



ESCOLA
SUPERIOR
DE TECNOLOGIA
DA SAÚDE
DE LISBOA



INSTITUTO
POLITÉCNICO
DE LISBOA

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

**OTIMIZAÇÃO DE UM NOMOGRAMA T1 E T2 MAPPING
MIOCÁRDICO**

ANA FILIPA PEREIRA SOARES

ORIENTADOR:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA RIBEIRO - Professora Adjunta da
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa - ESTeSL

CO-ORIENTADOR:

PROFESSOR DOUTOR HUGO MARQUES, MD – Hospital da Luz

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde
Ramo de Ressonância Magnética

(esta versão inclui as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2020

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

**OTIMIZAÇÃO DE UM NOMOGRAMA T1 E T2 MAPPING
MIOCÁRDICO**

ANA FILIPA PEREIRA SOARES

ORIENTADOR:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA RIBEIRO - Professora Adjunta da
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa - ESTeSL

CO-ORIENTADOR:

PROFESSOR DOUTOR HUGO MARQUES, MD – Hospital da Luz

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde

Ramo de Ressonância Magnética

(esta versão inclui as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2020

© Copyright by Ana Filipa Pereira Soares, ESTeSL, IPL

A Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor e que tal não viole nenhuma restrição imposta por artigos publicados que estejam incluídos neste trabalho.

Documento escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico da Língua Portuguesa (2009).

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Margarida Ribeiro, na qualidade de orientadora e ao Professor Doutor Hugo Marques, na qualidade de co-orientador, pela disponibilidade demonstrada ao longo da elaboração da tese e pela transmissão de conhecimento na área da Ressonância Magnética.

Aos Técnicos de Radiologia Fernando Gonçalves e Andreia Bernardo que colaboraram ativamente na fase de recolha de dados e desenho do estudo.

A todos os voluntários deste estudo que permitiram que fosse possível a realização do mesmo.

Aos meus colegas de trabalho que sempre me motivaram e apoiaram durante o desenvolvimento da dissertação.

E, por fim, à minha família, pelo seu apoio incondicional e incentivo ao longo de todo o percurso.

RESUMO

ABSTRACT

ÍNDICE

RESUMO.....	iv
ABSTRACT	v
ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES.....	ix
ÍNDICE DE GRÁFICOS	x
ÍNDICE DE TABELAS	xi
LISTA DE SIGLAS e ABREVIATURAS.....	xii
<i>Capítulo I: Introdução</i>	1
1.1 – Estado de Arte	4
<i>Capítulo II: Enquadramento Teórico</i>	12
2.1 – Fundamentos de Ressonância Magnética	13
2.1.1 – Ponderação de Imagens: T1 e T2.....	14
2.1.2 – Sequências de Pulso	15
2.2 –Ressonância Magnética Cardíaca	18
2.2.1 – Anatomia e Fisiologia do Coração	19
2.2.2 – Planos Anatômicos – Orientação do Eixo Cardíaco e Segmentação do Ventrículo Esquerdo	22
2.2.3 – Técnicas Paramétricas: Mapa T1	25
2.2.4 – Técnicas Paramétricas: Mapa T2	27
2.2.5 – Aplicações Clínicas.....	28
2.3 –Ressonância Magnética Abdominal	32
2.3.1 – Técnicas Paramétricas: Mapa T1	32
2.3.2 – Técnicas Paramétricas: Mapa T2	33
<i>Capítulo III: Problema Central e Metodologia</i>	34
3.1 – Motivação Científica.....	35
3.2– Objetivo Geral e Específicos	35
3.3 – Perguntas de Investigação.....	36
3.4 – Desenho e Método do Estudo.....	36
3.5 – Amostra do Estudo.....	37
3.6 - Critérios de inclusão e exclusão	37
3.7 – Variáveis	38

<i>Capítulo IV: Descrição do Estudo</i>	39
4.1 Local de desenvolvimento do estudo	40
4.2 Equipamento	40
4.3 Protocolo utilizado.....	41
4.4 Pós-processamento realizado.....	43
4.4 - Análise de Imagens.....	43
4.5 – Análise Estatística.....	45
<i>Capítulo V: Resultados</i>	47
5.1 - Descrição Geral da População	48
5.2 – Normograma T1 e T2 Mapping: Miocárdio.....	49
5.3 - Normograma T1 e T2 Mapping: Órgãos Sólidos Abdominais	51
<i>Referências Bibliográficas</i>	56

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Símbolos utilizados em diagramas de sequências de pulsos (SqP) no presente trabalho. Adaptado de [10].	15
Figura 2 - Diagrama de SqP do tipo Spin Echo convencional. Um par de pulsos de RF produz apenas um eco num dado TR, preenchendo apenas uma linha do espaço-K. Adaptado de [15].	16
Figura 3 - À esquerda: formação de um eco de gradiente. A primeira parte do gradiente retira o movimento em fase; a segunda parte devolve o movimento em fase. O pico do eco de gradiente fica abaixo da curva de decaimento T2*. À direita: diagrama de SqP Gradient Echo convencional. O gradiente de codificação em frequência é utilizado para retirar e devolver o movimento em fase dos spins. Adaptado de [15].	17
Figura 4 - Formação de ecos no steady-state (SSFP). O primeiro pulso de RF (RF1, vermelho) produz um sinal FID (vermelho). O segundo pulso de RF (RF2, amarelo) também produz um sinal FID (amarelo). O pulso RF2 coloca em fase a magnetização transversal residual que ainda está presente derivada do pulso RF1. Um spin echo (também denominado eco estimulado) é gerado. Este spin echo ocorre ao mesmo tempo que a aplicação do terceiro pulso de RF (RF3, azul). Assim, no pulso RF3 coexistem dois sinais: um FID (azul) derivado das propriedades de excitação do pulso RF3; e um spin echo (vermelho) produzido pelo pulso RF1 e pela colocação em fase dos spins excitados pelo RF2. As SqP do tipo GRE contêm dados produzidos pelos sinais FID e spin echo. O contraste é determinado pela seleção de qual destes sinais é utilizado para a formação da imagem. Adaptado de [6].	18
Figura 5 - Corte de um plano frontal do coração onde se visualiza a anatomia interna. [2]	19
Figura 6 - Circulação sistémica e pulmonar. Adaptado de [3]	20
Figura 7 - Artérias que irrigam o coração: As artérias da superfície anterior são visualizadas diretamente e com uma cor mais escura; as da superfície posterior são visualizadas através do coração e apresentam uma cor mais esbatida. Adaptado de [2]	21
Figura 8 - Orientação dos planos do corpo em relação ao paciente..Adaptado de: (GINAT et al., 2011)	22
Figura 9 - Orientação dos planos cardíacos: eixo curto, eixo longo horizontal e eixo longo vertical e as suas respetivas imagens. Fonte: (GINAT et al., 2011)	23
Figura 10 - Segmentação do ventrículo esquerdo. (A) Mapa polar com os segmentos do VE. (B) Mapa polar com a correlação entre os segmentos do VE e os possíveis territórios coronários. (C) Ventrículo esquerdo nos eixos curto basal, medial e apical e nos eixos longos, duas e quatro câmaras demonstrando a correta relação dos segmentos. Fonte:(Nacif et al., 2010)	24

ÍNDICE DE GRÁFICOS

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Parâmetros das sequências realizadas	42
Tabela 2 - Parâmetros das sequências Ax FLASH com o tipo de Trigger ECG	42
Tabela 3 - Descrição da população em estudo	48
Tabela 4 - Avaliação geral - Tempos de relaxamento em milissegundos para T1 e T2 em 3T	49
Tabela 5 - Diferenças nos grupos de voluntários, dependendo do sexo, IMC (índice de massa corporal em kg / m ²) e idade(anos). Tempos de relaxamento em milissegundos (diferenças significativas, p <0,05, itálico)-	50
Tabela 6 - Valores por corte de todos os voluntários e tempos de relaxamento em milissegundos.....	50
Tabela 7 - Avaliação geral dos tempos de relaxamento em milissegundos para T1 e T2 no fígado.....	51
Tabela 8 - Avaliação geral dos tempos de relaxamento em milissegundos para T1 e T2 no pâncreas	51
Tabela 9 - Avaliação geral dos tempos de relaxamento em milissegundos para T1 e T2 para os Rins (Direito e Esquerdo).....	52
Tabela 10 - Avaliação geral dos tempos de relaxamento em milissegundos para T1 e T2 para a próstata.....	52
Tabela 11 - Diferenças nos grupos de voluntários para o fígado, dependendo do sexo, e idade(anos). Tempos de relaxamento em milissegundos.....	53
Tabela 12 - Diferenças nos grupos de voluntários para o pâncreas, dependendo do sexo, e idade(anos). Tempos de relaxamento em milissegundos.....	53
Tabela 13 - Diferenças nos grupos de voluntários para Rins (Direito e Esquerdo), dependendo do sexo, e idade(anos). Tempos de relaxamento em milissegundos	54
Tabela 14 - Diferenças nos grupos de voluntários para a próstata, dependendo da idade(anos). Tempos de relaxamento em milissegundos (diferenças significativas, p <0,05, itálico).....	54

LISTA DE SIGLAS e ABREVIATURAS

2D – Bidimensional

3D- Tridimensional

ADC - Aparente Coeficiente de Difusão

ADP - Adenocarcinoma Ductal Pancreático

AHA - *American Heart Association*

BOLD – *Blood Oxygen Level Dependent*

CDI - Cardioversores Desfibriladores Implantáveis

ECG – Eletrocardiograma

ECV – Volume Extracelular

FA – *Flip Angle*

FID - *Free Induction Decay*

G_{C Fase} - Gradiente de Codificação de Fase

G_{C Freq} – Gradiente de Codificação de Frequência

G_{C Corte} - Gradiente de Codificação de Corte

GRE – Gradiente *Echo*

LL - *Look-Locker*

MC – Miocardiopatia

MCH – Miocardiopatia Hipertrófica

MCI - Miocardiopatia Inflamatória

MOLLI – *Modified Look-Locker Inversion*

PACS – *Picture Archiving and Communication System*

PC – Pancreatite Crônica

RF – Radiofrequências

RM – Ressonância Magnética

RMC – Ressonância Magnética Cardiovascular

ROI – Região de Interesse

RR – Distância entre duas ondas R sucessivas visualizadas no ECG

RSR – Razão Sinal-Ruído

RT – Realce tardio

SAPPHIRE - *SAturation-Pulse Prepared Heart-rate independent Inversion-REcovery*

SASHA - *SAturation recovery single-SHot Acquisition*

SE – *Spin Echo*

shMOLLI - *Shortened MOLLI*

SqP – Sequências de Pulso

SSFP - *Steady-State Free Precession*

T – Tesla

T1 - Tempo de Relaxamento Longitudinal

T2 – Tempo de Relaxamento Transversal

TE – Tempo de Eco

TR – Tempo de Repetição

TSE – Turbo *Spin-Echo*

VE – Ventrículo Esquerdo

Capítulo I: Introdução

A Ressonância Magnética Cardiovascular (RMC) tem uma de suas maiores vantagens na caracterização tecidual de diversas estruturas e doenças cardíacas. Nos últimos anos, essa caracterização deixou de ser apenas qualitativa e passou a ser medida de forma objetiva através de mapas paramétricos dos valores de T1 e T2. Esses mapas permitiram a mensuração de áreas de edema, inflamação, cicatrizes e, sobretudo, da avaliação de alterações miocárdicas sistêmicas que ocorrem no espaço extracelular cuja identificação não era possível até então por outras técnicas de ressonância ou demais métodos de imagem. As aplicações clínicas que se seguiram a esse desenvolvimento técnico foram extremamente rápidas e ampliaram de forma significativa a capacidade diagnóstica e prognóstica do cardiologista clínico em diversas doenças [1].

Neste tipo de avaliação quantitativa, são usadas técnicas de extração de um único tempo de relaxação (T1 ou T2) e são geralmente baseadas na aquisição de imagens sincronizadas com Eletrocardiograma (ECG) durante a diástase de batimentos cardíacos consecutivos numa única inspiração. No final da aquisição, as imagens adquiridas passam por uma adaptação em pixels com um modelo matemático que descreve melhor a evolução da magnetização em função do tempo de relaxamento desconhecido e dos parâmetros de sequência conhecidos [2].

Na teoria, cada aquisição deve apresentar uma ponderação de contraste baseada unicamente na variação de parâmetros de sequência específicos e no tempo de relaxamento desconhecido. Contudo, na prática, trata-se de uma simplificação excessiva devido à natureza complexa da física envolvida. Além disso, um modelo matemático analítico que descreve precisamente a multiplicidade de parâmetros que afetam a aquisição de imagens pode nem sempre estar disponível [2].

Os mapas T1 têm sido então utilizados para o cálculo de biomarcadores importantes do miocárdio como a fração do volume extracelular miocárdico e do T1 sem administração de contraste, enquanto que os mapas T2 têm sido usados para detectar e avaliar o edema e a inflamação [2].

Contudo, alterações patológicas na composição tecidual têm frequentemente manifestações semelhantes em diferentes sistemas orgânicos para além do coração como o fígado, rins, pâncreas e próstata. Por outras palavras, os órgãos fibróticos partilham semelhanças tanto na histopatologia como na imagem, incluindo a rigidez devido ao excesso de deposição de matriz extracelular, vascularização reduzida e superfície irregular devido à formação de fibroblastos. Também o edema se manifesta em diferentes órgãos através da acumulação excessiva de líquidos nas células ou dentro da matriz de colagénio do tecido intersticial. Outras doenças infiltrativas, como por exemplo, a deposição de ferro, amiloidose e acúmulo de lípidos provocam alterações sistémicas na composição dos tecidos, causando disfunções em diferentes órgãos incluindo o coração, fígado, rins, pâncreas e próstata.

Estes tipos de alterações patológicas dos tecidos podem ser observados e quantificados de modo não invasivo através das novas técnicas de imagem multiparamétricas, isto é, utilizando sequências quantitativas que permitem a quantificação direta dos mapas paramétricos T1 e T2.

Na RMC, o realce por gadolínio para a caracterização tecidual é considerado a técnica de imagem não invasiva *gold standard* para a avaliação da cicatriz do miocárdio, porém são várias as limitações importantes que decorrem deste processo, como por exemplo as diferenças existentes na intensidade do sinal entre o tecido cicatricial e o tecido normal, não sendo esta sensível à deteção de fibrose difusa. Além disso, as intensidades de sinal no realce por gadolínio são expressas numa escala arbitrária que desafia a comparação ao longo do tempo, e os tecidos melhorados não são apenas influenciados por parâmetros técnicos durante a aquisição da imagem, mas também pelo limite de intensidade arbitrariamente definido. Por outro lado, a imagem ponderada em T2 é por norma usada para avaliar a inflamação e o edema, no entanto, esse tipo de sequências são influenciadas por várias limitações como as diferenças regionais introduzidas pela variação do sinal e dificuldades na diferenciação entre edema e sangue subendocárdico na RMC.

