



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

**DWI – FACTORES QUE INFLUENCIAM A MEDIÇÃO DO COEFICIENTE DE
DIFUSÃO APARENTE (ADC) NO ESTUDO DA MAMA**

TELMA SOFIA VIVEIRO NASCIMENTO LIMA

DOUTORA RITA NUNES, FACULDADE DE CIÊNCIAS DA UNIVERSIDADE DE
LISBOA

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

Lisboa, 2012

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

**DWI – FACTORES QUE INFLUENCIAM A MEDIÇÃO DO COEFICIENTE DE
DIFUSÃO APARENTE (ADC) NO ESTUDO DA MAMA**

TELMA SOFIA VIVEIRO NASCIMENTO LIMA

DOUTORA RITA NUNES, FACULDADE DE CIÊNCIAS DA UNIVERSIDADE DE
LISBOA

JÚRI

DOUTOR LUÍS FREIRE
DOUTORA MARIA DE LURDES ORVALHO
MESTRE MARGARIDA RIBEIRO

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

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

Lisboa, 2012

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha Mãe

AGRADECIMENTOS

Este espaço é dedicado àqueles que das mais diversas formas, me ajudaram ao longo de todo o percurso que aqui culmina, com a defesa desta dissertação. A todos vós, o meu sincero Obrigada.

Gostaria de agradecer de um forma especial, à minha orientadora Prof. Doutora Rita Nunes, por toda a dedicação, empenhamento, disponibilidade e orientação que me concedeu ao longo deste trabalho.

À Clínica Quadrantes, por me ter proporcionado todas as condições inerentes à realização de grande parte do trabalho. Um especial agradecimento à Técnica Coordenadora Carla Sá e ao Dr. Pedro Macedo pela disponibilidade e ajuda imprescindíveis.

A todas as minhas colegas e amigas que se voluntariam a participar nas aquisições dos exames.

Ao Sancho por todo carinho, motivação, compreensão e paciência que mostrou durante estes dois anos.

I - RESUMO

A ponderação por difusão (DWI) tem-se tornado uma ferramenta importante no diagnóstico diferencial do cancro da mama.

Neste trabalho foi otimizada a sequência DWI para estudo da mama com o intuito de minimizar os artefactos, mantendo uma resolução espacial e uma razão sinal ruído adequados. O resultado foi a utilização de uma sequência EPI com GRAPPA, cortes no plano axial, com valores de b de 100 e 750 s/mm², com TR, TE e TI de 8800ms, 95ms, 180ms, respectivamente, com a direcção de fase em A-P e um tempo de aquisição total de 2:55 minutos.

Foi estudada a influência da utilização do contraste Gadolínio (Gd-DTPA) e das variações associadas ao ciclo menstrual na medição do coeficiente de difusão aparente (ADC). Doze pacientes que necessitaram de fazer exames de Ressonância Magnética (RM) com estudo dinâmico com contraste Gd-DTPA, efectuaram duas aquisições DWI, antes e após a administração do meio de contraste. Para comparação, foi posteriormente calculado o ADC em tecido saudável para os dois conjuntos de imagens. Dezassete voluntárias efectuaram RM-mama com a sequência DWI nas quatro fases do ciclo menstrual. Foi calculado e comparado o valor médio do ADC do tecido normal para as 4 aquisições.

Verificou-se que o valor estimado para o ADC no tecido saudável diminui 17% quando é medido após a injeção Gd-DTPA. Relativamente à variação do ADC durante o ciclo menstrual, esta não se revelou significativa.

PALAVRAS-CHAVE: Imagem por ressonância magnética da mama; imagem ponderada em difusão (DWI); coeficiente de difusão aparente (ADC); cancro da mama.

ABSTRACT

Diffusion-weighted imaging (DWI) has become an important tool for the differential diagnosis of breast cancer.

In this work a DWI sequence has been optimized for studying the breast. The goal was to minimize artifacts whilst maintaining a suitable spatial resolution and signal-to-noise ratio. As a result, the optimized protocol consists of an EPI sequence with GRAPPA, axial slices, with b-values of 100 and 750 s/mm², TR, TE and TI of 8800ms, 95ms, 180ms, respectively, phase encode direction set to A-P with a total acquisition time of 2:55 minutes.

Measurements of the apparent diffusion coefficient (ADC) were carried out under different circumstances so as to study the impact of using Gadolinium contrast (Gd-DTPA), as well as the tissue changes associated with the menstrual cycle. Twelve patients, who needed to have MRI exams with a dynamic study using Gd-DTPA contrast, underwent two extra DWI acquisitions: before and after administration of the contrast agent. For comparison, the ADC in healthy tissue was subsequently calculated for the two sets of images. Seventeen healthy volunteers had breast-MRI scans using the optimized DWI sequence coinciding with each of the four stages of their menstrual cycle. The average ADC value for healthy tissue was calculated for all 4 acquisitions and compared.

We found that the estimated value for the ADC in healthy tissue decreases 17% when measured after injection of Gd-DTPA. Regarding the ADC measurements performed at different stages of the menstrual cycle, no significant changes were detected.

KEY WORDS: breast magnetic resonance imaging; diffusion-weighted Imaging (DWI); apparent diffusion coefficient (ADC); breast cancer

I - ÍNDICE GERAL

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	1
CAPÍTULO 2 - ENQUADRAMENTO TEÓRICO.....	4
2.1 – ANATOMIA E FISILOGIA DA MAMA.....	5
2.1.1. <i>Anatomia mamária</i>	5
2.1.2. <i>Ciclo menstrual</i>	6
2.2 DWI.....	7
2.2.1. <i>Contraste DWI</i>	7
2.2.2. <i>Técnica de Imagem DWI</i>	9
2.2.3. <i>Supressão de Gordura</i>	10
2.2.4. <i>Valor-b Ideal no DWI Mamário</i>	10
2.2.5. <i>Caracterização das Lesões Através do DWI</i>	11
2.3 FACTORES QUE PODEM INFLUENCIAR O VALOR DO ADC.....	12
2.3.1. <i>Agente de Contraste - Gd-DTPA</i>	12
2.3.2. <i>Ciclo Menstrual</i>	13
CAPÍTULO 3 - METODOLOGIA E RESULTADOS	15
3.1 - MATERIAIS E AMOSTRA.....	16
3.2 - OPTIMIZAÇÃO DA SEQUÊNCIA.....	17
3.2.1. <i>Resultados</i>	18
3.3 - FACTORES QUE INFLUENCIAM O ADC.....	21
3.3.1. <i>Meio-de-contraste – gadolínio (Gd-DTPA)</i>	21
3.3.1.1. <i>Análise Estatística</i>	22
3.3.1.2. <i>Resultados</i>	22
3.3.2. <i>Ciclo Menstrual</i>	24
3.3.2.1. <i>Análise estatística</i>	25
3.3.2.2. <i>Resultados</i>	26
3.4 – REPRODUTIBILIDADE	27
3.4.1. <i>Resultados</i>	28
CAPÍTULO 4 - DISCUSSÃO	29
4.1 – OPTIMIZAÇÃO DA SEQUÊNCIA DWI	30
4.2 – FACTORES QUE INFLUENCIAM O ADC.....	31

