fornecendo dados exclusivos desta modalidade diagnóstica, que podem não apenas concorrer para a compreensão de mecanismos fisiopatológicos como ainda encerrar implicações prognósticas e terapêuticas.

REFERÊNCIAS

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733–48.
2. Mikolasch TA, Garthwaite HS, Porter JC. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. *Clin Med*. 2017;17(2):146–53.
3. Flaherty KR. High-Resolution Computed Tomography and the Many Faces of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(4):367–8.
4. Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of Fibrotic Interstitial Pneumonia. Idiopathic versus Collagen Vascular Disease-related Subtypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):705–11.
5. Tansey D, Wells AU, Colby TV, Ip S, Nikolakoupolou A, du Bois RM, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology*. 2004;44(6):585–96.
6. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic Significance of Histopathologic Subsets in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):199–203.
7. Daniil Z, Gilchrist FC. A histologic pattern of nonspecific interstitial pneumonia is associated with a better prognosis than usual interstitial pneumonia in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):899–905.
8. Misumi S, Lynch DA. Idiopathic Pulmonary Fibrosis/Usual Interstitial Pneumonia. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(4):307–14.

9. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(2):e3–e19.
10. Hodnett PA, Naidich DP. Fibrosing Interstitial Lung Disease. A Practical High-Resolution Computed Tomography–based Approach to Diagnosis and Management and a Review of the Literature. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):141–9.
11. Rohatgi PK. Radiological evaluation of interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(5):337–45.
12. Assayag D, Kaduri S, Hudson M, Hirsch A, Baron M. High Resolution Computed Tomography Scoring Systems for Evaluating Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis Patients. *Rheumatol Curr Res*. 2012;1(S1):003.
13. Elicker BM, Kallianos KG, Henry TS. The role of high-resolution computed tomography in the follow-up of diffuse lung disease. *Eur Respir Rev*. 2017;26(144):170008.
14. Remy-Jardin M, Remy J, Giraud F, Wattinne L, Gosselin B. Computed Tomography Assessment of Ground-Glass Opacity: Semiology and Significance. *J Thor Imaging*. 1993;8(4):249–64.
15. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging 1. *Radiology*. 2008;246(3):697–722.
16. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. *High-Resolution CT of the Lung*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2015. p.89.
17. Ben Romdhane H, Brillet P-Y, Brauner M. Syndrome interstitiel. *Feuillets de Radiologie*. 2013;53(6):335–52.

18. Walter N, Collard HR, King Jr TE. Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3(4):330–8.
19. Bando M, Ohno S, Hosono T, Yanase K, Sato Y, Sohara Y, et al. Risk of Acute Exacerbation After Video–assisted Thoracoscopic Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2009;16(4):229–35.
20. Kim DS. Acute exacerbations in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2013;14(1):86.
21. Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim CM. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(6):639–44.
22. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(4):488–93.
23. Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology.* 2008;246(3):935–40.
24. Shin KM, Lee KS, Chung MP, Han J, Bae YA, Kim TS, et al. Prognostic determinants among clinical, thin-section CT, and histopathologic findings for fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: tertiary hospital study. *Radiology.* 2008;249(1):328–37.
25. Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(4):433–9.
26. McFadden RG, Carr TJ, Wood TE. Proton magnetic resonance imaging to stage activity of interstitial lung disease. *Chest.* 1987;92(1):31–9.