Como tal, a quantificação dos valores de T1 e T2 através de mapas quantitativos por pixéis podem reduzir a variação na avaliação destas patologias e servem como uma alternativa à técnica de realce por gadolínio e imagem

ponderada em T2, uma vez que para além de identificarem e quantificarem o conteúdo dos tecidos patológicos, também permitem a comparação direta ao longo do tempo com tempo de análise reduzido.

Inicialmente, os esforços feitos neste tipo de imagem multiparamétrica com auxílio a mapas paramétricos T1 e T2 concentraram-se no coração, contudo, também podem ser aplicadas a outros órgãos, como os órgãos sólidos abdominais incluindo o fígado, rins, pâncreas e próstata.

O objetivo principal deste trabalho assenta então na otimização da criação de um normograma para caracterização dos mapas paramétricos T1 e T2, miocárdicos, em equipamento de Ressonância Magnética 3 Tesla, assim como na criação de um nomograma de mapas paramétricos T1 e T2 para órgãos sólidos abdominais como o fígado, rins, pâncreas e próstata.

Os objetivos secundários deste trabalho procuram compreender em que consiste um mapa paramétrico do miocárdio, de modo a aprender como se obtém e como se extrai a informação diagnóstica; apresentar, para cada mapa paramétrico (T1 e T2) referências sobre qual a sequência utilizada, tempo de relaxamento, valores normais e patológicos, distúrbios do miocárdio que podem ser detetados através de um desvio dos tempos de referência e com que finalidade podem estes ser usados, e por fim analisar, segundo o ponto de vista dos conhecimentos atuais, quais as limitações e potencialidades desta técnica de imagem.

1.1 – Estado de Arte

A diferenciação tecidual promovida pela RMC sempre foi baseada na distinção maioritariamente qualitativa entre um tecido tido como patológico e o tecido normal. Contudo, os últimos anos traduziram-se numa mudança conceitual na forma de se fazer essas avaliações e promoveram o recurso a novas técnicas que recebem o nome de mapas paramétricos.

Neste tipo de avaliação quantitativa, um determinado segmento do miocárdio pode ser examinado através da aquisição da mesma imagem com diferentes modulações de variáveis que permitem obter vários pontos e realizar

um ajuste da curva apropriada para se obter um valor objetivo. Os parâmetros medidos pelos mapas paramétricos incluem valores de T1, T2 e T2*, embora a utilização atual do T2* seja limitada à quantificação do ferro miocárdico.

Para a obtenção de um nomograma, e utilizando a definição de planos e segmentos proposta pela *American Heart Association (AHA)*, efetuam-se aquisições em curto eixo basal, médio e apical, assim como em planos de 4, 2 e 3 câmaras. Para quantificar o valor de T1 e T2, os contornos endocárdico e epicárdico podem ser delimitados manualmente, segmentando-os, ou desenhando regiões de interesse (ROI) que incluem cada segmento miocárdico, seguindo-se posteriormente o cálculo da média T1 e T2 dos valores obtidos.

Estes métodos têm como vantagem serem quantitativos, permitindo por exemplo realizar uma monitorização evolutiva (por exemplo perceber se há melhoria com um tratamento) e serem utilizados em doenças difusas, uma vez que não necessitam de comparação com segmentos normais (como por exemplo as técnicas de realce tardio miocárdico). Outra das vantagens será o facto de não necessitarem de contraste (podendo, no entanto, serem efetuadas antes e após o mesmo).

Para além da aplicação ao coração (atualmente a mais comum), os mesmos princípios podem ser aplicados a outros órgãos sólidos, nomeadamente a nível abdominal. Poderão permitir diferenciar lesões focais benignas e malignas, permitir quantificar a doença deposicional nos órgãos viscerais sólidos de forma não invasiva, permitir avaliar a doença hepática difusa como fibrose e cirrose, entre outras aplicações.

Neste sentido, o presente projeto propõe-se a avançar o estado da arte na medida em que pretende criar um nomograma para caracterização dos mapas paramétricos T1 e T2 miocárdicos em equipamento de Ressonância Magnética (RM) 3 Tesla (T), em virtude da variabilidade dos seus valores de referência, mediante a respetiva população e especificidades técnicas. Além disso pretende ainda avançar na criação de condições para um futuro desenvolvimento de um nomograma para órgãos sólidos abdominais.

Posto isto, sabe-se que os mapas miocárdicos em T1 e T2 utilizados na RMC prometem melhorar a caracterização tecidual e a deteção precoce da doença cardíaca.

Num estudo realizado por Von Knobelsdorff-Brenkenhoff *et al.* (2013) [3], que tinha como objetivo analisar a viabilidade do mapeamento T1 e T2 em equipamentos 3T e fornecer valores de referência, verificou em primeira instância que o impacto diagnóstico da alta variabilidade inter-sujeitos dos tempos de relaxamento T1 e T2 requer mais investigação. Para a realização deste estudo foram necessários 60 voluntários saudáveis, que foram submetidos ao mapeamento T1 e T2 para avaliação da função ventricular esquerda em 3 aquisições de eixo curto num equipamento 3T. Para aquisições T2 foram usadas sequências SSFP com diferentes tempos de preparação T2 e para as aquisições T1 foram usadas sequências MOLLI com 11 imagens SSFP antes e após a administração de contraste gadolínio. Os tempos de relaxamento T1 e T2 foram ainda quantificados por corte e segmento miocárdico. Posto isto, o estudo conclui que os mapas miocárdicos T1 e T2 em equipamentos 3T são viáveis e com boa qualidade de imagem, embora os artefactos de suscetibilidade magnética relacionados com a força do campo magnético tenham feito excluir alguns segmentos miocárdicos da análise.

As técnicas de imagem do miocárdio T1 e T2 tornam-se cada vez mais utilizadas na prática clínica. No entanto, enquanto os valores normais para os tempos T1 e T2 estão bem estabelecidos para RMC de 1,5T, os dados para o 3T permanecem escassos.

Deste modo, um outro estudo realizado por Roy, *et al.* (2017) [4], que tinha como objetivo determinar valores de referência normais em relação ao género e idade e reprodutibilidade dia a dia para mapas T1, T2, T2* e volume extracelular nativos em 3T em indivíduos saudáveis, demonstrou que os valores de referência miocárdicos T1, T2, T2* e volume extracelular são significativamente diferentes entre equipamentos de 1,5T e 3T. Este estudo excluiu qualquer voluntário com anormalidades cardíacas, tendo utilizado sequências MOLLI para avaliação ventricular esquerda em T1 e sequências SSFP para T2 e T2* num equipamento 3T, verificando-se ainda que os valores do T1 e ECV do miocárdio são dependentes do sexo e idade. Além disso, o autor descobriu que os valores

de T1 e volume extracelular eram dependentes de idade e sexo, enquanto que os valores de T2 era dependente da idade, sugerindo que é necessário ajustar a idade e o sexo ao interpretar intervalo normal de valores T1, T2 e volume extracelular para o exame clínico de RMC.

Os mapas paramétricos miocárdicos T1 e T2 sem a utilização de contraste endovenoso são técnicas promissoras para avaliação quantitativa de patologias miocárdicas difusas, no entanto, devido a dados conflitantes em relação aos valores normais, a implementação clínica de rotina desse método ainda é um desafio.

Um estudo realizado por Granitz *et al* (2018) [5], que tinha como objetivo estabelecer valores de referência para tempos de relaxamento T1 e T2 em voluntários saudáveis para equipamentos com configuração específica em 1.5T e 3T, mostrou que durante a prática clínica diária em voluntários saudáveis os tempos de relaxação T1 e T2 mostraram-se dependentes do sexo e da frequência cardíaca, mesmo em mapas T1 usando um menor ritmo cardíaco sensível da sequência MOLLI. Embora a idade e o índice de massa corporal não tenham afetado os tempos de relaxamento, foi encontrada uma dependência de género e frequência cardíaca mostrando maiores valores de T1 e T2 no sexo feminino, enquanto nos batimentos cardíacos mais altos, o alongamento de T1 e encurtamento dos tempos de relaxação T2 foram verificados. É de salientar, que a avaliação das características dos valores normais obtidos nos 60 voluntários saudáveis submetidos à RM, foram usadas as sequências MOLLI em T1 e as sequências GraSE em T2. Como tal, e particularmente propensos a artefactos foram feitas medições dos valores T2 no equipamento 3T e na parede inferolateral. No ajuste individual, os tempos médios para T1 foram $995,8 \pm 30,9$ ms em 1,5T e $1183,8 \pm 37,5$ ms em 3T e $55,8 \pm 2,8$ ms em 1,5T e $51,6 \pm 3$ ms em 3T para T2, indicando uma alta dependência dos valores de referência no protocolo de RM quando em comparação com a literatura. Além disso, os valores médios de T1 e T2 presumidos foram correlacionados no mesmo indivíduo. Dadas as evidências o autor conclui que os tempos de relaxamento T1 e T2 dependem de fatores fisiológicos e, principalmente, dos protocolos de RM. Portanto, os valores de referência devem ser validados em todas as instituições

radiológicas antes da implementação dos protocolos de mapeamento na prática clínica diária.

Como já foi referido nos estudos anteriormente mencionados, são diversas as alterações patológicas do tecido devido a processos como fibrose, edema e doença infiltrativa, que podem ser visualizadas e quantificadas de modo não invasivo pela RM, utilizando as propriedades de relaxamento T1 e T2. Verificou-se que a caracterização tecidual baseada no mapeamento T1 e T2 está atualmente a atravessar uma fase de transição de uma ferramenta de pesquisa para uma modalidade clínica, uma vez que a sua utilidade clínica foi estabelecida para diversas doenças como miocardite, amiloidose, *Anderson-Fabry* e deposição de ferro no que diz respeito a doenças associadas ao coração. Contudo, além do coração é possível aplicar estas mesmas técnicas não invasivas a outros órgãos do corpo humano, como os órgãos sólidos abdominais nomeadamente fígado, rins, pâncreas, entre outros.

Um estudo realizado por Luetkens *et al* (2018) [6], cujo principal objetivo consistia em avaliar os mapas T1 e T2 em RM com cálculo do volume extracelular (ECV) para diagnóstico e classificação de fibrose no fígado, utilizou técnicas de mapeamento temporal para a avaliação não invasiva de fibrose hepática em dois modelos de animais. Foram utilizados 60 ratos machos *Sprague-Dawley*, sendo que 20 desses ratos serviram como animais de controle e os restantes 40 foram induzidos dois modelos diferentes de cirrose: o modelo colestático de cirrose e um modelo tóxico de cirrose hepática. Posto isto, e após terem sido sacrificados uma hora na RM, a pressão portal foi medida invasivamente, enquanto a fibrose hepática foi quantificada pelo teor de hidroxiprolina, pela coloração com *Sirius red* e por uma coloração de actina do músculo liso, tendo sido os valores dos mapas T1 e T2 adquiridos em fases pré e pós-contraste e o teor de gordura hepática calculado através de mapas de frações de densidade.

Este estudo experimental em animais mostrou que o ECV derivado da ressonância magnética tem o potencial de quantificar fibrose hepática experimental e possivelmente também humana. Além disso, este estudo confirmou a utilidade dos valores hepáticos de T1 e T2 na avaliação não invasiva da fibrose hepática difusa em roedores. Ao usar dois modelos diferentes de

doença hepática crónica em ratos, este estudo demonstrou que a quantidade hepática T1 e T2 podem diferenciar os diferentes estados da fibrose hepática, conforme avaliado pela distribuição da fibrose na análise histológica, acúmulo total de colágeno (bioquimicamente avaliado) e também pela transcrição do colágeno tipo I. Estas evidências sugerem que o ECV medido na RM pode ser um marcador robusto para a avaliação da fibrose hepática e possivelmente também pressão portal. A estimativa do ECV requer a medição de valores de T1 no tecido e no sangue antes e após a administração extracelular de contraste com consideração ao hematócrito, representando a fração intracelular do compartimento sanguíneo. Os valores de T1 pré-contraste refletiram um sinal composto da célula (isto é, principalmente hepatócitos) e o compartimento extracelular, podendo ser medidos em casos de edema (aumento da fração da água na região extracelular compartimento, por exemplo, hepatite aguda) e em casos de aumento do espaço extracelular (por exemplo, fibrose hepática ou cirrose).

Comparado com o miocárdio, o fígado tem uma maior e mais variável vasculatura e compartimento sanguíneo, o que poderia influenciar as medidas de ECV. Contudo, o ECV, em particular, pode ser valioso como uma ferramenta de diagnóstico para a deteção e quantificação de fibrose hepática difusa porque é fácil de avaliar e pode ser ideal para estudos de pacientes, verificando-se que a abordagem de mapeamento T1 com cálculo de ECV tem potencial para ser implementada em exames de RM hepática em humanos.

No que diz respeito ao pâncreas sabe-se que a atual imagem por RM da doença pancreática é de natureza qualitativa, embora se saiba que a imagem quantitativa oferece várias vantagens, incluindo reprodutibilidade e sensibilidade aumentadas para detetar doenças leves ou difusas, sendo que o papel do mapeamento multiparamétrico na caracterização de vários tipos de tecidos na doença pancreática, como pancreatite crónica (PC) e adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) raramente são avaliados.

Deste modo, um estudo realizado por Wang *et al* (2020) [7], procurou avaliar a viabilidade do mapeamento multiparamétrico T1, T2 e aparente coeficiente de difusão (ADC), na definição das características dos tecidos que ocorrem na CP e ADP para melhorar o diagnóstico da doença. O autor recrutou

para o estudo 17 pacientes com ADP, 7 pacientes com PC e 29 pacientes saudáveis (pacientes controlo), perfazendo um total de 53 indivíduos. Todos eles foram submetidos a sequências qualitativas convencionais e sequências de mapeamento quantitativo sem contraste num equipamento 3T.

Neste estudo, foram encontradas diferenças significativas ao definir as características teciduais de todo o pâncreas com ADP, PC e o pâncreas saudável e comparando a massa ADP, o pâncreas a montante e a jusante usando os valores do T1, T2 e ADC, as diferenças medidas refletiram o desenvolvimento de PC para ADP até certo ponto e forneceram um novo método de acompanhamento da PC. Além disso, foi possível descobrir que uma combinação dos valores de T1, T2 e ADC era superior na caracterização das propriedades do tecido quando comparado a qualquer parâmetro único. Os valores de T1, T2 e ADC do todo o pâncreas com ADP foram mais altos em comparação com os outros dois grupos.

Como tal, conclui-se que o mapeamento multiparamétrico é viável para a avaliação das diferenças entre ADP, PC e pâncreas saudável, e que a combinação de múltiplos parâmetros de T1, T2 e ADC fornecem uma precisão mais alta em comparação com o resultado com qualquer parâmetro único na caracterização do tecido do pâncreas.

Apesar do uso frequente e bem-sucedido do mapeamento em RM nos outros órgãos, a aplicação destas técnicas ao sistema renal ainda é escassa.