DWI - Factores que influenciam a medição do ADC no estudo da mama

3.4.2. Meio-de-contraste – gadolínio (Gd-DTPA).....	31
3.4.3. Ciclo Menstrual	32
3.4.4. Reprodutibilidade	33
CAPÍTULO 5 - CONCLUSÃO	34
CAPÍTULO 6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
ANEXOS	41
ANEXO I - CONSENTIMENTO INFORMADO	1
ANEXO II - QUESTIONÁRIO DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	6

II-INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 – ANATOMIA DA MAMA.	5
FIGURA 2 - DIAGRAMA DA SEQUÊNCIA DWI.....	7
FIGURA 3 - APARELHO DE RM MAGNÉTICA COM BOBINE ESPECIFICA PARA ESTUDO DA MAMA.	16
FIGURA 4 - MARCAÇÃO DE ROIS PARA MEDIÇÃO DO SINAL EM IMAGENS OBTIDAS COM DIFERENTES VALORES DE B.....	17
FIGURA 5 - RESULTADO RELATIVO À SATURAÇÃO DE GORDURA.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
FIGURA 6 - RESULTADOS RELATIVOS À VARIAÇÃO DA DIRECÇÃO DE FASE.	19
FIGURA 7 - RESULTADOS RELATIVOS AO USO DE GRAPPA.....	19
FIGURA 8 - A E B <i>IMAGEM B-100 E MAPA ADC SEM CONTRASTE</i> ;	21
FIGURA 9 - RESULTADOS DO VALOR DO ADC ANTES E APÓS O CONTRASTE.	22
FIGURA 10 - IMAGEM RM DA MAMA PONDERADA EM T2.	24
FIGURA 11 - IMAGEM ADC COM DAS QUATRO FASE DO CICLO MENSTRUAL.....	25
FIGURA 12 - MARCAÇÃO DAS ROIS NAS IMAGENS DA FASE1 E DO CONTROLO.....	27

III-INDICE DE TABELAS

TABELA 1 - VALORES DE ADC DAS LESÕES MALIGNAS E BENIGNAS E LIMAR (ADCs $\times 10^{-3}$ MM ² /S).....	11
TABELA 2- VALORES DO ADC CONFORME AS COMBINAÇÕES DE VALORES DE B.	20
TABELA 3 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA RELATIVA ÀS VARIAÇÕES DO ADC DURANTE	26

IV- LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ADC	Coeficiente de Difusão Aparente
AP	Anterior Posterior
BI-RADS	<i>Breast Imaging Report and Data System</i>
CHESS	<i>Chemical Shift Selective Suppression</i>
CR	Coeficiente de Repetibilidade
DWI	Imagem Ponderada em Difusão
EPI	<i>Eco Planar Imaging</i>
ETL	<i>Echo Train Length</i>
FOV	Field of View
FSH	<i>Follicle Stimulating Hormone</i>
Gd-DTPA	Gadolinium-DiethyleneTriaminePentaacetic
GnRH	<i>Gonadotropin-releasing hormone</i>
GRAPPA	<i>GeneRalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions</i>
HASTE	<i>Single Shot Turbo Spin Echo</i>
iPAT	<i>Integrated Parallel Acquisition Technique</i>
LH	Luteinizing Hormone
RL	Direita Esquerda
RF	Radio frequência
RM	Ressonância Magnética
RM-DCE	Estudo dinâmico avançado
RM-mama	Ressonância Magnética da mama
ROI	<i>Region of Interest</i>
RSR	Razão Sinal Ruido
SENSE	<i>SENSitivity Encoding</i>
SMASH	<i>SiMultaneous Acquisition of Spatial Harmonics</i>
SPSS	<i>Statistic Package for the Social Sciences</i>
STIR	<i>Short Time Inversion Recovery</i>
T1	Tempo de relaxação longitudinal
T2	Tempo de relaxação transversal
TE	Tempo de Eco
TI	Tempo de Inversão
TR	Tempo de Repetição

CAPÍTULO 1 -
INTRODUÇÃO

Segundo a IARC, (*International Agency for Research on Cancer*), o cancro da mama é aquele com maior incidência no sexo feminino¹.

Actualmente, o exame de eleição para diagnóstico do cancro da mama continua a ser a mamografia, técnica que, mesmo quando realizada correctamente tem uma sensibilidade entre 69% e 90% e uma baixa especificidade². A ultrassonografia é um exame complementar à mamografia, apresentando uma baixa especificidade e sensibilidade principalmente para lesões com dimensões inferiores 1 cm. Nenhuma destas duas técnicas permite medir a vascularização e ambas são limitadas nos casos de mama fibroglandular densa^{3,4}. A mamografia tem ainda a desvantagem de utilizar radiação ionizante, ao contrário da Ressonância Magnética (RM).

A RM da mama (RM-mama) com a sua elevada sensibilidade (entre 89% e 100%),^{5,6,7} tornou-se particularmente importante no diagnóstico do tumor primário e recidivas^{5,6,7}. A RM com estudo dinâmico avançado (MR-DCE) é considerada a melhor técnica para avaliação da extensão do tumor, no diagnóstico da doença multifocal multicêntrica e no diagnóstico do cancro de mama contralateral, especialmente em casos de mama densa⁸⁻¹⁰.

Em 2003 foi publicada a primeira versão do sistema *Breast Imaging Report and Data System* (BI-RADS) para a RM¹¹. Este sistema tem o intuito de padronizar a terminologia dos critérios morfológicos e dinâmicos na descrição das lesões da mama. Existem alguns estudos recentes que indicam que a combinação RM-DCE com técnicas como espectroscopia por RM e sequências ponderadas em perfusão ou difusão (DWI) melhoram a especificidade da RM-mama¹²⁻¹³.