27. Gaeta M, Blandino A, Scribano E, Minutoli F, Barone M, Andò F, et al. Chronic Infiltrative Lung Diseases: Value of Gadolinium-Enhanced MRI in the Evaluation of Disease Activity—Early Report. *Chest*. 2000;117(4):1173–8.
28. Lutterbey G, Gieseke J, von Falkenhausen M, Morakkabati N, Schild H. Lung MRI at 3.0 T: a comparison of helical CT and high-field MRI in the detection of diffuse lung disease. *Eur Radiol*. 2005;15(2):324–8.
29. Lutterbey G, Grohe C, Gieseke J, von Falkenhausen M, Morakkabati N, Wattjes MP, et al. Initial experience with lung-MRI at 3.0T: Comparison with CT and clinical data in the evaluation of interstitial lung disease activity. *Eur J Radiol*. 2007;61(2):256–61.
30. Wielputz M, Kauczor H-U. MRI of the lung: state of the art. *Diagn Interv Radiol*. 2012;18(4):344–53.
31. Hochegger B, Marchiori E, Irion K, Souza AS, Jr., Volkart J, Rubin AS. Magnetic resonance of the lung: a step forward in the study of lung disease. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):105–15.
32. Biederer J, Beer M, Hirsch W, Wild J, Fabel M, Puderbach M, et al. MRI of the lung (2/3). Why ... when ... how? *Insights Imaging*. 2012;3(4):355–71.
33. Biederer J, Mirsadraee S, Beer M, Molinari F, Hintze C, Bauman G, et al. MRI of the lung (3/3). Current applications and future perspectives. *Insights Imaging*. 2012;3(4):373–86.
34. Puderbach M, Hintze C, Ley S, Eichinger M, Kauczor HU, Biederer J. MR imaging of the chest: a practical approach at 1.5T. *Eur J Radiol*. 2007;64(3):345–55.
35. Rajaram S, Swift AJ, Capener D, Telfer A, Davies C, Hill C, et al. Lung morphology assessment with balanced steady-state free precession MR imaging compared with CT. *Radiology*. 2012;263(2):569–77.

36. Biederer J, Both M, Graessner J, Liess C, Jakob P, Reuter M, et al. Lung Morphology: Fast MR Imaging Assessment with a Volumetric Interpolated Breath-Hold Technique: Initial Experience with Patients. *Radiology*. 2003;226(1):242–9.
37. Henzler T, Schmid-Bindert G, Schoenberg SO, Fink C. Diffusion and perfusion MRI of the lung and mediastinum. *Eur J Radiol*. 2010;76(3):329–36.
38. Attenberger UI, Ingrisch M, Busing K, Reiser M, Schoenberg SO, Fink C. MRT der Lungenperfusion. Technische Voraussetzungen und diagnostischer Stellenwert. *Radiologe*. 2009;49(8):739–47.
39. Fink C, Risse F, Semmler W, Schoenberg SO, Kauczor HU, Reiser MF. MRT der Lungenperfusion. *Radiologe*. 2006;46(4):290–9.
40. Ley S, Ley-Zaporozhan J. Pulmonary perfusion imaging using MRI: clinical application. *Insights Imaging*. 2012;3(1):61–71.
41. Eichinger M, Tetzlaff R, Puderbach M, Woodhouse N, Kauczor HU. Proton magnetic resonance imaging for assessment of lung function and respiratory dynamics. *Eur J Radiol*. 2007;64(3):329–34.
42. Pedersen MR, Fisher MT, van Beek EJR. MR imaging of the pulmonary vasculature – an update. *Eur Radiol*. 2006;16(6):1374–86.
43. Ibrahim E-SH, White RD. Cardiovascular magnetic resonance for the assessment of pulmonary arterial hypertension: toward a comprehensive CMR exam. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(8):1047–58.
44. Singer J, Yelin EH, Katz PP et al. Respiratory and Skeletal Muscle Strength in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011;31(2):111–19.
45. Mendes P, Wickerson L, Helm D et al. Skeletal muscle atrophy in advanced interstitial lung disease. *Respirology*. 2015;20(6):953–59.

46. Holland AE, Hill CJ, Gaspole I, Goh N, McDonald CF. Predictors of benefit following pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Respir Med.* 2012;106(3):429–35.
47. Kozu R, Senjyu H, Jenkins SC, Mukae H, Sakamoto N, Kohno S. Differences in response to pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration.* 2011;81(3):196–205.
48. Nolan CM, Kon SSC, Canavan JL et al. Preferential lower limb muscle weakness in idiopathic pulmonary fibrosis: Effects on exercise capacity. *Eur Respir J.* 2014;44(Suppl 58):P4492.
49. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y et al. Quadriceps Weakness Is Related to Exercise Capacity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2005;127(6):2028–33.
50. Leite Rodrigues S, Melo e Silva CA, Lima T, de Assis Viegas CA, Palmeira Rodrigues M, Almeida Ribeiro F. The influence of lung function and muscular strength on the functional capacity of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Rev Port Pneumol.* 2009;15(2):199–214.
51. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(9):1084–90.
52. Feng S, Chen D, Kushmerick M, Lee D. Multiparameter MRI Analysis of the Time Course of Induced Muscle Damage and Regeneration. *J Magn Reson Imaging.* 2014;40(4):779–88.
53. Yao L, Yip A, Shrader JA et al. Magnetic resonance measurement of muscle T2, fat-corrected T2 and fat fraction in the assessment of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(3):441–9.

54. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. Principles, Techniques, and Applications of T2*-based MR Imaging and Its Special Applications. *RadioGraphics*. 2009;29(5):1433–49.
55. Carlier PG, Marty B, Scheidegger O et al. Skeletal Muscle Quantitative Nuclear Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy as an Outcome Measure for Clinical Trials. *J Neuromuscul Dis*. 2016;3(1):1–28.
56. Mandić M, Rullmann E, Widholm P et al. Automated assessment of regional muscle volume and hypertrophy using MRI. *Sci Rep*. 2020;10(1):2239.
57. Kälin PS, Crawford RJ, Marcon M et al. Shoulder muscle volume and fat content in healthy adult volunteers: quantification with DIXON MRI to determine the influence of demographics and handedness. *Skeletal Radiol*. 2018;47(10):1393–1402.
58. Inhuber S, Sollmann N, Schlaeger S et al. Associations of thigh muscle fat infiltration with isometric strength measurements based on chemical shift encoding-based water-fat magnetic resonance imaging. *Eur Radiol Exp*. 2019;3(1):45.
59. Klarhöfer M, Madörin P, Bilecen D, Scheffler K. Assessment of Muscle Oxygenation With Balanced SSFP: A Quantitative Signal Analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27(5):1169–74.
60. Partovi S, Schulte A-C, Jacobi B et al. Blood Oxygenation Level-Dependent (BOLD) MRI of Human Skeletal Muscle at 1.5 and 3 T. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35(5):1227–32.
61. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4.

62. Launois C, Barbe C, Bertin E, Nardi J, et al. The modified Medical Research Council scale for the assessment of dyspnea in daily living in obesity: a pilot study. *BMC Pulm Med*. 2012;12:61.
63. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319–38.
64. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720–35.
65. Pereira CAC, Barreto SP; Simões JG et al. Valores de referência para espirometria em uma amostra da população brasileira adulta. *J Pneumol*. 1992;18(1):10–22.
66. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–7.
67. Collins CD, Wells AU, Hansell DM, Morgan RA, et al. Observer variation in pattern type and extent of disease in fibrosing alveolitis on thin section computed tomography and chest radiography. *Clin Radiol*. 1994;49(4):236–40.
68. ACR Manual on Contrast Media: American College of Radiology; 2013. Disponível em: <https://www.acr.org/-/media/ACR/files/clinical-resources/contrast_media.pdf>.
69. Wells AU, Desai SR, Rubens MB. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):962–9.
70. Semelka RC, Kelekis NL, Thomasson D, Brown MA, et al. HASTE MR Imaging: Description of Technique and Preliminary Results in the Abdomen. *J Magn Reson Imaging*. 1996;6(4):698–9.

71. Pipe JG. Motion Correction with PROPELLER MRI: Application to Head Motion and Free-Breathing Cardiac Imaging. *Magn Reson Med*. 1999;42(5):963–9.
72. Hessel SJ, Herman PG, Swensson RG. Improving Performance by Multiple Interpretations of Chest Radiographs: Effectiveness and Cost. *Radiology*. 1978;127(3):589–94.
73. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788–824.
74. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):684–91.
75. Rodrigues SL, Melo-Silva CA, Lima T, Viegas CAA, Rodrigues MP, Ribeiro FA. The influence of lung function and muscular strength on the functional capacity of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Rev Port Pneumol*. 2009;15(2):199–214.
76. Reeder SB, Pineda AR, Wen Z et al. Iterative Decomposition of Water and Fat With Echo Asymmetry and Least-Squares Estimation (IDEAL): Application With Fast Spin-Echo Imaging. *Magn Reson Med*. 2005;54(3): 636–44.
77. Pan J, Stehling C, Muller-Hocker C et al. Vastus lateralis/vastus medialis cross-sectional area ratio impacts presence and degree of knee joint abnormalities and cartilage T2 determined with 3T MRI – an analysis from the incidence cohort of the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(1):65–73.
78. Loening AM, Litwiller DV, Saranathan M, Vasanawala SS. Increased speed and image Quality for Pelvic single-shot Fast spin-echo imaging with Variable refocusing Flip angles and Full-Fourier acquisition. *Radiology*. 2017;282(2):561–8.