No que diz respeito ao sistema renal do ser humano, sabe-se que os rins são órgãos bastante complexos e que as patologias renais induzem alterações (micro) estruturais e funcionais que podem ser capturadas através destas técnicas de mapeamento devido ao seu elevado contraste de tecidos moles, além de que têm a promessa de quantificar de forma não invasiva a inflamação e alterações teciduais, como intersticiais ou celulares, edema e / ou fibrose, bem como a função renal.

Vários artigos de revisão revelaram que o mapeamento renal quantitativo T1 e T2 demonstrou não apenas ser viável, mas também fornecer informações valiosas não invasivas sobre estrutura e função renal em pacientes saudáveis ou transplantados, tanto em equipamentos de 1.5 ou 3T.

Demonstrou-se que o T1 renal é modulado por hidratação e, em particular, o T1 cortical é sensível à oxigenação. O valor de T1 na diferenciação cortico-medular é um potencial biomarcador candidato para avaliar a rejeição aguda e crónica do aloenxerto, da necrose tubular aguda, da fibrose e da função renal, enquanto que o valor de T2 renal mostrou o potencial de avaliar o transplante renal e melhorar o diagnóstico e a progressão da doença renal poliquística dominante no estado inicial.

Entretanto, a variação nos valores de T1 e T2 é grande, principalmente devido à grande diversidade dos métodos de RM aplicados, mas também devido a fatores fisiológicos (por exemplo, o balanço hídrico durante jejum e diurese forçada) e alterações patológicas (por exemplo, fibrose) do parênquima renal. Em praticamente todas as doenças renais, a função renal e as microestruturas são alteradas juntas, e as diversas revisões em T1 e T2 revelaram a alta sensibilidade em relação a cada um desses processos, bem como a interpretação complicada de dados adquiridos devido à baixa especificidade.

Deve-se por isso concluir que os dados atualmente disponíveis sugerem que todo o potencial do mapeamento renal quantitativo T1 e T2 ainda não foi explorado e a seleção adequada de pacientes, com relação às comorbidades, juntamente com a padronização técnica e fisiológica, aumentará significativamente a especificidade da RM Renal.

Capítulo II: Enquadramento Teórico

2.1 – Fundamentos de Ressonância Magnética

A RM é uma técnica composta por vários elementos eletromagnéticos. Um deles corresponde à bobine magnética principal, responsável por aplicar um campo magnético constante ao longo de um determinado eixo (z), sendo representada por um vetor B_0 , com uma força específica. O B_0 é medido em unidades Tesla (T), sendo 1T aproximadamente 20 000 vezes o campo magnético da Terra [8]. Os sistemas de RM típicos apresentam geralmente campos magnéticos de 1,5T.

O corpo humano apresenta na sua constituição uma grande quantidade de átomos de hidrogénio, distribuídos sobretudo pelo tecido adiposo e pelo conteúdo corporal de água [9]. Os átomos de hidrogénio (prótons únicos de carga positiva) apresentam uma propriedade intrínseca, designada spin nuclear, que lhes confere um pequeno campo magnético. Os spins apresentam uma orientação aleatória, no entanto, quando sujeitos a um campo magnético externo fixo (B_0), tendem a alinhar-se na mesma direção. Através de uma bobine de transmissão de radiofrequências (RF), pode-se aplicar pulsos de RF aos prótons, perturbando o seu alinhamento no estado de equilíbrio prévio. Consequentemente, estes sofrem um desvio do eixo z e adquirem um movimento de rotação em torno deste mesmo eixo. Quanto maior for a amplitude do pulso de RF, maior é o desvio do eixo z em direção ao plano formado pelos eixos y e x, formando um ângulo α maior.

Após a aplicação do pulso, os núcleos retornam gradualmente ao seu estado de equilíbrio, num processo designado relaxação. A relaxação ocorre tanto a nível longitudinal (T1: retorno do alinhamento na direção do eixo z), como transversal (T2: perda do movimento de rotação uniforme entre os vários átomos no plano xy) [8].

O aparelho de RM apresenta também bobines com gradientes orientados no planos x, y e z, assim como uma antena de receção de sinal, que permite captar a energia emitida pelos átomos de hidrogénio, localizando-a espacialmente, e convertendo-a, através da transformação de Fourier, numa imagem [8].

2.1.1 – Ponderação de Imagens: T1 e T2

Uma das maiores vantagens da RM é a capacidade de gerar contraste tecidual, o que se relaciona intimamente com o facto de os diferentes tecidos apresentarem T1 e T2 próprios.

Um tecido com um curto T1, como o tecido adiposo, apresenta uma troca de energia favorável, pelo que existe um rápido retorno ao estado de equilíbrio. Ao configurar a aplicação dos pulsos de RF para um curto Tempo de Repetição (TR: tempo entre o início de duas excitações seguidas, na mesma sequência), os tecidos com T1 curtos estarão mais rapidamente disponíveis para serem excitados, enquanto que os tecidos com T1 longos estarão ainda num “período refratário” com recuperação parcial, apresentando menor sinal.

Um tecido com um longo T2, como as moléculas de água ou com um aumento do conteúdo de água quando há edema ou inflamação, apresenta pouca interação intermolecular e uma lenta diminuição do movimento rotacional uniforme. Aplicando um longo Tempo de Eco (TE: tempo entre o início de uma sequência e o momento em que o sinal é recebido), os tecidos com maior T2 irão ter, aquando da aquisição de sinal, uma maior quantidade de átomos em fase e, conseqüentemente, um maior sinal [8-9].

Assim, consoante os parâmetros pré-estabelecidos na aplicação dos pulsos, obtêm-se imagens com contraste tecidual diferente. A aplicação de uma sequência de pulsos com TR e TE curtos, privilegia o contraste entre tecidos com diferentes T1, sendo designada Ponderação T1; o inverso, com a aplicação de TR e TE longos, privilegia o contraste entre tecidos com diferentes T2, designando-se por Ponderação T2. No caso de se optar por um TR longo e TE curto, as imagens apresentam elevado sinal, mas pouco contraste entre elas. Neste caso designa-se por Densidade Protónica [8].

2.1.2 – Sequências de Pulso

As sequências de pulso (SqP) permitem controlar a forma como o sistema aplica os pulsos e gradientes. Assim, no seu conjunto, uma SqP inclui uma série de pulsos de RF, a aplicação de gradientes e os respetivos intervalos de tempo [10]. As SqP controlam todo o tipo de hardware que está envolvido no processo de aquisição e medição do sinal.

Um diagrama de SqP é uma forma simples e esquemática de representar a aplicação de pulsos e gradientes, muito utilizada por vários autores, sendo por isso importante perceber o que representam. Os diagramas são compostos por linhas horizontais, que representam o eixo do tempo; cada linha expõe informação sobre um componente de hardware diferente. Se os componentes forem representados em separado têm que existir pelo menos quatro linhas horizontais: uma para o pulso de RF e outras três para os gradientes de campo magnético (no presente trabalho vêm indicados como G_{CFreq} , G_{CFase} , G_{Corte}). Numa orientação vertical, ou seja, desvios abaixo ou acima da linha horizontal, representa-se a atividade de cada componente; diferentes símbolos são utilizados para representar esta atividade (Figura 1) [11], [12].



Figura 1 - Símbolos utilizados em diagramas de sequências de pulsos (SqP) no presente trabalho. Adaptado de [10].

Existem dois grandes grupos de SqP em RM: *Spin Echo* (SE) e *Gradient Echo* (GRE) (Figura 2.11). Outras SqP são derivações que evoluem destes dois tipos convencionais, conseguidas através da manipulação de vários parâmetros. A aquisição pode ser bidimensional (2D), com um corte adquirido de cada vez, ou tridimensional (3D), com um volume de dados adquirido numa só aquisição [11].

Nas SqP SE (Figura 2), um pulso de RF de 90° excita os prótons, forçando o vetor de magnetização a dirigir-se para o plano transversal. Quando o pulso de

RF cessa, os núcleos começam a perder o comportamento de fase, passando pelo relaxamento T1, T2 e T2*. Um pulso de RF de 180° é aplicado num tempo igual a metade do TE, provocando a re-focalização dos prótons. Quando os núcleos estão novamente em fase (no TE total), um eco (denominado eco de *Hahn*) é produzido e lido.

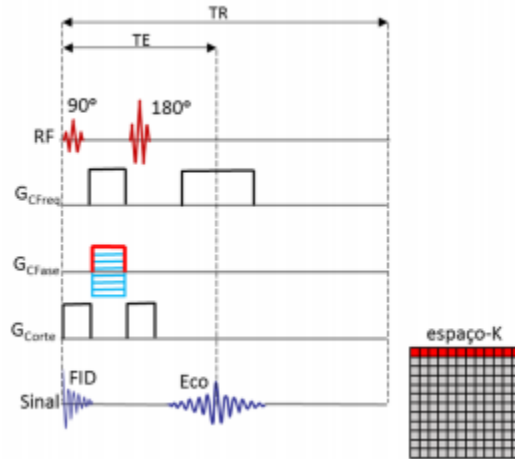


Figura 2 - Diagrama de SqP do tipo SE convencional. Um par de pulsos de RF produz apenas um eco num dado TR, preenchendo apenas uma linha do espaço-K. Adaptado de [13].

Este tipo de SqP consegue produzir imagens ponderadas em T1, T2 ou densidade protónica, sendo por isso considerada a sequência chave da RM. Este tipo de SqP origina um tempo de exame muito longo visto que apenas uma linha do espaço-K é preenchida a cada TR, não sendo regularmente utilizada. Esta SqP serve de base para as suas variantes de aquisição mais rápida [10], [12], [13].

Nas SqP GRE, o termo *Gradient Echo* refere-se a uma família de várias sequências que utilizam pulsos de excitação com um *flip angle* parcial (menor do que 90°) e gradientes de campo magnético para gerar um eco, ao invés de utilizar um pulso de RF de 180° de refocalização como é o caso das SqP do tipo *Spin Echo* (Figura 3). Desta forma, apenas parte da magnetização longitudinal é convertida para o plano transversal (e não a sua totalidade, como acontece com um pulso de 90° nas SqP *Spin Echo*). Quando o pulso de RF cessa, gera-se um sinal FID (*Free Induction Decay*), sinal que traduz a perda da capacidade de indução de corrente na bobine, visto que o vetor de magnetização transversal

também vai reduzindo, devido aos fenómenos de relaxamento) que é produzido devido a não homogeneidades do campo magnético principal e ocorre a perda de fase dos spins durante o relaxamento T2*. Os gradientes vão ser utilizados para devolver esse movimento em fase (denominados gradientes positivos ou *rewind*) ou remover o movimento em fase dos spins (gradiente negativo ou *spoilers*). Primeiro, é aplicado um gradiente que induz a dispersão de fase dos spins. Depois, um gradiente de polaridade oposta voltar a refocalizar os spins, induzindo um sinal na bobine, contendo informação de relaxamento T1 e T2*; este sinal é denominado eco de gradiente. [10], [11], [13]. Porém, primeiramente, torna-se necessário esclarecer o conceito de *steady-state* em RM.

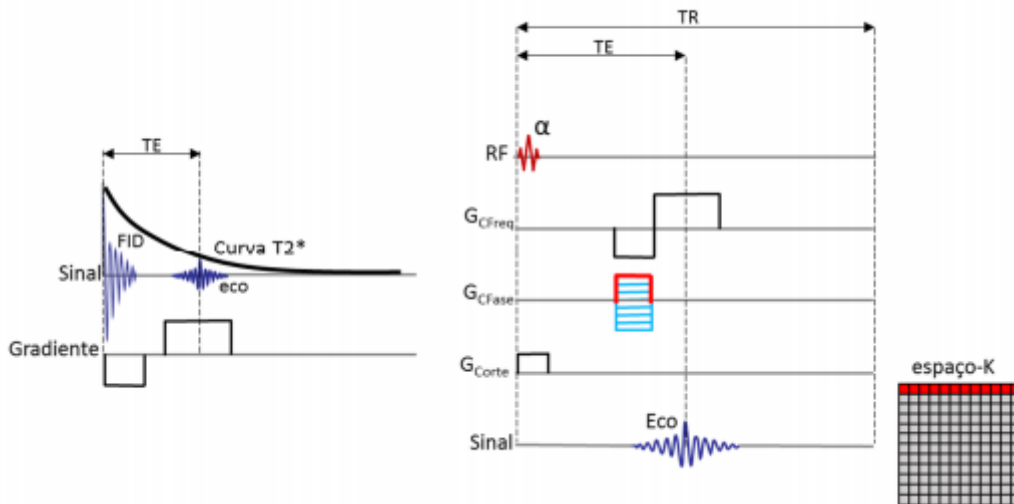


Figura 3 - À esquerda: formação de um eco de gradiente. A primeira parte do gradiente retira o movimento em fase; a segunda parte devolve o movimento em fase. O pico do eco de gradiente fica abaixo da curva de decaimento T2*. À direita: diagrama de SqP Gradient Echo convencional. O gradiente de codificação em frequência é utilizado para retirar e devolver o movimento em fase dos spins. Adaptado de [13].

O *steady-state* (SSFP, do inglês, *Steady-State Free Precession*) é um termo utilizado para definir uma situação estável (Figura 4). Em RM, os núcleos de hidrogénio ganham energia via fenómeno de excitação com pulsos de RF, sendo influenciada pelo *flip angle* aplicado. Por outro lado, perdem energia para o meio, facto que é influenciado pelo TR. Se for seleccionada uma certa combinação de TR e *flip angle* é possível atingir um estado em que a energia do núcleo se mantém constante, o *steady-state*. No *steady-state*, a magnetização longitudinal coexiste com a magnetização transversal. Com a seleção de parâmetros capazes de atingir o *steady-state*, a magnetização transversal pode

acumular-se ao longo de sucessivos TR, denominando-se magnetização transversal residual.

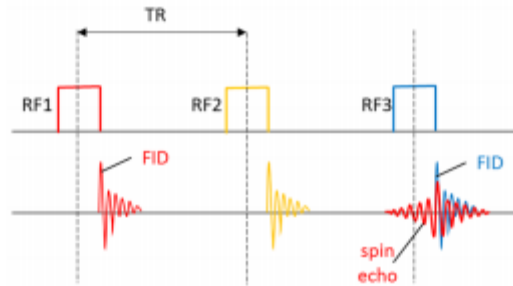


Figura 4 - Formação de ecos no steady-state (SSFP). O primeiro pulso de RF (RF1, vermelho) produz um sinal FID (vermelho). O segundo pulso de RF (RF2, amarelo) também produz um sinal FID (amarelo). O pulso RF2 coloca em fase a magnetização transversal residual que ainda está presente derivada do pulso RF1. Um spin echo (também denominado eco estimulado) é gerado. Este spin echo ocorre ao mesmo tempo que a aplicação do terceiro pulso de RF (RF3, azul). Assim, no pulso RF3 coexistem dois sinais: um FID (azul) derivado das propriedades de excitação do pulso RF3; e um spin echo (vermelho) produzido pelo pulso RF1 e pela colocação em fase dos spins excitados pelo RF2. As S_qP do tipo GRE contêm dados produzidos pelos sinais FID e spin echo. O contraste é determinado pela seleção de qual destes sinais é utilizado para a formação da imagem. Adaptado de [10].