A DWI é uma técnica promissora no diagnóstico diferencial do cancro da mama, permitindo completar um estudo em apenas alguns minutos e sem injeção de contraste.

Vários estudos confirmaram que o Coeficiente de Difusão Aparente (ADC) permite distinguir entre tumores benignos e malignos da mama⁶. No entanto, são necessários estudos clínicos direccionados no sentido de uma melhor caracterização das lesões, para padronizar o valor limiar de ADC, sendo imprescindível averiguar quais os factores envolvidos e de que forma é que estes influenciam o valor do ADC.

A DW-IRM da mama pode ser executada facilmente usando sequências de difusão EPI (Eco Planar Imaging). No entanto, há uma necessidade de otimizar essas sequências, melhorar a sua razão sinal ruído (RSR), a supressão de gordura e minimizar as distorções geométricas resultantes da heterogeneidade do campo magnético.

A realização deste estudo é motivada também pela facto da sequência DWI não fazer ainda parte do protocolo base do estudo da mama por RM na clínica Quadrantes.

Os principais objectivos deste trabalho são otimizar a sequência DWI, minimizando os artefactos observados nas imagens, mantendo uma resolução espacial e uma razão sinal ruído adequados para análise das imagens, de forma a poder ser utilizada na prática clínica. Pretende-se ainda verificar se factores como variações no tecido mamário associadas ao ciclo menstrual ou a injeção prévia de contraste Gd-DTPA (*Gadolinium - Diethylene Triamine Pentaacetic*) influenciam a medição do ADC.

No primeiro capítulo encontra-se uma breve descrição da estrutura e organização do trabalho. Neste encontra-se ainda o enquadramento do tema, as motivações subjacentes e os principais objectivos.

No capítulo 2 são definidos os conceitos fundamentais para a compreensão deste trabalho. É descrita a anatomia da mama e o funcionamento do ciclo menstrual. São descritos os princípios principais do contraste DWI, nomeadamente a técnica de imagem DWI, técnicas de supressão de gordura, o valor de b ideal no DWI da mama, e a caracterização das lesões através do DWI. São também abordados os factores que podem influenciar o valor do ADC na mama.

O terceiro capítulo apresenta os métodos utilizados e os resultados obtidos para a optimização da sequência e para os factores que influenciam o ADC na mama.

No capítulo 4 é efectuado a discussão dos resultados obtidos. São expostas as limitações encontradas durante a realização deste estudo e as perspectivas futuras.

No último capítulo apresentam-se as referências bibliográficas e a estas seguem-se os anexos.

CAPÍTULO 2 -

ENQUADRAMENTO TEÓRICO

2.1 – Anatomia e fisiologia da Mama

2.1.1. Anatomia mamária

As mamas são órgãos pares destinados a segregar leite, assegurando a alimentação do recém-nascido. Embora sejam glândulas cutâneas, sofrem alterações relacionadas com o estado funcional do sistema genital feminino¹⁴.

As mamas encontram-se localizadas entre a segunda e sexta ou sétima costelas e estendem-se desde a face lateral do esterno até à axila. Anatomicamente as mamas caracterizam-se por ter uma superfície externa convexa e arredondada, onde se podem distinguir três zonas: a periférica, a aréola e a zona central ou o mamilo. As mamas são constituídas pela camada cutânea, pela camada célula-adiposa subcutânea, pela camada célula-adiposa retromamária e pelo corpo mamário ou estroma¹⁵.

Pode-se considerar que o corpo mamário é constituído por três tipos de tecidos diferentes: glandular, fibroso (tecido conjuntivo denso) e adiposo¹⁴.

O corpo mamário é formado por 15 a 25 lobos mamários que se encontram separados entre si pelo tecido conjuntivo denso. Cada lobo é constituído por lóbulos individuais mamários que são formados por glândulas túbolo-acinosas organizadas em canaliculos tubulares, terminando nos ácinos. As glândulas túbolo-acinosas são ligadas entre si pelo canal intralobular que se reúnem e formam o canal interlobular. Quando os canais interlobulares se reúnem formam o canal galactóforo (ducto lactífero). Os canais galactóforos representam a união de todos os canais interlobulares do mesmo lobo, terminando no vértice do mamilo (Figura 1)¹⁴.

À medida que a mulher vai envelhecendo vai sofrendo alterações no tecido mamário -, involução mamária. Geralmente as mulheres mais jovens têm uma mama fibroglandular, ou seja, existe uma maior percentagem de tecido fibroso e glandular relativamente ao tecido adiposo. Com o envelhecimento, a quantidade de tecido adiposo aumenta em relação ao tecido fibroso passando para um tipo de mama fibroadiposa (entre os 30 e os 50 anos). Na fase pós menopausa ou após a vida reprodutiva da mulher, a maioria do tecido glandular atrofia e é convertida em tecido adiposo, pelo que a mama se torna adiposa¹⁵.

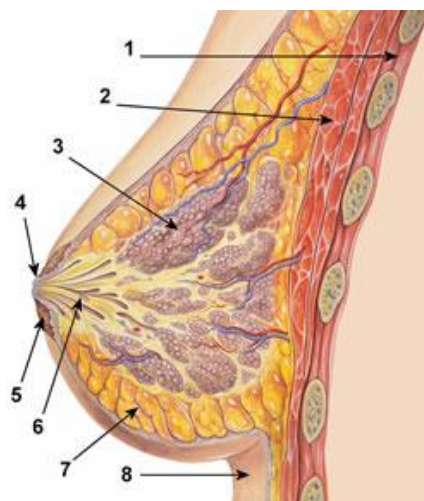


Figura 1 - Anatomia da mama.
1-Costela; 2-Músculo 3-Lobo, 4- Mamilo,
5-Aréola; 6-Canal Galatóforo; 7-Tecido
Adiposo; 8-Pele.

Adaptado de http://en.wikipedia.org/wiki/File:Breast_anatomy_normal.jpg

2.1.2. Ciclo menstrual

O ciclo menstrual é a expressão técnica utilizada para as alterações cíclicas que ocorrem em mulheres sexualmente maduras e não grávidas. Embora a expressão ciclo menstrual se refira especificamente às mudanças ocorridas no útero, existem várias mudanças cíclicas a ele associadas. Normalmente o ciclo menstrual tem 28 dias de duração, embora em algumas mulheres possa ser mais curto (18 dias) ou mais longo (ate 40 dias)¹⁶.