79. Zhang L, Kholmovski EG, Guo J, Choi SEK, et al. HASTE sequence with parallel acquisition and T2 decay compensation: application to carotid artery imaging. *Magn Reson Imaging*. 2009;27(1):13–22.
80. Bhosale P, Ma J, Choi H. Utility of the FIESTA Pulse Sequence in Body Oncologic Imaging: Review. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(6 Suppl):S83–S93.
81. Sodickson A, Morteke KJ, Barish MA, Zou KH, et al. Three-dimensional fast-recovery fast spin-echo MRCP: comparison with two-dimensional single-shot fast spin-echo techniques. *Radiology*. 2006;238(2):549–59.
82. Sugahara T, Korogi Y, Hirai T, Hamatake S, et al. Comparison of HASTE and segmented-HASTE sequences with a T2-weighted fast spin-echo sequence in the screening evaluation of the brain. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169(5):1401–10.
83. Deng J, Larson AC. Multishot Targeted PROPELLER Magnetic Resonance Imaging. Description of the Technique and Initial Applications. *Invest Radiol*. 2009;44(8):454–62.
84. Buzan MT, Eichinger M, Kreuter M, Kauczor HU, et al. T2 mapping of CT remodelling patterns in interstitial lung disease. *Eur Radiol*. 2015;25(11):3167–74.
85. Wild JM, Marshall H, Bock M, Shad RL, et al. MRI of the lung (1/3): methods. *Insights Imaging*. 2012;3(4):345–53.
86. Buzan MTA, Wetscherek A, Heussel CP, Kreuter M, et al. Texture analysis using proton density and T2 relaxation in patients with histological usual interstitial pneumonia (UIP) or nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). *PLoS ONE*. 2017;12(5):e0177689.
87. Yi CA, Lee KS, Han J, Chung MP, et al. 3-T MRI for Differentiating Inflammation- and Fibrosis-Predominant Lesions of Usual and Nonspecific Interstitial Pneumonia: Comparison Study with Pathologic Correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(4):878–85.

88. Kreuzer U, Wang DS, Jue T. Observing the ^1H NMR signal of the myoglobin Val-E11 in myocardium: An index of cellular oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(10):4731–3.
89. Kreis R, Bruegger K, Skjelsvik C et al. Quantitative ^1H Magnetic Resonance Spectroscopy of Myoglobin De- and Reoxygenation in Skeletal Muscle: Reproducibility and Effects of Location and Disease. *Magn Reson Med*. 2001;46(2):240–8.
90. Mancini DM, Wilson JR, Bolinger L, Li H, Kendrick K, Chance B, Leigh JS. In vivo magnetic resonance spectroscopy measurement of deoxymyoglobin during exercise in patients with heart failure. Demonstration of abnormal muscle metabolism despite adequate oxygenation. *Circulation*. 1994;90(1):500–8.
91. Panagiotou M, Polychronopoulos V, Strange C. Respiratory and lower limb muscle function in interstitial lung disease. *Chron Respir Dis*. 2016;13(2):162–72.
92. Soares MR, Pereira C, Ferreira R, Coletta ENAM, Lima MS, Storrer KM. A score for estimating survival in idiopathic pulmonary fibrosis with rest $\text{SpO}_2 > 88\%$. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015;32(2):121–8.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de consentimento para participação em pesquisa



Universidade de Brasília
Hospital Universitário de Brasília
Pneumologia – Radiologia e Diagnóstico por Imagem