2.2 –Ressonância Magnética Cardíaca

A RMC é um método de imagem não invasivo, sem recurso a radiação e com capacidade de efetuar cortes em múltiplos planos, com elevada resolução espacial e temporal, o que lhe confere uma maior capacidade diagnóstica [14]. Acresce-lhe a capacidade de caracterização tecidual, em particular na avaliação de alterações de perfusão, na deteção de edema e áreas de fibrose miocárdica. Um estudo recente indica que, mesmo os doentes com *pacemakers* ou cardioversores desfibrilhadores implantáveis (CDI) não compatíveis com Ressonância Magnética e, portanto, contraindicados para a realização deste exame, quando submetidos a um protocolo escrito, com monitorização e reprogramação do aparelho, apresentam uma baixa taxa de falência de aparelho ou de eventos clinicamente adversos [15].

Assim sendo, a RMC surge como um novo exame de referência para diagnosticar e avaliar a função cardíaca, com nítidas vantagens no diagnóstico etiológico [11].

2.2.1 – Anatomia e Fisiologia do Coração

O coração encontra-se localizado na porção inferior da cavidade torácica entre os pulmões. Este é constituído por quatro câmaras: duas aurículas e dois ventrículos, estando as aurículas e os ventrículos separados por válvulas [16].

A figura 5 é uma representação esquemática da anatomia cardíaca visualizada num corte coronal, sendo dado especial realce às quatro cavidades cardíacas que se encontram salientadas a negrito.

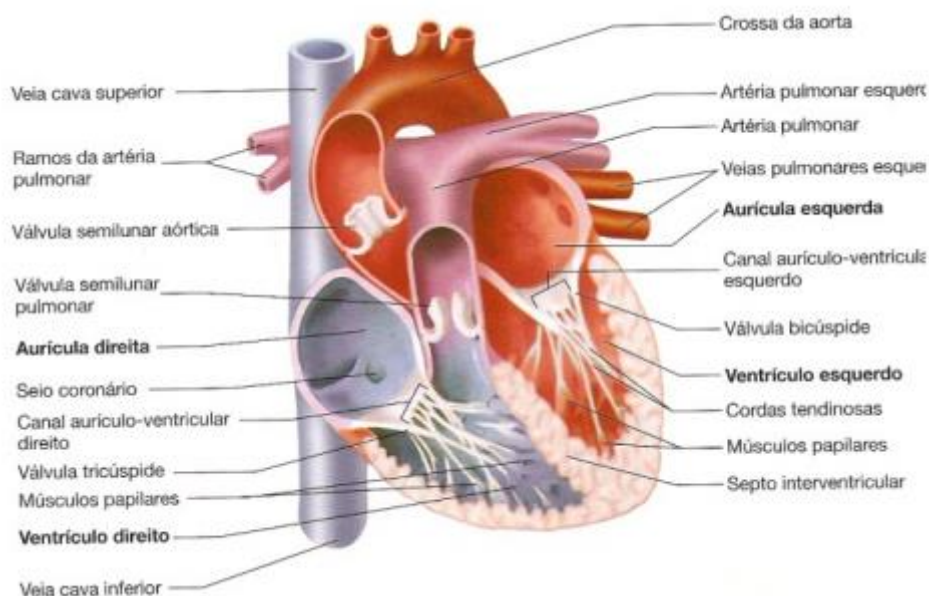


Figura 5 - Corte de um plano frontal do coração onde se visualiza a anatomia interna. [2]

É fácil pensar no coração como duas bombas, que impulsionam o sangue para os locais onde ele é necessário. À aurícula direita chega sangue venoso que regressa dos diferentes órgãos, à aurícula esquerda chega sangue arterial proveniente dos pulmões, passando para os respetivos ventrículos. Cada ciclo cardíaco compreende um período de sístole, em que ocorre a contração ventricular, e um período de diástole, em que ocorre o relaxamento ventricular. [16, 17].

A sístole do ventrículo direito impulsiona o sangue venoso pela artéria pulmonar para os pulmões, onde este é arterializado, regressando à aurícula esquerda pelas veias pulmonares. A sístole do ventrículo esquerdo impele o

sangue através da artéria aorta para este ser distribuídos por todos os tecidos. Na figura 6 encontra-se uma representação esquemática da circulação sistémica e pulmonar [17].

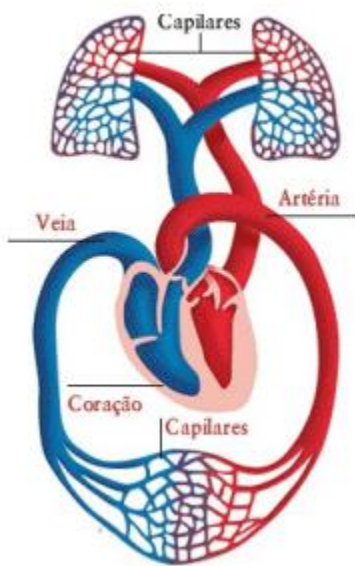


Figura 6 - Circulação sistémica e pulmonar. Adaptado de [3]

Os volumes de sangue ejetado, bem como o que permanece nas câmaras após cada sístole e diástole são importantes medidas usadas na clínica como indicativas da função cardíaca. Assim uma das medidas a que a CPM permite aceder é a Fração de Ejeção que corresponde à percentagem de sangue que é ejetada dos ventrículos em cada sístole. Outras medidas também importantes de são o volume tele-diastólico e o volume tele-sistólico [16, 18, 19].

Durante a sístole o ventrículo esquerdo diminuiu as suas dimensões em pelo menos 20% ao longo do seu eixo longo e 40% ao longo do seu eixo curto, à medida que as paredes do ventrículo esquerdo contraem. Durante a diástole o miocárdio relaxa, sem que primeiro haja um declínio no volume, mas com uma perda da pressão do ventrículo esquerdo, esta fase é chamada de relaxamento isovolumétrico, como a pressão decresce abaixo do valor da aurícula esquerda, então a válvula mitral abre e é dado início à fase de enchimento rápido. Imediatamente anterior à diástole [18].

O coração, responsável pelo bombear do sangue que permite a irrigação de todos os outros órgãos do corpo, é também responsável pela sua própria

irrigação. Quando o ventrículo esquerdo contrai, a válvula aórtica abre e o sangue é ejetado através da artéria aorta. Esta possui a sua primeira divisão próxima do coração, formada pelas artérias coronárias direita e esquerda, as responsáveis pela permanente irrigação miocárdica [16,18].

Sempre que situações fisiológicas, exigem um aumento de aporte sanguíneo aos tecidos é necessário que o coração aumente a sua função, com um conseqüente aumento da sua própria irrigação e aporte de oxigênio. Como forma de o coração responder de forma positiva a esta demanda são necessárias alterações no fluxo coronário [20].

Alterações patológicas no diâmetro das artérias coronárias podem restringir o suprimento sanguíneo do miocárdio (principalmente em situações de maior demanda cardíaca) provocando um comprometimento da fisiologia e viabilidade miocárdicas.

A figura 7 é ilustrativa da irrigação miocárdica, estando realçadas as artérias coronárias direita e esquerda [16,18].

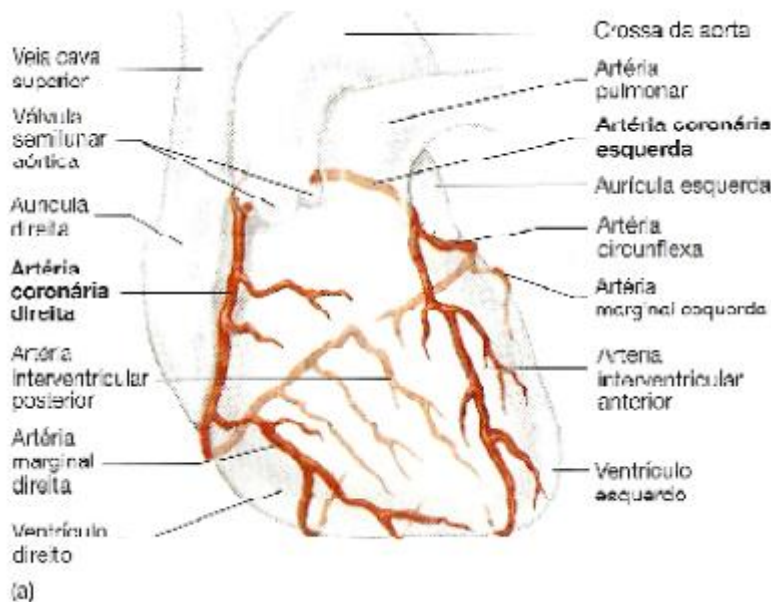


Figura 7 - Artérias que irrigam o coração: As artérias da superfície anterior são visualizadas diretamente e com uma cor mais escura; as da superfície posterior são visualizadas através do coração e apresentam uma cor mais esbatida. Adaptado de [2]

2.2.2 – Planos Anatômicos – Orientação do Eixo Cardíaco e Segmentação do Ventrículo Esquerdo

Os dois principais sistemas de coordenadas usados em RMC incluem os planos do corpo e os cardíacos. Os planos anatômicos estão orientados ortogonalmente ao eixo longo do corpo e são: axial, sagital e coronal, como se ilustra na Figura 8. Eles são utilizados para obter as imagens de exploração que fornecem uma descrição qualitativa da morfologia cardíaca [21].

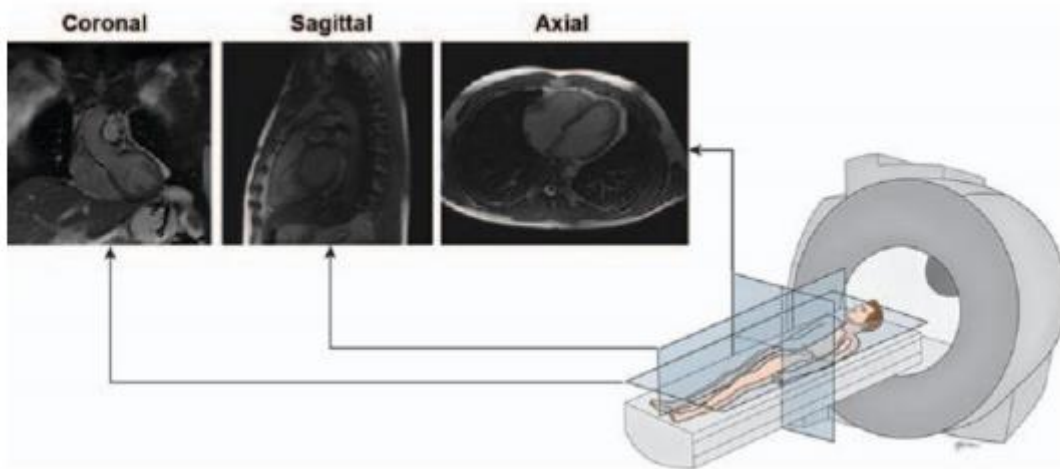


Figura 8 - Orientação dos planos do corpo em relação ao paciente..Adaptado de [21].

Através do plano axial são capturadas as quatro câmaras do coração e o pericárdio simultaneamente; o sagital mostra os grandes vasos que surgem na continuidade dos ventrículos e o coronal pode ser usado para avaliar a saída ventricular, o átrio esquerdo e as veias pulmonares. No entanto, a obliquidade ($\approx 45^\circ$) destes planos às paredes do coração impede a caracterização anatômica e funcional com precisão. Por isso, estas informações devem ser obtidas a partir de planos cardíacos especializados.

Os planos cardíacos são definidos ao longo de uma linha que se estende desde o ápice cardíaco até o centro da válvula mitral (eixo longo do coração) usando as imagens do plano axial do corpo. Como pode ser observado na Figura 9 eles são: eixo curto (*short axis*), eixo longo horizontal (*horizontal long axis*)

(vista de quatro câmaras) e eixo longo vertical (*vertical long axis*) (vista de duas câmaras).

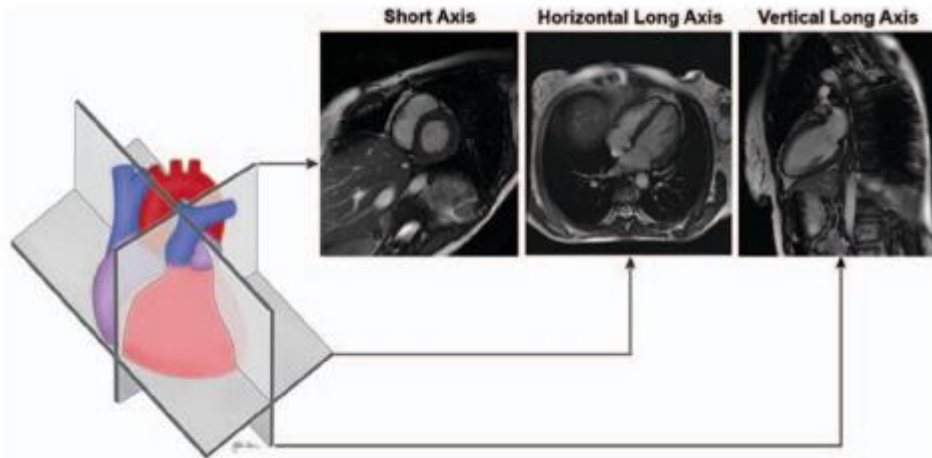


Figura 9 - Orientação dos planos cardíacos: eixo curto, eixo longo horizontal e eixo longo vertical e as suas respectivas imagens. Adaptado de [21].

O plano do eixo curto é obtido perpendicularmente ao eixo longo do coração, de forma que podem ser adquiridas imagens desde a base até o ápice. Isso permite avaliar o miocárdio em suas porções basal, medial e apical, o tamanho do ventrículo esquerdo, quantificar a função cardíaca e a contractilidade do ventrículo [22].

O eixo longo horizontal é gerado selecionando o plano horizontal que é perpendicular ao eixo curto. Ele atravessa as quatro câmaras cardíacas, o que permite a avaliação do tamanho delas e da posição valvular. Também permite avaliar as válvulas mitral e tricúspide simultaneamente, entre outras estruturas anatômicas.

O eixo longo vertical está definido ao longo do plano vertical ortogonal ao eixo curto. Ele é paralelo ao plano sagital orientado através do eixo do coração. Pode ser adquirido em duas direções, para analisar o trato de entrada do ventrículo esquerdo ou o trato de saída [21].

Por recomendação das sociedades de imagem e de cardiologia, foi realizada uma padronização do estudo da segmentação miocárdica entre os vários métodos de imagem do coração.