O primeiro dia do ciclo menstrual corresponde ao primeiro dia da menstruação que dura cerca de 4 ou 5 dias. Por volta do 14º dia ocorre a ovulação, sendo que o tempo decorrido entre o fim da menstruação e a ovulação corresponde à fase folicular (devido ao rápido desenvolvimento dos folículos ováricos) ou fase proliferativa (devido à rápida proliferação da mucosa uterina). O período que decorre entre a ovulação e a próxima menstruação é a fase luteínica ou fase secretora (devido à secreção e maturação das glândulas uterinas)¹⁶.

O ciclo menstrual é controlado pela libertação de hormonas do hipotálamo e da adeno-hipófise. No início do ciclo ocorre um aumento da libertação de GnRH (hormona libertadora de gonadotrofina) pelo hipotálamo que aumenta a sensibilidade da adeno-hipófise. Estas alterações estimulam a produção de uma pequena quantidade de FSH (hormona folículo estimulina) e de LH (hormona luteínica) pela adeno-hipófise. Os níveis de estrogénio começam a aumentar na fase folicular, tendo um efeito de *feedback* negativo sobre a secreção do LH e do FSH. Na fase folicular tardia os níveis de estrogénio começam a ter efeito de *feedback* positivo sobre a secreção de LH e de FSH, ou seja há uma elevada secreção de LH e de FSH mesmo antes da ovulação (pico de LH e de FSH). O pico de LH inicia a ovulação. Logo após a ovulação a produção de estrogénios diminui e a produção de progesterona aumenta. Tanto o estrogénio como a progesterona aumentam e provocam um *feedback* negativo sobre a libertação de GnRH pelo hipotálamo e como consequência a libertação de LH e FSH diminui (para valores muito baixos depois da ovulação)¹⁶. Sem estas hormonas, o endométrio deixa de ser estimulado e por consequência, as suas células morrem, levando à destruição parcial do endométrio, Fase Menstrual¹⁶.

2.2 DWI

2.2.1. Contraste DWI

A difusão é um processo físico que descreve o movimento de moléculas de água, associado à sua energia térmica. A aquisição das imagens RM-DWI é o único método para medir a difusão de moléculas *in vivo*¹⁷. A RM-DWI fornece informações sobre a microestrutura dos tecidos, a sua densidade celular e arquitectura do tecido local, sendo um indicador precoce, sensível a anomalias¹⁸⁻¹⁹.

O método mais comum para a produção de contraste de imagem ponderado em difusão foi introduzido por Stejskal e Tanner¹⁸ (Figura 2). Consiste numa sequência Eco de Spin (do tipo 90°-t-180°), onde se aplicam dois impulsos de gradiente: um antes (gradiente de desfasagem) e outro após o impulso de 180° (gradiente de refasagem)²⁰.

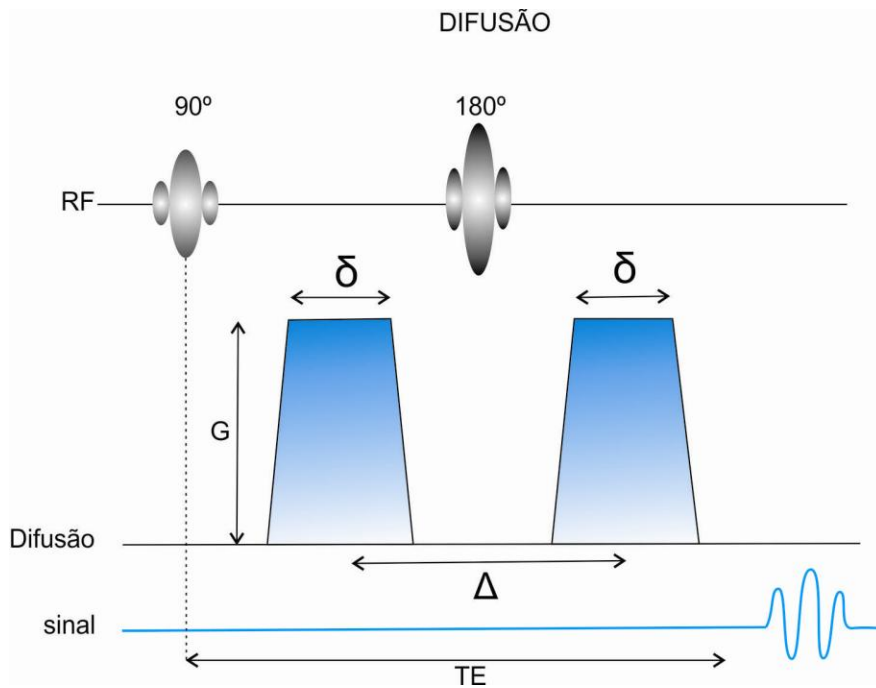


Figura 2 - Diagrama da sequência DWI

Manipulando a amplitude destes gradientes, o seu tempo de aplicação e o período entre a aplicação dos dois gradientes, podemos controlar o grau de ponderação ou factor- b ²².

A ponderação em difusão confere às imagens um contraste que contraria o da ponderação em T2, ou seja, o tecido líquido que tem moléculas muito móveis apresenta intensidade de sinal baixa enquanto tecidos mais sólidos e estáticos apresentam sinais mais intensos. A ponderação em difusão causa perda de sinal mensurável mesmo quando a difusão molecular é reduzida²².

A intensidade do sinal é descrita pela equação:

$$S(b) = S(0) \exp^{-bADC} \quad (\text{Equação.1})$$

onde, S(b) é o sinal para um determinado valor-b, S(0) é a intensidade de sinal na ausência dos gradientes de difusão e o ADC é o coeficiente de difusão aparente segundo a orientação dos gradientes de difusão²³.

O ADC fornece uma medida quantificável do movimento molecular da água, sendo alto em tecidos que apresentam alguns obstáculos ao movimento da água e baixo em tecidos com muitos obstáculos²³.

O ADC pode ser calculado, para cada elemento da imagem, correlacionando o logaritmo natural (ln) da intensidade de sinal versus os valores-b e calculando o declive da recta resultante. Este método é o habitual quando se adquirem vários conjuntos de imagens usando valores-b diferentes. Na prática o método mais comum é a técnica de dois pontos, adquirindo apenas dois conjuntos de imagens com dois valores-b diferentes e calculando o valor ADC de acordo com a seguinte equação²⁴:

$$ADC = - \frac{\ln(S_1/S_2)}{b_1 - b_2}$$
$$ADC = - \frac{\ln(\frac{S_1}{S_2})}{b_1 - b_2} \quad (\text{Equação 2})$$

Através deste cálculo pode-se obter um mapa de ADC, mostrando os valores para cada voxel²⁴.