Projeto de Pesquisa Colaborativo

Avaliação do papel da imagem por ressonância magnética na identificação de marcadores prognósticos não-invasivos em doenças intersticiais pulmonares

Pesquisadores responsáveis:

Wagner Diniz de Paula
Chefe do Centro de Imaginologia – HUB

Prof. Dr. Marcelo Palmeira Rodrigues
Professor Adjunto – Clínica Médica – Pneumologia

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, abaixo assinado, declaro ter lido ou ouvido e compreendido totalmente o presente documento, por meio do qual dou meu consentimento para participar como voluntário nesta pesquisa médica, que informa que:

1. estou participando por minha livre e espontânea vontade, a convite dos pesquisadores, de uma pesquisa para estudar doenças pulmonares por meio do exame de imagem por ressonância magnética. O objetivo da pesquisa é avaliar se a ressonância magnética pode fornecer informações úteis sobre essas doenças.
2. nenhum tipo de pagamento será feito ao voluntário e os pesquisadores se responsabilizam somente por problemas médicos pessoais que eventualmente possam surgir por causa da participação na pesquisa, embora nenhuma consequência danosa esteja prevista pelo tipo de pesquisa a ser realizada.
3. será feita uma consulta médica comum no início da sessão da pesquisa, por um dos pesquisadores responsáveis. Nessa consulta, serão feitas algumas perguntas sobre minha pessoa e meu estado de saúde e será feito um exame clínico habitual. No caso de serem necessários outros exames, estes serão pedidos e avaliados pelo próprio pesquisador ou, quando for o caso, recomendados para serem feitos de acordo com o médico que me acompanha.

4. a participação nessa pesquisa não obriga o voluntário nem o pesquisador a continuarem o acompanhamento médico um com o outro. Poderei escolher livremente o meu médico.
5. a sessão de pesquisa será realizada no Centro de Imaginologia do Hospital Universitário de Brasília, setor de Ressonância Magnética. Será realizado um exame de ressonância magnética das coxas e, em seguida, dos pulmões. No exame dos pulmões, será usado um contraste, injetado em uma veia do braço, para destacar os vasos sanguíneos e o tecido dos pulmões.
6. o exame de ressonância magnética é feito em repouso, e o maior desconforto esperado é somente o barulho do equipamento, que é tolerável. Os riscos do exame e do contraste são muito pequenos, mas terei de preencher cuidadosamente um questionário para identificar possíveis fatores de risco que contraindiquem a realização do exame. É raro acontecer (uma pessoa a cada 100 ou a cada 1000 exames), mas posso sentir sensação de frio no local da injeção do contraste, formigamento, coceira, tontura ou enjoo. Essas reações, caso ocorram, duram pouco tempo e desaparecem sem a necessidade de tratamento e sem deixar sequelas. Reações adversas mais graves, semelhantes a alergia, acontecem em cerca de um caso a cada 10.000 ou a cada 100.000 exames. Na eventualidade de uma reação adversa, a equipe do Centro de Imaginologia está preparada para tratá-la.
7. quando os exames da pesquisa estiverem prontos, poderei ser informado sobre os resultados e ter um laudo por escrito. Quaisquer informações médicas ou resultados obtidos serão mantidos em segredo e somente serão mostrados em trabalhos científicos ou reuniões de médicos, sem a identificação dos voluntários. Os resultados desta pesquisa serão publicados em meios de divulgação científica.
8. nenhum benefício para o voluntário deverá ser obrigatoriamente obtido pela participação nessa pesquisa, a não ser o da consulta médica e o da realização dos exames especializados que poderão fornecer informações sobre o meu estado de saúde.
9. fica garantido o meu direito de abandonar a participação nessa pesquisa a qualquer momento, sem nenhuma consequência ou prejuízo para mim, bastando para isso apenas comunicar o meu desejo aos pesquisadores.
10. esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde (CEP-FS) da Universidade de Brasília, de acordo com as normas da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde. Ao Comitê cabe a solução ou o encaminhamento de quaisquer questões éticas dessa pesquisa, de interesse do voluntário ou dos pesquisadores envolvidos.

Brasília - DF, ____ de _____ de _____.