O ventrículo esquerdo é subdividido em 17 segmentos e pode ser representado pelo gráfico do tipo *bull's eye* ou mapa polar (Figura 10). Nessa representação, encontramos três planos de corte: o basal, medial e apical. O basal estará representando os segmentos de 1 a 6, sendo estes, respetivamente, o anterior basal, ântero-septal basal, ínfero-septal basal, inferior basal, ínfero-lateral basal e o ânterolateral basal. O medial estará representando os segmentos de 7 a 12, sendo estes, respetivamente, o anterior medial, ântero-septal medial, ínfero-septal medial, inferior medial, ínfero-lateral medial e o ântero-lateral medial. O apical estará representando por apenas quatro segmentos de 13 a 16, sendo estes, respetivamente, o anterior apical, septal apical, o inferior apical e o lateral apical. O segmento 17 é o ápex, segmento estudado apenas nos eixos longos do VE.

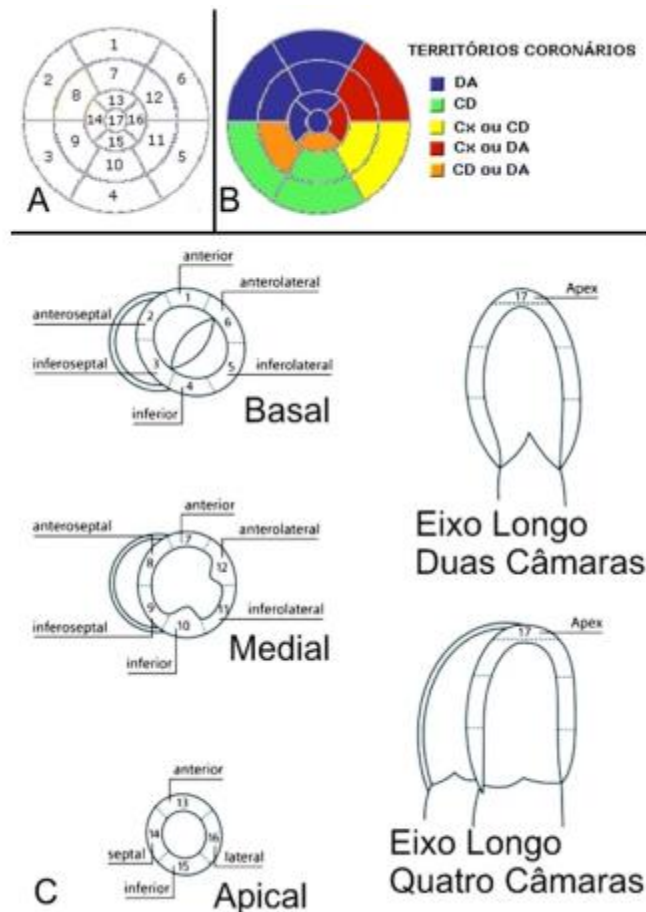


Figura 10 - Segmentação do ventrículo esquerdo. (A) Mapa polar com os segmentos do VE. (B) Mapa polar com a correlação entre os segmentos do VE e os possíveis territórios coronários. (C) Ventrículo esquerdo nos eixos curto basal, medial e apical e nos eixos longos, duas e quatro câmaras demonstrando a correta relação dos segmentos. Adaptado de [22].

2.2.3 – Técnicas Paramétricas: Mapa T1

Segundo Perea Palazón *et al.* (2016) [23], as sequências de mapeamento T1 são realizadas com sincronização eletrocardiográfica e podem empregar diferentes técnicas na aquisição das imagens para obter uma curva de recuperação de T1. A partir daqui, a equipa realiza um cálculo automático e apresenta como resultado final uma única imagem que é um mapa paramétrico no qual o tempo de relaxamento, medido em milissegundos, é transferido pixel por pixel, e uma escala de cores é aplicada para facilitar a análise visual.

Ou seja, o mapa T1 consiste na formulação de um mapa paramétrico, no qual é evidenciado o valor do tempo de relaxamento longitudinal (T1) de cada pixel daquela região estudada. O mapa é baseado numa série de imagens adquiridas em diferentes tempos após um pulso de radiofrequência do tipo inversão-recuperação ou pulso de 180°, que inverte os núcleos do hidrogénio em relação ao campo magnético. Por meio dessas imagens, a diferentes tempos depois do pulso de radiofrequência inicial, pode-se medir a mudança da intensidade de sinal das imagens e assim o tempo que os núcleos de hidrogénio do miocárdio levam para recuperar o sinal. Isto é o tempo de relaxamento longitudinal ou T1 do miocárdio. Para sua perfeita execução, são necessárias aquisições em momentos idênticos de diferentes ciclos cardíacos [23].

A maioria dos equipamentos de RM já inclui a capacidade de executar uma sequência que pode ser usada para o mapeamento de T1, chamada de sequência Look-Locker, (também conhecida como TI scout). A sequência LL é limitada pela variabilidade da frequência cardíaca e aquisição durante as diferentes fases do ciclo cardíaco, processo previamente detalhado. Portanto, o contorno dos limites epicárdico e endocárdico é limitado por efeitos de volume parciais [24].

Para as imagens de T1, a primeira sequência que permitiu a produção de mapas em tempos de pausa respiratória razoável foi conhecida como *Modified Look-Locker Inversion* (MOLLI) em 2004. Essa técnica é baseada em pulsos de inversão da magnetização longitudinal que são aplicados repetidamente ao longo de diversos batimentos cardíacos, representando três imagens adquiridas

seguidas de três batimentos de pausas sem imagens, com mais três imagens, três batimentos de pausa e cinco imagens ao final. Essa sequência permitiu pela primeira vez a obtenção de um mapa de T1 miocárdico com dezassete batimentos, sendo a imagem gerada na mesma fase do ciclo cardíaco [1].

Posto isto, uma variação da sequência MOLLI desenvolvida em Oxford foi apresentada em 2010 recebendo o nome de *Shortened MOLLI* (shMOLLI). Na técnica de shMOLLI, também são utilizadas aquisições com inversão de pulso, com apenas nove batimentos cardíacos e, portanto, de forma mais rápida que as demais combinações anteriores. Como é bastante curta, não há tempo para recuperação total da magnetização longitudinal, mas o algoritmo usa uma interpretação condicional utilizando os dois últimos pontos de aquisição apenas em casos em que o T1 é mais curto [1].

Por fim, sequências adicionais de RMC, incluindo *SAturation recovery single-SHot Acquisition* (SASHA) e *SAturation-Pulse Prepared Heart-rate independent Inversion-REcovery* (SAPPHIRE), estão sendo ativamente estudadas, mas não são comumente usadas na prática clínica [24].

Estas novas técnicas para obtenção dos mapas foram sugeridas utilizando métodos de recuperação de saturação no lugar dos pulsos de inversão, sendo a técnica mais conhecida até o momento a denominada SASHA. Nas técnicas de MOLLI e shMOLLI há uma conhecida subestimativa dos valores reais de T1 devido principalmente à transferência de magnetização entre os diversos pulsos contínuos e a influência de T2. Nas técnicas de recuperação de saturação esse problema é eliminado já que cada batimento tem seu próprio pulso de saturação, não havendo influência entre eles [1].

Além dessas, técnicas que incorporam também novos métodos de aquisição do espaço k em menor tempo possibilitando resoluções espaciais muito superiores as atuais já estão sendo implementadas, como a ANGIE. Essas técnicas permitem não só a avaliação do ventrículo esquerdo, mas também de estruturas mais finas, como o ventrículo direito ou as paredes atriais, e podem ser adquiridas em respiração livre também melhorando as limitações de recuperação de magnetização das sequências MOLLI [1].

Dada a aquisição de imagens, o mapa T1 é pós-processado off-line, rastreando uma ROI numa zona do miocárdio onde não há RT, evitando a inclusão de gordura epicárdica e volume sanguíneo. Uma alternativa é traçar os contornos epicárdicos e endocárdicos em cada corte, segmentá-lo seguindo o modelo da *American Heart Association (AHA)* e calcular a média, embora essa técnica seja mais lenta e possa dar erros devido à presença de artefactos de movimento, principalmente no meio da região inferolateral e apical do ventrículo [23].

As técnicas de mapeamento T1 têm despertado grande interesse clínico, uma vez que oferecem uma alternativa à biópsia endomiocárdica e fornecem informações prognósticas sobre morbidade e mortalidade cardíaca.

2.2.4 – Técnicas Paramétricas: Mapa T2

A imagem de RMC ponderada em T2 é por norma usada para avaliar a inflamação miocárdica. No entanto, a qualidade de imagem, a reprodutibilidade e a avaliação subjetiva das imagens ponderadas em T2 têm sido fatores limitantes na sua adoção clínica. Para superar esses desafios, surgiu o mapeamento miocárdico T2 para quantificar diretamente a inflamação e o edema miocárdico local [25].

Dois tipos de sequência podem ser usados para esse fim. O primeiro tipo é uma sequência do tipo Turbo *Spin-Echo* (TSE) tradicional com tempos de eco variáveis e obtenção da curva a partir das imagens isoladas. Esse tipo de aquisição não é tão comum pois traz consigo todas as limitações conhecidas das imagens de TSE além de exigir aquisições em diversas pausas respiratórias. Mais recentemente, para obtenção de imagens numa única pausa ou através de respiração livre, tem sido implementada uma técnica de SSFP com o chamado T2-prep, um módulo de preparação antes do *readout* que permite na mesma aquisição a geração de três imagens a partir de TEs variáveis. A partir dessas imagens uma curva de decaimento pode ser gerada e o T2 calculado [25].

Segundo Perea Palazón *et al.* (2015) [26], para corrigir o movimento cardíaco e respiratório residual entre os grupos de imagens, utiliza-se um

algoritmo não rígido de correção do movimento. As imagens obtidas são processadas ajustando a curva de recuperação de T2 com cada pixel para produzir o mapa de T2. No pós-processamento, os dados são adquiridos num eixo curto nos níveis basal, médio-ventricular e apical e em dois longos eixos (horizontal e vertical). Para quantificar o valor do T2, os contornos endocárdico e epicárdico podem ser delimitados manualmente, segmentando-os, seguindo o modelo da *American Heart Association* (AHA), ou desenhando ROI's que incluam cada segmento do miocárdio.

O mapeamento T2, em termos de aplicações clínicas pode detetar territórios miocárdicos edematosos numa variedade de patologias cardíacas, incluindo infarto do miocárdio, miocardite, cardiomiopatia de *Tako-tsubo* e rejeição de transplante de coração.

2.2.5 – Aplicações Clínicas

A utilização de mapas T1 e T2 na prática clínica ainda está relativamente limitada devido ao processo evolutivo técnico que estes métodos têm vindo a sofrer rapidamente nos últimos anos. Assim, serão listadas a seguir as situações clínicas mais comuns na utilização de ambos os métodos respeitando uma ordem em que os primeiros itens representem casos de maior evidência científica e robustez de dados para casos em que esses limites ainda não foram bem determinados.

Amiloidose

A Amiloidose corresponde a uma infiltração de vários órgãos por depósitos insolúveis extracelulares de fibrilhas, devido à conformação anormal de proteínas normalmente solúveis [27,28]. A Amiloidose Cardíaca descreve o envolvimento do coração como parte da Amiloidose Sistémica (mais comum) ou como um fenómeno isolado e é classificada de acordo com a proteína precursora [28].

A infiltração amiloide interrompe a função contrátil e a condução elétrica e influencia o fluxo coronário, conduzindo a um espessamento e aumento da rigidez da parede ventricular com surgimento de disfunção diastólica precoce. Com a progressão da doença, ocorre necrose dos miócitos e fibrose intersticial, resultando numa disfunção ventricular sistólica [27].

Esta doença é uma das situações em que o T1 nativo está alterado de forma consistente e reprodutível em comparação aos valores de referência normal, uma vez que utilizando a técnica de shMOLLI é possível mostrar que o T1 miocárdico nativo está significativamente aumentado. A utilização deste mapa T1 tem também especial importância, uma vez que pacientes com amiloidose podem apresentar-se com insuficiência renal significativa que limitam o uso de contraste à base de gadolínio, e nessas situações, mesmo sem esse recurso, é possível se estabelecer um diagnóstico preciso.

Doença de *Anderson-Fabry*

A Doença de *Anderson-Fabry* é uma patologia genética ligada ao cromossoma X, caracterizada por uma deficiência de α -galactosidase A. Este déficit enzimático resulta numa acumulação de glicosíngolípidos nos lisossomas de várias células e órgãos, incluindo o coração. A deposição de esfingolípidos contribui para a vacuolização de miócitos, hipertrofia e fibrose, culminando em anomalias da condução elétrica e insuficiência cardíaca associada ao desenvolvimento de uma miocardiopatia restritiva secundária [28, 29].

Nesta doença rara, o uso do T1 nativo mostra-se importante, pois apresenta ser significativamente inferior aos valores de indivíduos normais, e é particularmente importante no diagnóstico diferencial de causas de hipertrofia ventricular esquerda, pois em todas as outras situações, como cardiomiopatia hipertrófica, amiloidose, doenças aórticas ou hipertensão, o valor de T1 está aumentado em relação ao normal.

Miocardite

A Miocardite é uma doença inflamatória do miocárdio, diagnosticada por critérios histológicos, imunológicos e imunohistoquímicos. Quando associada a uma disfunção cardíaca (sistólica ou diastólica) classifica-se como uma Miocardiopatia Inflamatória (MCI) [30].

Como a miocardite é caracterizada por alterações teciduais regionais do miocárdio, a RMC é considerada um dos melhores exames para seu diagnóstico e determinação prognóstica. Apesar de os critérios tradicionais incorporarem o uso da relação de sinal de imagens ponderadas em T1 e T2, diversos estudos têm vindo a demonstrar que os mapas paramétricos podem substituir esses critérios com melhor acurácia [31]. No caso do uso dos valores de T1, uma das grandes vantagens é a ausência de necessidade de injeção de contraste [31], com o T1 nativo tendo a mesma área sobre a curva que o RT com maior sensibilidade que as imagens ponderadas em T2 tradicionais [32]. Da mesma forma que o mapa de T1, também foi demonstrado que o uso de mapas de T2 consegue localizar as áreas envolvidas na miocardite com melhor sensibilidade do que imagens ponderadas em T2 apenas.

Miocardiopatias

As Miocardiopatias (MC) são doenças do miocárdio, com anomalias estruturais e funcionais não explicadas pela presença de e sem evidência de doença coronária, hipertensão, doença valvular ou doença cardíaca congénita, suficiente para causar a alteração observada [33].

A MC Hipertrófica (MCH) é a doença cardiovascular hereditária mais prevalente, atingindo uma prevalência de 1:500 na população geral. Caracteriza-se por uma hipertrofia excessiva e inapropriada do ventrículo esquerdo na ausência de condição de aumento da pós-carga, geralmente com uma função contrátil preservada [34, 35]. A MCH é uma doença genética, de transmissão tipicamente autossómica dominante, associada a mutações nas proteínas sarcoméricas, sendo frequente a identificação de um *cluster* familiar [35, 36, 37].