O ADC é fortemente afectado pela viscosidade dos fluidos, pela permeabilidade da membrana entre componentes extracelular e intracelular, pelo transporte activo e pelo fluxo e direcionalidade das estruturas que impedem ou facilitam a mobilidade das moléculas de água. É esperado que o ADC diminua quando há um aumento do conteúdo intracelular devido a edema na célula ou maior densidade celular¹⁸ como no caso de um tumor maligno. Por outro lado, para lesões benignas em que as células estão mais dispersas e o espaço extracelular é maior, a difusão é facilitada e o ADC mais elevado^{25,26}.

2.2.2. Técnica de Imagem DWI

A sequência Spin-Eco EPI é a mais utilizada em RM-DWI da mama²⁷⁻³⁵. A principal característica desta sequência é que adquire várias linhas do espaço k após cada impulso de RF. No entanto esta sequência é muito susceptível a artefactos²⁰.

Devido à sua rapidez, a técnica EPI permite obter uma elevada resolução espacial, Infelizmente, as imagens aparecerem distorcidas devido a diferenças de susceptibilidade magnética, sendo ainda sensíveis a artefactos de desvio químico e ao movimento respiratório. Estes artefactos podem ser minimizados melhorando a homogeneidade do campo magnético, através do *shimming* manual³⁶. Por outro lado, a introdução de técnicas de reconstrução de imagem em paralelo, permite reduzir a distorção da imagem³⁵. Para que possam ser utilizadas, é necessário o uso de bobines com vários canais (*phased-array*). Estas técnicas tiram partido da informação extra que é possível obter comparando os sinais medidos pelos diferentes canais de forma a permitir a reconstrução das imagens a partir de um menor número de linhas do espaço k. No caso das sequências EPI, o tempo de aquisição das imagens mantém-se constante, mas o encurtamento do período de leitura traduz-se numa redução das distorções geométricas na proporção do factor de aceleração R. Outra possibilidade é aumentar a resolução espacial alcançada com o mesmo número de linhas²⁰.

A reconstrução das imagens pode ser realizada no espaço da imagem (SENSE (*Sensitivity Encoding*)) ou no espaço k (SMASH (*SiMultaneous Acquisition of Spatial Harmonics*)) ou GRAPPA (GeneRalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisitions)). Ambos os algoritmos estavam disponíveis no equipamento utilizado neste trabalho²⁰.

Existem outras sequências rápidas que podem ser usadas, nomeadamente *Single Shot Turbo Spin Echo* (HASTE)³⁷. Segundo Kinoshita, num estudo preliminar com sequência HASTE, a utilização de ecos de spin na leitura da imagem reduz as distorções geométricas e os artefactos de desvio químico comparativamente com as observadas com a técnica EPI (gradiente de eco)³⁸. A sequência HASTE apresenta contudo uma baixa capacidade para detectar as lesões da mama, em parte devido a uma RSR reduzida^{37,38}.

2.2.3. Supressão de Gordura

Outro ponto relevante na optimização da sequência EPI-DWI é a supressão de gordura. As estruturas com gordura aparecem deslocadas muitos pixéis segundo a direcção de codificação de fase, podendo sobrepor-se ao sinal da água. Isto é problemático pois, sem supressão de gordura, o sinal do tecido de interesse pode parecer alterado, levando a uma medição incorrecta do ADC. As duas principais sequências para eliminar o sinal da gordura são: saturação selectiva da frequência do sinal da gordura (*chemical shift selective suppression* -CHESS) e a técnica de inversão recuperação com um tempo de inversão curto (*short time inversion recovery*-STIR)^{7,19,27,35}.

O método de CHESS tem uma RSR melhor, no entanto requer uma elevada homogeneidade do campo, sendo essencial um bom *shimming*. A técnica STIR, é menos dependente da qualidade do *shimming* sendo útil quando CHESS falha³⁷.

2.2.4. Valor-b Ideal no DWI Mamário

O erro associado à medição do ADC é particularmente sensível à escolha dos valores-b quando é utilizada a técnica de dois pontos (Equação 2)³⁹. Não existe ainda consenso relativamente a que valores-b devem ser usados para DWI da mama.

De acordo com Tsushima o valor-b mínimo deve ser superior a 100 s/mm², para reduzir a contaminação devido a micro-perfusão nos tecidos. O valor-b máximo deve ser definido de modo a que o sinal permaneça acima do nível de ruído: quanto mais baixo o ADC, maior deverá ser o valor-b³⁹.

Noutro estudo Pereira *et al.* concluíram que não existem diferenças estatisticamente significativas entre os valores de ADC obtidos usando combinações de diferentes valores-b na diferenciação de lesões benignas e malignas, sugerindo no entanto a utilização dos valores-b 0 e 750 s/mm². Para Bogner a melhor combinação de valores-b é de 50 e 850 s/mm² a 3.0T⁴⁰.

Apesar do erro inerente do cálculo do valor de ADC poder ser reduzido utilizando mais valores-b^{21,39}, tal parece desnecessário uma vez que os resultados não são significativamente mais precisos^{6,40} de forma a justificar exames mais longos.

2.2.5. Caracterização das Lesões Através do DWI

Vários estudos relatam uma diferença estatística entre ADCs de lesões malignas e benignas da mama. As lesões malignas da mama têm valores de ADC muito baixos em relação ao tecido normal e as lesões benignas um valor aumentado, existindo no entanto algum grau de sobreposição dos valores ^{6,21,27-29,31,35,38,41}. A tabela seguinte compara os resultados dos diferentes estudos.