Voluntário ou representante legal

**Responsável pela obtenção do
consentimento**

Valores típicos para os parâmetros de aquisição de IRM

Sequência de pulso	FOV (mm)	Espessura (mm)	Lacuna (mm)	Matriz de aquisição (frequência X fase)	TR/TE (ms)	FA (graus)	TI (ms)
SSFSE T2	380	8	0,4	256 X 192	800/40	90	NA
PROPELLER T2	380	6	1,8	256 X 256	4000/80	160	NA
LAVA T1	380	4	-2	320 X 160	4,2/2	12	NA
STIR	240	5	1	320 X 192	4000/40	180/90	150
T2 map	240	5	1	320 X 256	1000/[7,4 – 59,1]	90	NA
T2 starmap	240	5	1	64 X 64	39/[1,2 – 10,2]	25	NA
IDEAL	240	5	-2,5	256 X 256	10,6/6	10	NA

FOV: *field of view* (campo de visão); TR: tempo de repetição; TE: tempo de eco; FA: flip angle (ângulo de inclinação); TI: tempo de inversão; SSFSE: *single shot fast spin echo*; PROPELLER: *periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction*; STIR: *short tau inversion recovery*; IDEAL: *iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation*.

APÊNDICE C – ARTIGOS CIENTÍFICOS PROCEDENTES DO PROJETO

de Paula WD, Rodrigues MP, Ferreira NMC, Passini VV, Melo-Silva CA. Lung MRI to predict response or lack of response to treatment in interstitial lung disease: initial observations on SSFSE/PROPELLER T2 match/mismatch. *Expert Rev Respir Med.* 2020. DOI: 10.1080/17476348.2020.1828070.

de Paula WD, Rodrigues MP, Ferreira NMC, Passini VV, Melo-Silva CA. Noninvasive assessment of peripheral skeletal muscle weakness in idiopathic pulmonary fibrosis: a pilot study with multiparametric MRI of the rectus femoris muscle. *Multidiscip Respir Med.* 2020;15:707. DOI: 10.4081/mrm.2020.707.

ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO CEP/FM/UNB

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do papel da imagem por ressonância magnética na identificação de marcadores prognósticos não-invasivos em doenças intersticiais pulmonares

Pesquisador: Marcelo Palmeira Rodrigues

Área Temática:

Versão:

CAAE: 31326314.2.0000.5558

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 701.077

Data da Relatoria: 25/06/2014

Apresentação do Projeto:

Os autores esperam mostrar com o presente estudo que a imagem por ressonância magnética pode ser útil na caracterização prognóstica dos indivíduos portadores de doenças intersticiais pulmonares, contribuindo para a melhor seleção de candidatos a tratamento farmacológico potencialmente tóxico e evitando, assim, procedimentos invasivos e tratamentos desnecessários em pacientes com alto risco para complicações. Os autores esperam que a IRM possa ampliar o conhecimento sobre o comprometimento muscular esquelético periférico nas doenças intersticiais pulmonares e que possa também ser empregada na identificação de pacientes respondedores a treinamento de força muscular.

Os pacientes serão submetidos à avaliação clínica usual, serão realizados exames de imagem para caracterizar o comprometimento pulmonar (Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax e Imagem por Ressonância Magnética) e a musculatura das coxas (IRM).

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo geral e primeiro do presente projeto é identificar, em exames de imagem por ressonância magnética obtidos com técnicas convencionais, de uso clínico rotineiro e amplamente difundidas em nosso meio, características morfológicas e funcionais pulmonares que se

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.910-900

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3107-1918

E-mail: fmd@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 701.077

comportem como biomarcadores prognósticos nas doenças intersticiais pulmonares.

Adicionalmente, pretende-se investigar a relação entre características de imagem da musculatura esquelética periférica e o padrão de resposta funcional à reabilitação pulmonar, com o duplo propósito de se caracterizar o tipo de comprometimento muscular nas doenças intersticiais pulmonares e também de se identificar biomarcadores prognósticos de resposta ao treinamento.