A MC Dilatada é a miocardiopatia mais comum e caracteriza-se por uma dilatação de ventricular com consequente disfunção sistólica e diminuição da fração de ejeção [33, 38]. A dilatação e disfunção do ventrículo direito podem estar presentes, não sendo obrigatórias para o diagnóstico [33].

Em diversas cardiomiopatias o estudo dos mapas de T1 mostrou que o valor nativo encontra-se por norma elevado, principalmente no que diz respeito à miocardiopatia hipertrófica e dilatada.

Outras Aplicações Clínicas

Além das situações acima mencionadas, existem algumas outras condições clínicas em que os mapas de T1 e T2 também foram investigados, mas cuja migração para a prática ainda fica um pouco mais limitada devido aos poucos estudos ou números pequenos de sujeitos.

Como tal, destaca-se o uso dos mapas de T1 e T2 na investigação do enfarte agudo e crónico, sendo ambos os valores utilizados não só para identificação das áreas de enfarte *per se*, mas também da área sob risco adjacente, edema e obstrução microvascular [39]. Além disso, os mapas de T2 também se mostram sensíveis aos níveis locais de oxigênio permitindo identificação de áreas de isquemia e hiperemia pelas mudanças de perfusão observadas localmente com técnicas conhecidas como *Blood Oxygen Level Dependent* (BOLD) (dependentes do nível de oxigênio sanguíneo) [40].

Além da amiloidose já devidamente caracterizada acima, também nos pacientes portadores de lúpus e esclerose sistémica a investigação com mapa de T1 revelou alterações miocárdicas, além das já determinadas pelos métodos tradicionais [41, 42].

2.3 –Ressonância Magnética Abdominal

Em contraste com RM clínica, que emprega diferenças nas propriedades dos tecidos, como tempos de relaxamento T1 ou T2, para gerar contraste para subsequente interpretação subjetiva da imagem, a imagem quantitativa por RM utiliza parâmetros para avaliação e determinação das propriedades biológicas fundamentais do tecido, como os tempos de relaxamento T1 ou T2, e visa quantificar esses parâmetros fundamentais do tecido [43].

Para ilustrar, os órgãos fibróticos compartilham semelhanças tanto na histopatologia quanto na imagem, incluindo rigidez devido à excessiva deposição de matriz extracelular, vasculatura reduzida e superfície irregular devido à formação de fibroblastos [43].

Também o edema se manifesta em diferentes órgãos como acumulação excessiva de líquidos dentro das células edema) ou dentro da matriz de colágeno do tecido intersticial espaços (edema intersticial) [43].

Doenças infiltrativas como a deposição de ferro e acúmulo de lipídios levam a alterações sistêmicas na composição do tecido, causando disfunção de diferentes órgãos, incluindo, fígado, pâncreas, rim e próstata.

2.3.1 – Técnicas Paramétricas: Mapa T1

Dados quantitativos de relaxamento T1 encontraram vários fatores clinicamente relevantes aplicações no abdômen.

No fígado, na imagem pré-clínica, a medida do tempo de relaxamento em T1 mostrou o potencial de ajudar na diferenciação das metástases colorretais do fígado normal e melhorar a detecção de lesões. Os tempos de relaxamento T1 dos tumores hepáticos aumentam com o crescimento, sugerindo que pode haver uma aplicação na monitorização da resposta à terapia [44].

Na doença hepática difusa, especificamente na doença hepática gordurosa, as taxas de relaxamento em T1 variam de acordo com a intensidade da lesão, de modo que as formas agudas doença hepática gordurosa prolonga

o relaxamento T1 enquanto formas crônicas de lesão tendem a diminuir as taxas de relaxamento T1 [44].

No rim, na imagem pré-clínica, o relaxamento T1 mostrou potencial para ser um marcador confiável de lesão, incluindo edema, inflamação e fibrose [44]. Estudos recentes sugerem que caracterização da composição do tecido renal via valores T1 reais sem contraste pode ser útil na diferenciação renal específica estados de doença, como imagem de fibrose renal.

No parênquima renal, esplênico e hepático, a administração de oxigênio reduz o relaxamento do T1, uma descoberta que pode ter implicações para o uso de mapas T1 paramétricos como marcador substituto da entrega de oxigênio a órgãos viscerais sólidos [45].

Finalmente, avaliações quantitativas das taxas de relaxamento T1 têm sido usadas para não invasivamente medir a temperatura com termometria RM, uma aplicação com amplo potencial de aplicação no abdómen para monitoramento de terapias térmicas [46].

2.3.2 – Técnicas Paramétricas: Mapa T2

Os mapas paramétricos também se têm tornado úteis para identificar algumas patologias, de particular importância, uma aplicação clínica amplamente utilizada de T2 quantitativa, a quantificação de ferro por todo o corpo, particularmente no fígado e baço [47-48].

Além disso, dados quantitativos de T2 foram encontrados úteis na imagem maligna, com aplicação relatada em imagens pré-clínicas adenocarcinoma pancreático, bem como utilidade na diferenciando lesões hepatocelulares benignas de malignas [49,50].

Na imagem abdominal, a imagem de RM dependente do nível de oxigênio no sangue tem sido usada para monitorizar não-invasivamente a oxigenação renal, monitorizar a oxigenação tumoral hepática durante terapia de embolização e para avaliar doença hepática e detetar fibrose hepática [47].

Capítulo III: Problema Central e Metodologia

3.1 – Motivação Científica

A principal motivação do presente projeto passa por ampliar o conhecimento científico existente em torno de exames de imagiologia, utilizando técnicas de RM avançadas, aplicadas ao tecido miocárdico.

A avaliação dos mapas de T1 e T2 do miocárdio são já, na presente data, centrais no estudo das cardiopatias estruturais e inflamatórias. No entanto, a variabilidade dos seus valores de referência mediante a respetiva população, e especificidades técnicas, obrigam à criação de um nomograma para cada equipamento, antes da sua aplicabilidade clínica efetiva.

Nesse sentido, este trabalho de investigação visa dotar os profissionais de saúde de meios de diagnóstico que lhe permitam manter-se atualizado perante as *guidelines* internacionais na avaliação do doente com suspeita de cardiopatia estrutural e inflamatória.

3. 2– Objetivo Geral e Específicos

Este estudo tem como objetivo proceder ao estudo de um nomograma para caracterização dos mapas paramétricos T1 e T2 miocárdicos em equipamento de RM 3 T, um dos equipamentos mais modernos do mercado.

Para prossecução deste objetivo, foram definidos os seguintes objetivos específicos:

- Comparar e avaliar a concordância entre os métodos de seis aquisições e uma aquisição;
- Determinar uma medida segmentar que, ao mesmo tempo que seja rápida e fácil de se obter, apresente uma boa correlação com as aquisições, tal que permita tornar eficiente a avaliação quantitativa de apenas um segmento miocárdico;
- Otimizar exames de RMC realizados em contexto prévio à criação do nomograma T1 e T2 *Mapping*.

Por fim, pretende-se, com a realização dos objetivos acima elencados, criar as condições que permitam desenvolver um nomograma de mapas paramétricos T1 e T2 para órgãos sólidos abdominais.

3.3 – Perguntas de Investigação

O presente estudo pretende otimizar a aplicação de técnicas de ressonância magnética, na avaliação cardiológica, nomeadamente a constituição de nomogramas para caracterização dos mapas paramétricos T1 e T2, em equipamento de Ressonância Magnética 3 Tesla.

Neste contexto, pretende-se gerar conhecimento que permita responder às incertezas científicas subjacentes às seguintes questões:

- Como desenvolver e otimizar um nomograma para relacionamento de mapas paramétricos T1 e T2 de avaliação miocárdica, em equipamento de Ressonância Magnética 3 Tesla?
- Existe concordância entre os métodos de aquisição de seis imagens e uma imagem? E existe alguma diferença estatisticamente significativa entre estes?
- Qual a medida segmentar que, ao mesmo tempo que é prática (rápida e fácil de se obter) e apresenta uma boa correlação com as aquisições, permite tornar eficiente a avaliação quantitativa de apenas um segmento miocárdico?
- Qual a definição de planos e segmentos que deverá ser adotada com vista à criação de nomograma de mapas paramétricos T1 e T2 para órgãos sólidos abdominais? Estes permitem diferenciar indivíduos sem patologia de indivíduos com patologia?

3.4 – Desenho e Método do Estudo

O presente estudo desenvolve-se em torno de um estudo clínico retrospectivo. Foram avaliadas variáveis demográficas e clínico-patológicas e realizada uma análise estatística com ocultação de dados identificativos dos

doentes. Os dados foram recolhidos de forma indireta e manual pelos profissionais de saúde autorizados. Foram analisados de forma pseudoanonimizada, registados em local protegido unicamente acessível aos investigadores do estudo, sem compromisso do direito à confidencialidade e sem risco de dolo.

A colheita de dados atendeu a todas as questões de anonimato e confidencialidade e foi facultado aos participantes um consentimento informativo sobre a sua participação voluntária, no qual foram informados acerca dos objetivos do estudo, da confidencialidade e do anonimato dos dados fornecidos.

3.5 – Amostra do Estudo

A amostra foi constituída por 25 indivíduos, voluntários e saudáveis. A condição “saudável” define-se por ausência de antecedentes de patologias cardiovasculares. Foi também realizada uma anamnese prévia para recolha de dados demográficos.

Os participantes foram recrutados no Hospital da Luz Lisboa, onde foi feita a recolha dos dados, particularmente no serviço de Radiologia.

3.6- Critérios de inclusão e exclusão

De um registo prospetivo de 25 indivíduos que realizaram RM cardíaca, foram selecionados todos os indivíduos que seriam representativos de uma população “normal”, por reunirem todas as seguintes condições:

- Sem doença cardíaca conhecida, incluindo doença valvular e doença coronária
- Sem hipertensão arterial — sem história e sem medicação para Hipertensão arterial
- Sem obesidade — com IMC <30kg/m²

3.7 – Variáveis

As variáveis recolhidas para o estudo em causa são as seguintes:

- Variáveis demográficas
 - Idade;
 - Peso;
 - Sexo;
 - Altura
 - IMC
 - Tensão Arterial

As variáveis contínuas são apresentadas como médias e desvio padrão e as variáveis categóricas como frequências e percentagens.

Capítulo IV: Descrição do Estudo

O estudo baseou-se na realização de exames por RM a 25 indivíduos de ambos os sexos de forma voluntária, com o objetivo de determinar uma medida segmentar que seja prática (rápida e fácil de se obter) e apresente boa correlação com as aquisições, de modo a tornar eficiente a avaliação quantitativa de apenas um segmento miocárdico e dos órgãos sólidos abdominais, com o intuito de aferir valores normativos do mesmo, para o equipamento utilizado.

4.1 Local de desenvolvimento do estudo

Este estudo foi realizado no departamento de Radiologia do Hospital da Luz, em Lisboa, uma vez que este dispõe de um equipamento de RM de 3T, três workstations de análise avançada de imagens, softwares avançados de processamento das imagens adquiridas e um sistema de arquivo de imagens digital (PACS), além do facto do Serviço de Radiologia incluir o médico especialista com o grau de Assistente, doutorado em Medicina (co-orientador desta investigação e que sugeriu o tema abordado).

Além destes aspetos, a instituição referida autorizou a realização do estudo, tendo em conta o interesse demonstrado pela aferição dos valores normativos em exames de RM que realizam.

4.2 Equipamento

Todos os exames foram realizados num equipamento 3T (MAGNETOM *Vida Siemens*), usando uma bobine cardíaca de 18 canais para receção do sinal, uma bobine de RF para a transmissão do sinal e monitorização e sincronização eletrocardiográfica e captura de imagens com pausa expiratória a fim de minimizar os artefactos decorrentes dos movimentos respiratórios.

4.3 Protocolo utilizado

O protocolo utilizado aquando da realização deste estudo teve por base o protocolo standard utilizado nesta instituição, tendo sido feitos pequenos ajustes com vista a melhorar a razão Sinal-Ruido (RSR) e a facilitar as medições. Estes ajustes consistiram na diminuição do FOV, aumento da matriz, redução da espessura de corte, o que levou à diminuição do tamanho do *voxel* e consequente aumento da resolução espacial.

A aquisição das imagens foi realizada nos três planos ortogonais (transversal, sagital e coronal) para a localização do coração, através de sequências SSFP e MOLLI durante repetidas suspensões em três longos eixos (2, 4 e de 3 câmaras) e numa série de eixos curtos (basal, médio e apical) cobrindo o ventrículo esquerdo para avaliar o movimento da parede e quantificação da câmara cardíaca.

Para a aquisição do mapa T2, os dados serão adquiridos nos planos basal, médio-ventricular e apical utilizando uma sequência *T2-prepared single-shot* SSFP, resultando assim em três imagens cada uma com um tempo de eco T2 diferente. As imagens são obtidas a cada 2-4 intervalos RR (dependendo da frequência cardíaca) para permitir uma recuperação suficiente do T1, na mesma fase do ciclo, numa única apneia e em batimentos cardíacos sucessivos. Para corrigir o movimento cardíaco e respiratório residual entre os grupos de imagens, utiliza-se um algoritmo não rígido de correção do movimento. As imagens obtidas são processadas ajustando a curva de recuperação de T2 com cada pixel para produzir o mapa de T2.

De seguida, para a aquisição do mapa T1, os dados foram adquiridos nos plano basal, médio-ventricular e apical. As sequências de mapas T1 são realizadas com sincronização eletrocardiográfica e podem empregar diferentes técnicas na aquisição das imagens para obter uma curva de recuperação de T1. Como tal, para a obtenção do mapa T1 foi utilizada uma técnica MOLLI baseada em SSFP. A partir daqui, realiza-se um cálculo automático e apresenta-se como resultado uma única imagem que é um mapa paramétrico em que o tempo de relaxamento é transferido pixel por pixel, que será medido em milissegundos, e uma escala de cores é aplicada para facilitar a análise visual.

Foram aferidos os valores T1 e T2 segundo os protocolos utilizados pelo Hospital da Luz de Lisboa, recolhendo parâmetros de imagem como o Tempo de Repetição (TR), o Tempo de Eco (TE), o *Flip Angle* (FA), o tamanho do campo (FOV), matriz, Largura de banda, tamanho do *voxel*, espessura de corte, TI incremento, RSR (razão sinal-ruído) e o tempo de aquisição.