Autor	ADC Maligno		ADC Benigno		Limiar ADC	Sensibilidade	Especificidade
	Mean	SD	Mean	SD			
Sinha S ¹⁷ (2002)	1,01	0,17	1,35	0,1			
Guo ²⁴ (2002)	0.97	0.2	1.57	0.23	1.3	93%	88%
Kinoshita ³⁷ (2002)	1.22	0.19	1.5	0.18			
Kuroki ³² (2004)	1.02	0,23	1.45	0.47			
Woodhams ³⁸ (2005)	1.22	0.18	1.67	0.54		93%	46%
Wenkel ²⁸ (2006)	0.9	0.18	1.76	0.46	1.44	98%	93%
Marini ⁶ (2007)	0.97	0.18	1.43	0.37	1.1	81%	79%
Rubesova ²⁷ (2006)	0.95	0.022	1.51	0.068	1.13	86%	86%

Tabela 1 - Valores de ADC das lesões malignas e benignas e limar (ADCs $\times 10^{-3}$ mm²/s)

Alguns estudos indicam que existe uma significativa correlação entre o valor de ADC e a celularidade do tumor mamário⁴². Outro estudo recente conclui que o valor médio do ADC não depende da celularidade do tumor mamário mas do tipo histológico⁴⁴. Segundo Constantini, valores de ADC mais baixos correspondem a tumores mais agressivos e os mais altos aos menos agressivos⁴³.

2.3 Factores que podem influenciar o valor do ADC

2.3.1. Agente de Contraste - Gd-DTPA

Apesar da RM permitir adquirir imagens com um elevado contraste, por vezes para realçar determinadas estruturas é necessário o uso de agentes de contraste²⁰. O objectivo do uso de agentes de contraste é melhorar a especificidade do exame, aumentando o contraste entre as patologias e os tecidos normais.

Os agentes de contraste em RM provocam uma redução nos tempos de relaxação T1 e T2 dos tecidos, e são considerados agentes T1 e/ou T2 dependendo se a redução relativa nos tempos de relaxação causa maior impacto em T1 ou T2⁴⁴.

O agente de contraste mais usado em RM tem por base o Gadolínio (elemento metálico, paramagnético), que no estado elementar é altamente tóxico, mas que quando ligado a complexos de iões metálicos (quelatos) com uma alta estabilidade termodinâmica e cinética como dietileno-triamina penta-ácido (DTPA) se torna seguro⁴⁵. O Gd-DTPA é considerado um agente de contraste T1 uma vez que em baixas concentrações, como as que são usadas na prática clínica, afecta mais os tempos de relaxação T1 dos protões dos tecidos nas suas imediações aumentando o sinal em T1 nesses tecidos²⁰.

O gadolínio é injectado por via intravenosa no corpo, distribuindo-se através da vascularização para os tecidos, passando rapidamente para o espaço intersticial. O seu tempo de meia-vida biológica é aproximadamente de 11 minutos no espaço extracelular sendo posteriormente excretado através dos rins com uma meia-vida de aproximadamente 90 minutos²⁰.

Alterações nos tecidos, como as que ocorrem em tumores, metabolicamente diferentes dos tecidos saudáveis, têm uma fixação muito maior do agente de contraste, resultando num maior contraste em imagens MRI, permitindo assim a sua melhor visualização⁴⁴.

Num protocolo RM-mama típico é sempre efectuado um estudo dinâmico com contraste. Trata-se de um série de sequências minutadas, antes e após a injeção de contraste.

A sequência DWI é geralmente executada antes da administração do contraste, no entanto é possível que a ordem de aquisição seja alterada ou que se opte por repetir o exame de DWI após o estudo RM-DCE se por exemplo, a paciente se tiver movido durante a sequência de difusão. De acordo com alguns autores, é esperada uma redução do ADC estimado se a ordem de aquisição for invertida. A explicação apresentada para esta redução é que o contraste faz com que diminua o efeito da micro-perfusão. Segundo Kim, devido a este processo, o valor de ADC calculado pós-contraste poderia ser um indicador mais fiável para o diagnóstico de tumores malignos⁴⁴. No entanto, outros estudos não encontraram alterações significativas nos valores do ADC obtidos antes e após a injeção de contraste⁴⁵.

Não sendo ainda claro se a ordem da aquisição das imagens tem ou não impacto na medição do ADC, optámos por investigar esta questão repetindo a aquisição de imagens DWI antes e após a realização do estudo dinâmico.

2.3.2. Ciclo Menstrual

Um estudo recente realizado por Ramakrishnan *et al.* (2002), refere que existem alterações morfológicas na mama ao longo do ciclo menstrual. Segundo estes autores nos primeiros dias do ciclo existe um edema mínimo infiltrado no estroma intralobular que é quase inexistente na segunda semana do ciclo (entre o 6º e 15 dias) e que reaparece na terceira e na quarta semana, sendo muito extensa na última. Durante o ciclo menstrual também são observadas alterações cíclicas na histologia do epitélio que forma os ductos⁴⁷.

Os estrogénios promovem fenómenos proliferativos no epitélio dos ductos e crescimento canálculos tubulares. Na segunda metade do ciclo menstrual, devido à influência da progesterona, existe um crescimento dos componentes alveolares e um aumento da secreção nos lóbulos, sendo mais marcante, alguns dias antes da menstruação, em que há um aumento do volume da mama.

As hormonas hipofisárias (LH, FSH e prolactina), algumas hormonas produzidas pelo córtex supra-renal e hormonas tiroideias também contribuem para o desenvolvimento da mama¹⁶.

Embora ainda não seja consensual, alguns autores referem que as alterações que ocorrem na mama durante as diferentes fases do ciclo menstrual podem influenciar o valor do ADC²⁴. Partridge e seus colegas observaram uma diminuição do ADC na segunda semana do ciclo que estaria associada a uma redução do teor de água na mama e um aumento do ADC durante a última semana antes da menstruação, devido a aumento do edema do estroma mamário e do volume de água na matriz extracelular. Valores normais da mama ADC parecem variar até 5,5% em todas as fases⁴⁸.

CAPÍTULO **3** -

METODOLOGIA E RESULTADOS

3.1 - Materiais e Amostra

Os exames de RM foram realizados entre Junho e Setembro de 2011 na Clínica Quadrantes.

As imagens foram adquiridas num aparelho de RM Magnetom Symphony, 1,5 T da SIEMENS® (Figura 3), com uma bobine de superfície especial que utiliza dois elementos para estudo da mama, com quatro canais. Para minimizar os movimentos respiratórios, as voluntárias ficam posicionadas em decúbito ventral, com as mamas dentro dos elementos da bobine.

O pós-processamento das imagens foi efectuado na estação de trabalho Leonardo da SIEMENS®.

O estudo foi efectuado em duas fases, sendo a primeira referente à optimização da sequência e a segunda ao estudo dos factores que poderão influenciar o ADC, nomeadamente o utilização do agente de contraste e o ciclo menstrual.