Ainda relativamente à reabilitação pulmonar, pretende-se estudar o efeito desta sobre as características de imagem da musculatura, tanto nos pacientes respondedores como nos não-respondedores, no intuito de se obter informações que contribuam ao conhecimento dos mecanismos envolvidos nas duas situações, de resposta e não-resposta.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos envolvidos na pesquisa são apenas aqueles inerentes ao procedimento de imagem por ressonância magnética, incluindo o meio de contraste paramagnético empregado no exame. Sendo a ressonância magnética uma modalidade de imagem que não se utiliza de radiação ionizante no processo de aquisição do sinal biológico, e considerando os rígidos critérios de triagem empregados para a realização do procedimento, os riscos à saúde decorrentes do exame são ínfimos, não se esperando a ocorrência de efeito biológico deletério em exames de rotina. Relativamente aos meios de contraste paramagnéticos à base de gadolínio, a ocorrência de reações adversas é infrequente, variando entre 0,07% e 2,4%. A grande maioria das reações é de leve intensidade, incluindo sensação de frio no sítio da injeção, náuseas, parestesias, tontura e prurido transitórios. Reações similares a resposta alérgica são incomuns, com frequência variando entre 0,004% e 0,7%, e reações graves são extremamente raras (0,001% a 0,01%). Assim, é patente a segurança do exame quanto à probabilidade de ocorrência de reações adversas em indivíduos sem disfunção renal grave. Já nos pacientes com insuficiência renal grave, deve ser considerado ainda o risco de fibrose sistêmica nefrogênica, doença fibrosante e potencialmente fatal cujo principal fator de risco é a exposição a doses elevadas de certos meios de contraste à base de gadolínio na presença de doença renal crônica terminal (estágio 5) ou grave (estágio 4), com eTFG < 30 mLmin-1,73 m-2. Para se evitar a administração indevida de meio de contraste à base de gadolínio em pacientes com disfunção renal conhecida ou potencial, são empregados rígidos critérios de triagem, segundo diretrizes específicas, com confirmação laboratorial quando necessário. Especial atenção será dada aos portadores de doenças inflamatórias autoimunes sistêmicas que possam cursar com comprometimento renal.

Serão excluídos do estudo os indivíduos que apresentem contraindicações ao exame de

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** fmd@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 701,077

ressonância magnética, incluindo (mas não se limitando a) os portadores de certos dispositivos eletrônicos implantados, tais como marca-passo cardíaco incompatível com o ambiente de RM, neuroestimulador ou implante coclear; os portadores de material ferromagnético sujeito a deslocamento durante o exame, como clipe hemostático intracraniano ou fragmento metálico intraocular; os indivíduos que referirem ou manifestarem claustrofobia; e os indivíduos com contraindicação a meio de contraste à base de gadolínio, como aqueles com hipersensibilidade conhecida e os portadores de insuficiência renal grave ou falência renal.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente projeto é relevante e pode contribuir para a obtenção de marcadores prognósticos não-invasivos em doenças intersticiais pulmonares, propiciando uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

O projeto está bem descrito e os riscos são mínimos, particularmente relacionados ao uso de contraste radiológico. Os exames serão realizados em condições adequadas e com toda a infraestrutura para atendimento do paciente caso ocorra alguma intercorrência.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está bem elaborado, todo o procedimento a ser realizado está descrito, garante o sigilo dos dados e garante que o paciente pode retirar seu consentimento a qualquer momento que desejar.

Recomendações:

O projeto é relevante cientificamente e pode contribuir para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Está bem descrito, o TCLE está adequado, o cronograma está adequado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugerimos a aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O projeto apresenta objetivos bem definidos, metodologia adequada, os riscos apresentados são inerentes aos exames que fazem parte da rotina usual dos indivíduos portadores das patologias

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** fmd@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -
UNB



Continuação do Parecer: 701.077

que serão objeto deste estudo. Verifica-se cronograma de execução bem como TCLE bem elaborados e não há custo adicional para o paciente ou serviços. Verifica-se ainda que os resultados a serem obtidos poderão contribuir para o diagnóstico dos pacientes. Após discussão houve aprovação pelos membros do colegiado.

BRASILIA, 27 de Junho de 2014

Assinado por:
Florêncio Figueiredo Cavalcanti Neto
(Coordenador)

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** fmd@unb.br