As sequências referidas foram efetuadas com os parâmetros descritos nas seguintes tabelas:

Tabela 1 - Parâmetros das sequências realizadas

Sequência	T1 Mapping	T2 Mapping
	MOLLI	T2p-SSFP
Campo Magnético	3T	3T
TR (ms)	225	221
TE (ms)	0.95	1.28
Matriz	1.26x1.92	132x192
Largura de banda (Hz/pixel)	1085	1184
Espessura de Corte (mm)	8	8
TI incremento (ms)	180	--
<i>Flip Angle</i> (°)	12°	35°
Tempo de aquisição	115	1.42
SNR	1	1
FOV (mm)	430	360
Tamanho do <i>Voxel</i> (mm ³)	2.2x2.2x8	1.9x1.9x8

Tabela 2 - Parâmetros das sequências Ax FLASH com o tipo de *Trigger* ECG

	Trigger ECG
<i>Trigger Pulse</i>	1
<i>Trigger Delay</i> (ms)	75
Fases	1
Ciclo médio (ms)	731 +/- 191
Ciclo de aquisição (ms)	731 +/- 191
Janela de Aquisição (ms)	350

Através dos protocolos aplicados pelo hospital da luz lisboa para os diferentes órgãos sólidos abdominais, aplicou-se o mesmo procedimento de análise de obtenção de imagens e análise estatística para cada órgão, com o

intuito de ser perceber se é possível diferenciar indivíduos sem patologia dos indivíduos com patologia.

Os dados demográficos, os dados técnicos respeitantes à aquisição do exame, bem como do seu resultado após processamento das imagens adquiridas (incluindo parâmetros morfológicos, dimensionais e funcionais) foram colhidos numa folha especificamente elaborada para este motivo, e posteriormente introduzidos numa base de dados.

4.4 Pós-processamento realizado

As imagens obtidas pelas sequências utilizadas foram processadas com recurso ao software *Circle's®*, num total de seis, foram avaliadas visualmente em relação às anormalidades do movimento da parede. O volume e o volume sistólico e diastólico final do ventrículo esquerdo (VE) e a massa do VE foram determinados pelo contorno manual das bordas endocárdica e epicárdica dos eixos curtos e longos obtidos na sístole e na diástole.

A obtenção dos parâmetros dos mapas paramétricos T1 e T2 para os órgãos sólidos abdominais foram feitas com recurso ao software *Syngo-Via®*.

O método de quantificação realizado nesta consola baseia-se na avaliação semiautomática dos diversos parâmetros da dinâmica do coração e dos restantes órgãos sólidos abdominais. Com os referidos softwares a probabilidade de variação inter-observador é reduzida e os erros por movimentos de baixa amplitude, efeitos de *aliasing* e volume parcial são corrigidos.

4.4- Análise de Imagens

As qualidades das imagens analisadas foram avaliadas por dois leitores experientes. Cada imagem original foi avaliada em relação aos artefactos causados por efeitos de suscetibilidade, movimento cardíaco ou respiratório. A presença de algum tipo de artefacto levou à exclusão de todos os segmentos miocárdicos afetados.

Para a obtenção do Mapa T2, o ventrículo esquerdo do miocárdio foi delimitado através do contorno manual da borda endocárdica e epicárdica, garantindo que a ROI está definitivamente dentro do miocárdio e que não inclua sangue ou gordura epicárdica. A camada trabeculada e a borda epicárdica foram excluídas. Em caso de dúvida, as imagens originais foram consultadas. O ROI do miocárdio foi automaticamente segmentado de acordo com o segmento modelo AHA e os resultados são apresentados por segmento e média por corte.

Os valores de T1 foram registados aplicando-se o mesmo procedimento que para o T2.

Relativamente ao método de análise das imagens dos órgãos sólidos abdominais, pretende-se que o princípio seja o mesmo que o utilizado para o miocárdio. Os tecidos de interesse devem ser ortogonais ao plano de imagem para minimizar, através do plano, a média do volume parcial, que é o eixo curto de duas câmaras para o coração, o plano axial para o fígado e o plano axial ou sagital para o rim.

As regiões de interesse devem ser avaliadas com cuidado, a fim de minimizar os efeitos de volume parcial, devem ter margens adequadas de interfaces de tecidos, como o volume de sangue intracardial, gordura pericárdica, gordura do seio renal e gordura perirrenal, mas também grandes estruturas vasculares e biliares no fígado, por exemplo.

Os valores dos mapas T1 e T2 para o fígado foram medidos utilizando um método pixel-wise para obter o valor médio, colocando uma ROI em cada segmento do mesmo, evitando vasos sanguíneos, áreas de necrose, ou artefactos. Este órgão é composto por oito segmentos, ou seja, oito unidades funcionais. A bifurcação da veia porta determina a existência de dois lobos: o lobo esquerdo e o lobo direito, e cada um dos lobos é constituído por segmentos. Contudo, numa análise anatómica o lobo direito inclui os segmentos IV, V, VI, VII e VIII, sendo o lobo esquerdo constituído apenas pelos segmentos II e III. Como tal, foi registado o valor médio de cada segmento para posterior análise.

Para obter os valores dos mapas T1 e T2 dos rins, utilizou-se o método clássico para relatar os mapas T1 e T2 que envolve a seleção manual de uma ROI no córtex renal e medula em fatias únicas / múltiplas e / ou em diferentes

regiões do rim (polo superior, interpolar e polo inferior), sendo que a combinação destes produz um único valor T1 ou T2 para o córtex e a medula, respetivamente.

Os valores dos mapas T1 e T2 para o pâncreas foram analisados e medidos utilizando um método pixel-wise para obter o valor médio, colocando uma ROI em cada região anatómica do mesmo: cabeça, colo, corpo e cauda, evitando áreas de necrose e vasos sanguíneos.

E por fim, os valores dos mapas T1 e T2 para a próstata foram medidos através de uma marcação de uma ROI na base e no ápice da mesma, retirando o valor médio tanto para o T1 como para o T2.

4.5– Análise Estatística

As características da linha de base serão mostradas como médias e como desvio-padrão ou frequências absolutas. Os tempos de relaxamento serão exibidos como médias de mínimos quadrados com intervalos de tolerância de 95% (cobertura de 90%) e serão avaliados por corte e por segmento usando modelos lineares mistos em dados transformados logarítmicos para garantir distribuições normais dos dados.

O procedimento acima explicado será depois aplicado a uma só imagem, das seis totalizadas, e será realizada apenas a medição de um único segmento do miocárdio. Após realizadas as medições, comparam-se os resultados obtidos em ambos os casos e determina-se qual o valor que se aproxima mais dos valores T1 e T2 adquiridos e dados como normais.

Os dados demográficos e os dados técnicos respeitantes à aquisição do exame, bem como do seu resultado após processamento das imagens adquiridas foram colhidos numa folha especificamente elaborada para este motivo em formato Excel. Estes dados foram posteriormente introduzidos numa base de dados.

Para o tratamento de dados foi utilizado o programa IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS). As variáveis contínuas são

apresentadas como médias e desvio padrão e as variáveis categóricas como frequências e percentagens.

Capítulo V: Resultados

Neste capítulo procede-se à caracterização do perfil dos inquiridos, à avaliação da consistência interna da escala e das dimensões desta, bem como das suas medidas descritivas. Ao nível da inferência estatística procura-se perceber se as variáveis sociodemográficas exercem influências significativas nos diferentes valores de relaxamento para T1 e T2, e quais as diferenças significativas presentes.

5.1 - Descrição Geral da População

O presente estudo teve por base 25 indivíduos saudáveis voluntários (12 mulheres / 13 homens), estratificados em duas faixas etárias de tamanhos iguais <40 e ≥40anos (Tabela 3). O consentimento informado por escrito foi obtido de todos os sujeitos deste estudo. As características da população estudada são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Descrição da população em estudo

	Homens	Mulheres	p-valor
N (n, %)	13 (52%)	12 (48%)	--
Idade(anos)*	40.2+/-14.87	47+/-9.4	0,185
Altura (cm)*	179.7+/-6.88	161+/-3.30	7.59x10-8
Peso (kg)*	87+/-16.11	68.25+/-10.10	0,010
ASC (m2) *	2.04+/-0.18	1.77+/-0.22	0.003
IMC (kg/m2) *	26.38+/-4.49	28+/-8.48	0.833

* média e desvio padrão # percentagem

Analisando a tabela, é possível verificar que não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em diferentes faixas etárias ou em voluntários com IMC acima de 28 kg /m².

5.2 – Normograma T1 e T2 Mapping: Miocárdio

No que diz respeito aos exames efetuados utilizando a técnica T1 Mapping para o miocárdio foram examinados um total 360 segmentos, sendo que 22 foram excluídos devido a artefactos, e para o T2 Mapping foram analisados 343 sendo que 56 foram excluídos pelos mesmo motivos que os anteriores.

Os tempos de relaxamento globais médios tanto para T1 como para T2 são apresentados na seguinte tabela (Tabela 4):

Tabela 4 - Avaliação geral - Tempos de relaxamento em milissegundos para T1 e T2 em 3T

	Segmentos (n)	Média	Min.	Máx.	95% IC	Desvio- Padrão
T1	360	1255.25	998.4	2265.8	1247.3-1263.2	104.67
T2	343	44.69	8.1	103.7	43.89-45.49	9.47

Min. mínimo, Máx. máximo, IC intervalo de confiança

Foram examinadas as influências das características básicas dos voluntários nos tempos de relaxamento, com foco no sexo, idade e, como dados controversos são apresentados na literatura, também foi examinado o índice de massa corporal (IMC). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em diferentes faixas etárias ou em voluntários com IMC acima de 28 kg /m² (Tabela 3).

Os valores globais específicos de género são apresentados na Tabela 5. Conforme observado anteriormente (Tabela 3), não houve diferenças significativas quanto às características básicas entre mulheres e homens; no entanto, os tempos globais de relaxamento T1 foram significativamente mais longos em mulheres, com exceção da variante da idade que se mostrou inferior ao homem.

Tabela 5 Diferenças nos grupos de voluntários, dependendo do sexo, IMC (índice de massa corporal em kg / m²) e idade(anos). Tempos de relaxamento em milissegundos.

--	Mulheres		Homens		p-valor
	Média	Desvio-Padrão	Média	Desvio-Padrão	
T1	1272.61	121.89	1240.72	85.3	0.14
T2	45.57	9.62	43.96	9.3	0.41
	IMC<28		IMC>28		p-valor
	Média	Desvio-Padrão	Média	Desvio-Padrão	
T1	1270.10	130.77	1262.51	95.81	0.68
T2	45.66	10.23	45.82	9.21	0.94
	Idade <40		Idade >40		p-valor
	Média	Desvio-Padrão	Média	Desvio-Padrão	
T1	1236.24	86.1	1254.86	86.4	0.78
T2	45.74	4.01	45.50	9.43	0.68

De seguida verificou-se as diferenças entre segmentos e a porção do miocárdio, usando um modelo de 16 segmentos do coração. A Tabela 6 ilustra as diferenças dependentes por corte.

Tabela 6 - Valores por corte de todos os voluntários e tempos de relaxamento em milissegundos

	Posição	Segmentos Válidos (n)	Média	Mínimo	Máximo	Desvio-padrão	Percentil	Percentil
							2.5%	97.5%
T1	Basal	138	1260.75	1038	2266	116.37	1062,25	1470,04
	Média	136	1252.83	1669.4	1038.1	95.09	1063,58	1472,04
	Apical	86	1250.24	998.4	1543.6	100	1049,22	1508,77
T2	Basal	133	44.99	15.6	68.5	8.08	21,815	58,5
	Média	128	43.43	19.7	103.7	10.08	21,92	58,7
	Apical	83	45.52	8.1	89.3	10.49	22,68	59,89

Verificou-se que os tempos de relaxação em T1 foram mais altos na porção basal e mais baixos na porção apical, enquanto que no T2, os tempos de relaxação foram mais altos na porção apical e mais baixo na porção medial.

5.3 - Normograma T1 e T2 Mapping: Órgãos Sólidos Abdominais

Para o presente estudo, foram analisados essencialmente 4 órgãos pertencentes a estrutura abdominal, como o fígado, o pâncreas, os rins e a próstata, no que diz respeito aos homens.

Relativamente aos exames efetuados utilizando a técnica T1 Mapping para o fígado foram examinados um total 157 segmentos, sendo que 35 foram excluídos devido a artefactos, e para o T2 Mapping foram analisados 147 sendo que 54 foram excluídos pelos mesmos motivos que os anteriores. Para a realização da análise destes dados procedeu-se ao mesmo método utilizado na análise do miocárdio, sendo que na seguinte tabela (tabela 7) será feita uma avaliação geral dos tempos de relaxamento em milissegundos para T1 e T2 no fígado.

Tabela 7 - Avaliação geral dos tempos de relaxamento em milissegundos para T1 e T2 no fígado.

	Segmentos (n)	Média	Min.	Máx.	95% IC	Desvio- Padrão
T1	157	847.74	646.5	1139.5	841.23-854.25	84.67
T2	147	26.1	19	32.4	25.84-26.36	2.4

Na tabela 8 foi realizada uma avaliação geral dos tempos de relaxamento em milissegundos para T1 e T2 no pâncreas. De lembrar que foram realizadas 3 medições para este órgão correspondentes a cabeça, corpo e cauda e como tal foram analisadas 56 medições para o T1, sendo que 19 foram excluídas por artefactos, e para o T2 foram analisadas 53 medições sendo que 20 foram excluídas pelos mesmos motivos.

Tabela 8 - Avaliação geral dos tempos de relaxamento em milissegundos para T1 e T2 no pâncreas

	Medições (n)	Média	Min.	Máx.	95% IC	Desvio- Padrão
T1	56	948.82	734.5	1280.1	940.54-957.1	108.45
T2	53	36.74	30.8	41.9	36.36-37.12	2.59

Na tabela que se segue (tabela 9) foi realizada uma avaliação geral dos tempos de relaxamento em milissegundos para T1 e T2 para os rins (rim direito e rim esquerdo). Para os valores de T1 foram realizadas 61 medições tanto para o rim direito como para o rim esquerdo, sendo que 14 foram excluídas por presença de artefactos. No que diz respeito ao T2 foram realizadas 64 medições para o rim direito e 57 medições para o rim esquerdo, sendo que 11 e 18 foram excluídas respetivamente pelos mesmo motivos referidos anteriormente.

Tabela 9 - Avaliação geral dos tempos de relaxamento em milissegundos para T1 e T2 para os Rins (Direito e Esquerdo)

		Medições (n)	Média	Min.	Máx.	95% IC	Desvio- Padrão
Rim Direito	T1	61	1863.80	1178.8	2681.7	1796.73- 1930.87	267.26
	T2	61	44.95	38.5	49.6	44.35- 45.55	2,54
Rim Esquerdo	T1	64	1825.46	930.2	2476.5	1759.82- 1891.1	261.57
	T2	57	46.34	40.3	53.5	45.64- 47.04	2.77

Por fim na tabela 10 esta apresentada a avaliação geral dos tempos de relaxamento em milissegundos para T1 e T2 para a próstata. De lembrar que para este órgão apenas foram analisados 13 indivíduos voluntários e que apenas foram obtidas duas medições por técnica, obtendo-se um total de 20 medições para o T1 e para o T2, tendo sido excluídas 6 medições por artefactos.