A análise estatística dos dados relativos aos factores que influenciam o ADC foi efectuada através do programa estatístico SPSS® (*Statistic Package for the Social Sciences*).

Todas as voluntárias preencheram e assinaram o questionário do Consentimento Informado (Anexo I) e da Ressonância Magnética da Clínica Quadrantes com intuito de verificar a inexistência de qualquer contra-indicação à realização do exame (Anexo II)



Figura 3 - Aparelho de RM magnética com bobine específica para estudo da mama.

3.2 - Optimização da sequência

A amostra desta fase do estudo foi de cinco voluntárias saudáveis com ecografia mamária negativa. Para otimizar o protocolo de aquisição da sequência foram adquiridas e comparadas várias sequências de imagens DWI com diferentes parâmetros.

Foram adquiridos cortes axiais, tendo sido testadas duas técnicas de supressão de gordura (STIR, CHESS), as duas direcções de fase (AP e RL) e o uso da técnica de Imagem em paralelo (GRAPPA).

Depois de estabelecidos os parâmetros no ponto anterior, foram adquiridas, em três voluntárias, a sequência DWI com seis valores-b (0, 100, 250, 750, 1000 e 1250 s/mm²). Posteriormente foram seleccionadas as imagens ponderadas com os diferentes valores-b e marcadas as ROIs (*Region of Interest*) para a medição do sinal. Os valores de ADC foram calculados a partir do sinal medido para cada valor-b (Figura4).

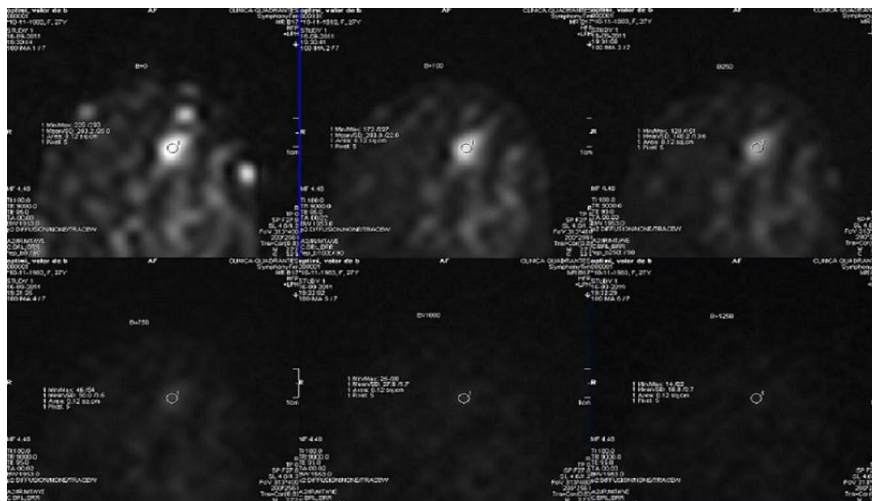


Figura 4 - Marcação de ROIs para medição do sinal em imagens obtidas com diferentes valores-b (de cima para baixo e da esquerda para a direita: 0, 100, 250, 750, 1000 e 1250 s/mm²).

Em particular foi investigado o valor-b mínimo necessário para evitar a contaminação da micro-perfusão e o valor-b máximo que permite obter o melhor contraste sem resultar numa perda excessiva de sinal.

Os valores obtidos para os diferentes valores-b foram exportados para uma folha de cálculo de *Excel*. Após calculado o logaritmo dos sinais registados, foram obtidas várias estimativas para o ADC utilizando diferentes combinações de valores b. Nos casos em que foram utilizados apenas 2 pontos, foi utilizada a equação 2. Para calcular o ADC utilizando todos os pontos medidos foi efectuada uma regressão linear considerando a recta de equação:

$$\ln S = \ln S_0 - b \times ADC \quad (\text{Equação 3})$$

3.2.1. Resultados

Os resultados obtidos revelam que a saturação de gordura obtida com STIR foi mais homogénea e com menos artefacto de desvio químico face ao CHESS (Figura 5). Verificou-se também que existem menos artefactos de distorção nas imagens obtidas com a direcção de fase AP relativamente às imagens com direcção RL (Figura 6). Este artefacto também diminuiu nas imagens adquiridas com GRAPPA (Figura 7).

Neste caso não foi necessário realizar uma análise quantitativa uma vez que o impacto destes parâmetros nas imagens era visualmente claro.

Saturação de Gordura

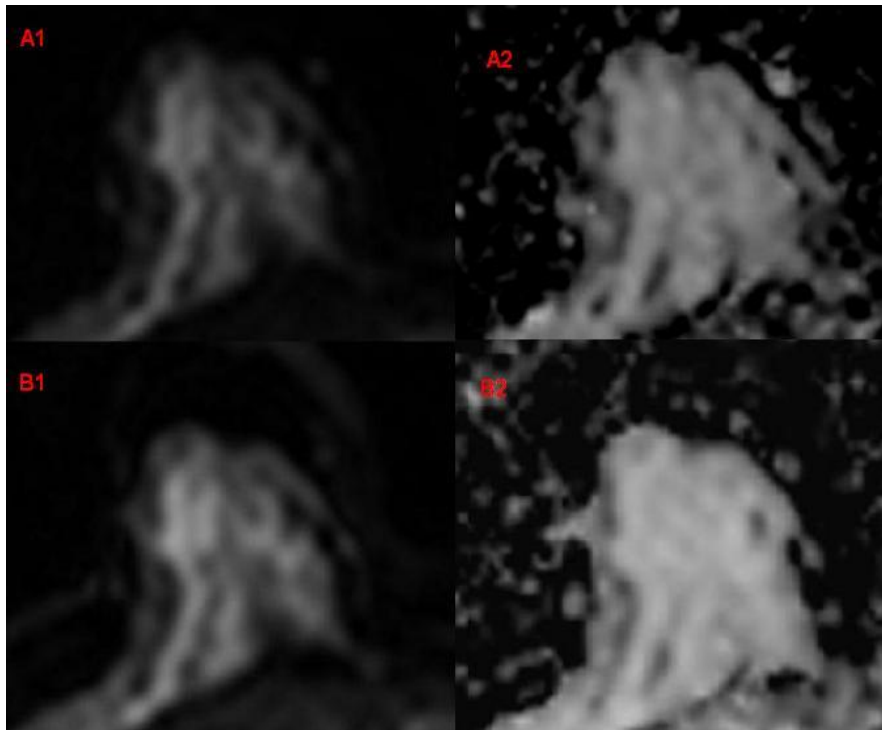


Figura 5 - Resultado relativo à saturação de gordura. A1 e A2 são imagem ponderada em DWI e mapa ADC respectivamente com STIR e B1 e B2 com CHESS