Tabela 10 - Avaliação geral dos tempos de relaxamento em milissegundos para T1 e T2 para a próstata

		Medições (n)	Média	Min.	Máx.	95% IC	Desvio- Padrão
T1		20	2331.49	1701.5	3724	2081.05- 2581.93	571.45
T2		20	42.76	37.8	51.1	40.57-44.95	5.01

De seguida, foram examinadas as influências das características básicas dos voluntários nos tempos de relaxamento, com foco no sexo e na idade para cada órgão. Como referido anteriormente não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em diferentes faixas etárias (Tabela 3). Os valores globais específicos de género são apresentados na Tabela 11,12,13,14. Conforme observado anteriormente (Tabela 3), não houve diferenças significativas quanto às características básicas entre mulheres e homens.

Tabela 11 - Diferenças nos grupos de voluntários para o fígado, dependendo do sexo, e idade(anos). Tempos de relaxamento em milissegundos.

--	Mulheres		Homens		p-valor
	Média	Desvio-Padrão	Média	Desvio-Padrão	
T1	852.32	58.72	820.72	78.52	0.30
T2	26.72	1.90	25.30	2.83	0.06
	Idade <40		Idade >40		p-valor
	Média	Desvio-Padrão	Média	Desvio-Padrão	
T1	854.51	52.34	821.82	89.32	0.5
T2	27.49	2.05	24.19	2.04	0.2

Analisando a tabela 11, é possível observar que os valores de relaxamento T1 e T2 para o sexo feminino apresentam-se mais elevados comparativamente ao sexo masculino, referindo ainda que existe maior significância de resultados nos tempos de relaxamento T1 do que no T2.

Tabela 12 - Diferenças nos grupos de voluntários para o pâncreas, dependendo do sexo, e idade(anos). Tempos de relaxamento em milissegundos

--	Mulheres		Homens		p-valor
	Média	Desvio-Padrão	Média	Desvio-Padrão	
T1	987.48	109.32	901.68	93.26	0.08
T2	37.38	2.76	36.52	1.33	0.33
	Idade <40		Idade >40		p-valor
	Média	Desvio-Padrão	Média	Desvio-Padrão	
T1	917.18	47.58	963.72	63.60	0.47
T2	33.86	1.35	36.71	1.25	0.007

Analisando a tabela é possível observar que os valores de T1 e T2 são mais elevados nas mulheres quando comparados com os homens e que no que

diz respeito à idade, os homens apresentam valores mais elevados do que as mulheres.

Tabela 13 - Diferenças nos grupos de voluntários para Rins (Direito e Esquerdo), dependendo do sexo, e idade(anos). Tempos de relaxamento em milissegundos

		Mulheres		Homens		p-valor
		Média	Desvio-Padrão	Média	Desvio-Padrão	
Rim Direito	T1	2003.36	257.50	1749.85	231.64	0.02
	T2	45.1	2.56	44.86	2.58	0.69
	--	Mulheres	Homens	p-valor		
		Média	Desvio-Padrão	Média	Desvio-Padrão	
Rim Esquerdo	T1	1961.62	161.95	1719.34	243.13	0.01
	T2	46.38	3.35	46.26	2.27	0.89
		Idade <40		Idade >40		p-valor
		Média	Desvio-Padrão	Média	Desvio-Padrão	
Rim Direito	T1	2096.86	17.08	1793.80	236.07	--
	T2	47.6	1.71	45.1	1.95	0.13
		Idade <40	Idade >40	p-valor		
		Média	Desvio-Padrão	Média	Desvio-Padrão	
Rim Esquerdo	T1	2069.96	76.51	1734.41	253.88	--
	T2	45.74	2.45	46.02	2.54	0.53

Analisando a tabela, é possível observar que os valores do tempo de relaxamento para T1 e T2 apontam para valores mais elevados nas mulheres no que diz respeito ao rim direito como ao rim esquerdo quando comparados com os homens, podendo-se ainda verificar que os valores de T1 para ambas as situações apresentam uma significância mais reduzida do que os valores de T2. Relativamente à faixa etária é possível constatar que mulheres com idades inferiores a 40 anos apresentam valores mais elevados tanto para T1 como para T2 em comparação com o sexo masculino.

Tabela 14 - Diferenças nos grupos de voluntários para a próstata, dependendo da idade(anos). Tempos de relaxamento em milissegundos (diferenças significativas, p <0,05, itálico)

	Idade <40		Idade >40		p-valor
	Média	Desvio-Padrão	Média	Desvio-Padrão	
T1	3045.36	457.26	2025.55	246.69	0.05
T2	38.41	0.60	44.62	4.92	0.01

Por fim, analisando a tabela acima (tabela 14) é possível concluir que homens com idade inferior a 40 anos apresentam valores de T1 muito superiores

quando comparado com idades acima dos 40 anos. Tal não se verifica no que diz respeito aos valores de T2.

Referências Bibliográficas

- [1] - Fernandes, JL (2015); *Perspectivas em Ressonância Magnética Cardíaca - Mapa T1 e T2: Fundamentos e Utilidade Clínica*. Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc; 28(3):175-184
- [2] - Xanthis, *et al.* (2018). *Simulation-based quantification of native T1 and T2 of the myocardium using a modified MOLLI scheme and the importance of Magnetization Transfer*. Magnetic Resonance Imaging, 48, 96–106. doi:10.1016/j.mri.2017.12.020
- [3] - Von Knobelsdorff-Brenkenhoff, *et al.* (2013). *Myocardial T1 and T2 mapping at 3 T: reference values, influencing factors and implications*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 15(1), 53.
- [4] - Roy, *et al.* (2017). *Age and sex corrected normal reference values of T1, T2 T2* and ECV in healthy subjects at 3T CMR*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 19(1).
- [5] - Granitz, *et al* (2018). *Comparison of native myocardial T1 and T2 mapping at 1.5T and 3T in healthy volunteers*. Wiener Klinische Wochenschrift.
- [6]- Luetkens *et al* (2018). *Quantification of Liver Fibrosis at T1 and T2 Mapping with Extracellular Volume Fraction MRI: Preclinical Results*. Radiology 2018; 00:1–7.
- [7] - Wang L, Gaddam S, Wang N, Xie Y, Deng Z, Zhou Z, Fan Z, Jiang T, Christodoulou AG, Han F, Lo SK, Wachsman AM, Hendifar AE, Pandol SJ and Li D (2020) *Multiparametric Mapping Magnetic Resonance Imaging of Pancreatic Disease*. Front. Physiol. 11:8. doi: 10.3389/fphys.2020.00008
- [8] - Ridgway JP. *Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I*. J Cardiovasc Magn Reson. 2010;12(1):71. doi:10.1186/1532-429X-12-71.
- [9] - Rodgers CT, Robson MD. *Cardiovascular Magnetic Resonance: Physics and Terminology*. Prog Cardiovasc Dis. 2011;54(3):181-190. doi:10.1016/j.pcad.2011.09.005
- [10] - Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, *et al.* *Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific*

Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functio. Circulation. 2006;113(14):1807-1816. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.

[11] - Cobelli F De, Esposito A, Mellone R, et al. MRI of Cardiomyopathy. Am J Roentgenol. 2008;191(6):1702- 1710. doi:10.2214/AJR.07.3997.

[12] - Biglands JD, Radjenovic A, Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part II. J Cardiovasc Magn Reson. 2012;14(1):66. doi:10.1186/1532-429X-14-66.

[13] - Schulz-menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance : Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. J Cardiovasc Magn Reson. 2013;15(35):1-19. doi:10.1186/1532-429X-15-35.

[14]- Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. Eur Heart J. 2005;26(15):1461-1474. doi:10.1093/eurheartj/ehi258.

[15] - Russo RJMD, Costa HSPD, Silva PDMS, Anderson JLMD, Al E. Assessing the Risks Associated with MRI in Patients with a Pacemaker or Defibrillator. N Engl J Med. 2017;376:755-764. doi:10.1056/NEJMoa1603265.

[16] - Bernier, D., - *Nuclear Medicine Technology and Techniques*, Mosby, Fourth Edition.

[17] – Seeley, Atephens, Tate (2003) – *Anatomia & Fisiologia*, Lusociência, sexta edição.

[18] – Fred A., Milton J., (2006) – *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*, Sauders Elsevier, Fifth Edition.

[19] - Lipke, C., Kühl, H., Nowak, B., Kaiser, H., Reinartz, P., Koch, K., Buell, U., Schaefer W., (2004) – *Validation of 4D-MSPECT and QGS for Quantification of*

Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction from Gated 99mTc-MIBI SPET: Comparison With Cardiac Magnetic resonance Imaging.

[20] – Carrió, I., González, P., (2003) - *Medicina Nuclear Aplicaciones Clínicas*, Masson, S.A.

[21] – GINAT, D. T. et al. Cardiac imaging: Part 1, MR pulse sequences, imaging planes, and basic anatomy. *American Journal of Roentgenology*, v. 197, n. 4, p. 808–815, 2011.

[22] – Nacif, M. S., Oliveira Junior, A. C. de, Carvalho, A. C. P., & Rochitte, C. E. (2010). Ressonância magnética cardíaca e seus planos anatômicos: como eu faço? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 95(6), 756–763. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2010001600014>

[23] - Perea Palazón, R. J., Ortiz Pérez, J. T., Prat González, S., de Caralt Robira, T. M., Cibeira López, M. T., & Solé Arqués, M. (2016). *Técnicas paramétricas de caracterización tisular del miocardio mediante resonancia magnética (parte 1): mapas de T1*. *Radiología*, 58(3), 164–177. doi:10.1016/j.rx.2015.12.007

[24] – Hamlin, et al (2014). *Mapping the Future of Cardiac MR Imaging: Case-based Review of T1 and T2 Mapping Techniques*. *RadioGraphics*, 34(6), 1594–1611.

[25] – Messroghli, et al. (2017). *Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI)*. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 19(1).

[26] – Perea Palazón, R. J., Ortiz Pérez, J. T., Prat González, S., de Caralt Robira, T. M., Cibeira López, M. T., & Solé Arqués, M. (2015). *Técnicas paramétricas de caracterización tisular del miocardio mediante resonancia magnética (parte 2): mapas de T2*. *Radiología*, 57(6):471-479

[27] – Shah K, Inoue Y, Mehra M. *Amyloidosis and the Heart: A Comprehensive Review*. *Arch Intern Med*. 2006;166:1805-1813.

- [28] - Srinivasan G, Joseph M, Selvanayagam JB, to Professor Joseph Selvanayagam CB. *Recent advances in the imaging assessment of infiltrative cardiomyopathies*. Heart. 2013;99:204-213. doi:10.1136/heartjnl-2012-301793.
- [29] - Moon JCC, Sachdev B, Elkington AG, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease: Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. Eur Heart J. 2003;24(23):2151-2155. doi:10.1016/j.ehj.2003.09.017.
- [30] – Richardson P, McKenna W BM. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation. 1996;93(5):841 LP-842. doi:http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.841.
- [31] – Ferreira VM, Piechnik SK, Dall’Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Choudhury RP, et al. Non-contrast t1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to t2-weighted cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2012 Jun 21;14:42.
- [32] - Ferreira VM, Piechnik SK, Dall’Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using cmr: Comparison to t2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. JACC. Cardiovasc Imaging. 2013;6(10):1048-58.
- [33] – Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J. 2008;29(2):270-276. doi:10.1093/eurheartj/ehm342
- [34] – Schiebler ML, Reeder SB. Cardiac MRI Evaluation of Nonischemic Cardiomyopathies. J Magn Resonance Imaging. 2010;31(3):518-530. doi:10.1002/jmri.22030.
- [35] – Silvera S, Strach K, Bogaert J, Sommer T, Vignaux O. Cardiomyopathies (hypertrophy and failure): what can offer cardiac magnetic resonance imaging? Presse Med. 2011;40(9 Pt 2):425-436. doi:10.1016/j.lpm.2010.12.016.

- [36] – Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of Hypertrophic Cardiomyopathy in a General Population of Young Adults. *Circulation*. 1995;92:785-789. doi:10.1161/01.CIR.92.4.785.
- [37] - Noureldin R a, Liu S, Nacif MS, et al. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14(1):17. doi:10.1186/1532-429X-14-17
- [38] - O'Donnell DH, Killeen RP, Martos R, Keane D, Cury RC, Dodd JD. Cardiac MR Imaging of Nonischemic Cardiomyopathies: Imaging Protocols and Spectra of Appearances. *Radiology*. 2012;262(2):403-422. doi:10.1148/radiol.11100284/-/DC1.
- [39] – h-lci DO, Jeuthe S, Al-Wakeel N, Berger F, Kuehne T, Kozerke S, et al. T1 mapping in ischaemic heart disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(66):597-602.
- [40] – Ghugre NR, Ramanan V, Pop M, Yang Y, Barry J, Qiang B, et al. Myocardial bold imaging at 3 t using quantitative t2: Application in a myocardial infarct model. *Magn Reson Med*. 2011;66(6):1739-47.
- [41] – Puntmann VO, D'Cruz D, Smith Z, Pastor A, Choong P, Voigt T, et al. Native myocardial t1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6((2):295-301.
- [42] – Ntusi NA, Piechnik SK, Francis JM, Ferreira VM, Rai AB, Matthews PM, et al. Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis--a clinical study using myocardial t1-mapping and extracellular volume quantification. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:21
- [43] - Dekkers IA, Lamb HJ. Clinical application and technical considerations of T1 & T2(*) mapping in cardiac, liver, and renal imaging. *Br J Radiol* 2018; 91: 20170825.

[44] - Chai JW, Lin YC, Chen JH, et al. In vivo magnetic resonance (MR) study of fatty liver: importance of intracellular ultrastructural alteration for MR tissue parameters change. *J Magn Reson Imaging* 2001;14(1):35–41.

[45] – O'Connor JP, Jackson A, Buonaccorsi GA, et al. Organ-specific effects of oxygen and carbogen gas inhalation on tissue longitudinal relaxation times. *Magn Reson Med* 2007;58(3):490–496.

[46] – Rieke V, Butts Pauly K. MR thermometry. *J Magn Reson Imaging* 2008;27(2):376–390.

[47] – Kaltwasser JP, Gottschalk R, Schalk KP, Hartl W. Non-invasive quantitation of liver iron-overload by magnetic resonance imaging. *Br J Haematol* 1990;74(3):360–363.

[48] – Gomori JM, Grossman RI, Drott HR. MR relaxation times and iron content of thalassemic spleens: an in vitro study. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150(3):567–569.

[49] – Cieszanowski A, Szeszkowski W, Golebiowski M, Bielecki DK, Grodzicki M, Pruszyński B. Discrimination of benign from malignant hepatic lesions based on their T2-relaxation times calculated from moderately T2-weighted turbo SE sequence. *Eur Radiol* 2002;12(9):2273–2279.

[50] – Chemin-Thomas C, Palévody C, Esclassan J, Hollande E. Combined magnetic resonance imaging and spectrometry for characterization of human pancreatic adenocarcinoma (Capan-1) heterotransplanted in nude mice. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18(10):859–864.