Direcção de Fase

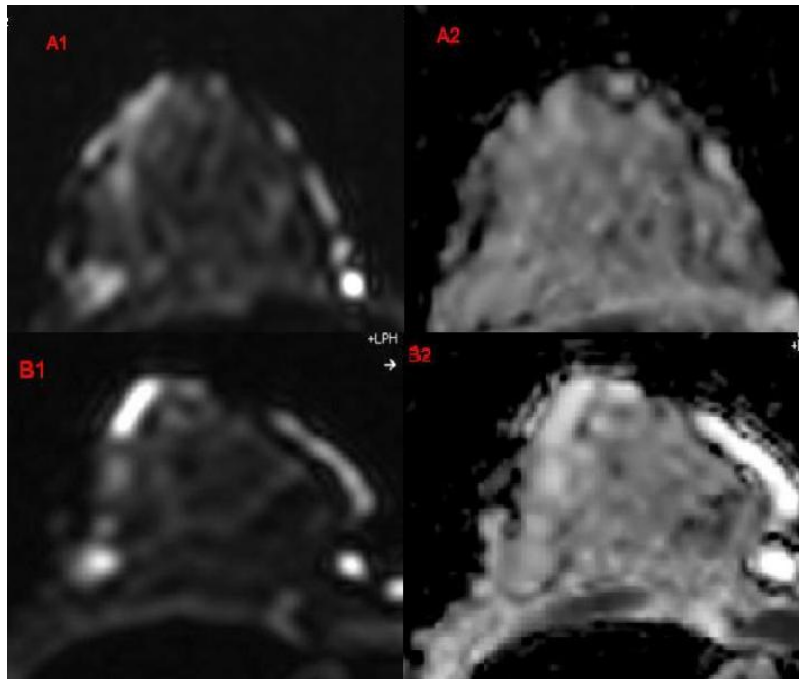


Figura 6 - Resultados relativos à variação da direcção de fase. A1 e A2 são imagem ponderada em DWI e mapa ADC respectivamente com a direcção de fase em AP B1 e B2 com direcção RL.

Imagem em Paralelo

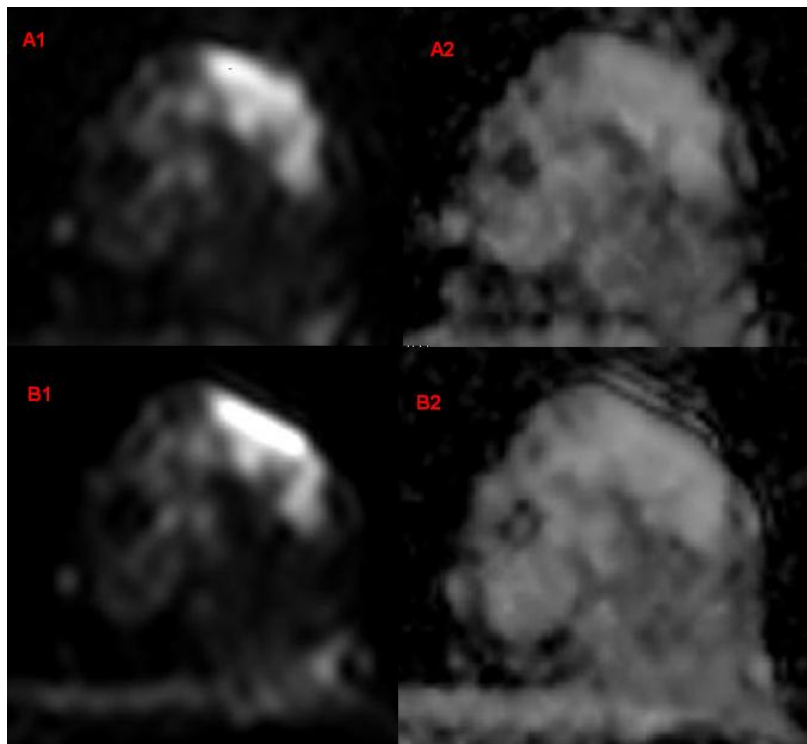


Figura 7 - Resultados relativos ao uso de GRAPPA. A1 e A2 imagem ponderada em DWI e mapa ADC respectivamente adquirido com GRAPPA

Os resultados obtidos na otimização dos valores-b encontram-se expostos na Tabela 2. A primeira coluna refere-se às diferentes combinações de valores, em que 0-1250 engloba todos os valores-b, e as restantes a combinação de um valor mínimo de b e um elevado.

Combinações de b	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3
	ADC	ADC	ADC
0-1250	2,14E ⁻⁰³	1,76E ⁻⁰³	1,07E ⁻⁰³
0/750	2,21E ⁻⁰³	2,01E ⁻⁰³	1,23E ⁻⁰³
0/1000	2,26E ⁻⁰³	1,87E ⁻⁰³	1,14E ⁻⁰³
0/1250	2,11E ⁻⁰³	1,85E ⁻⁰³	1,14E ⁻⁰³
100/750	2,16E ⁻⁰³	1,76E ⁻⁰³	1,08E ⁻⁰³
100/1000	2,22E ⁻⁰³	1,68E ⁻⁰³	1,03E ⁻⁰³
100/1250	2,07E ⁻⁰³	1,69E ⁻⁰³	1,06E ⁻⁰³
250/750	2,15E ⁻⁰³	1,64E ⁻⁰³	8,83E ⁻⁰⁴
250/1000	2,22E ⁻⁰³	1,58E ⁻⁰³	8,86E ⁻⁰⁴
250/1250	2,05E ⁻⁰³	1,62E ⁻⁰³	9,52E ⁻⁰⁴

Tabela 2 - Valores do ADC conforme as combinações de valores de b (ADCs mm²/s).

Com base nos resultados obtidos na otimização, a difusão foi realizada usando uma sequência *single-shot EPI, com imagem em paralelo* (GRAPPA (R=2)) no plano axial, com três direcções ortogonais de difusão (X, Y e Z), e valores de b de 100 e 750 s/mm², TR/TE/TI de 8800ms/95ms/180ms, com 4mm de espessura de cortes, com um FOV de 380mm, matriz de 128x128, a direcção de fase em AP e o tempo de aquisição 2:55 minutos.

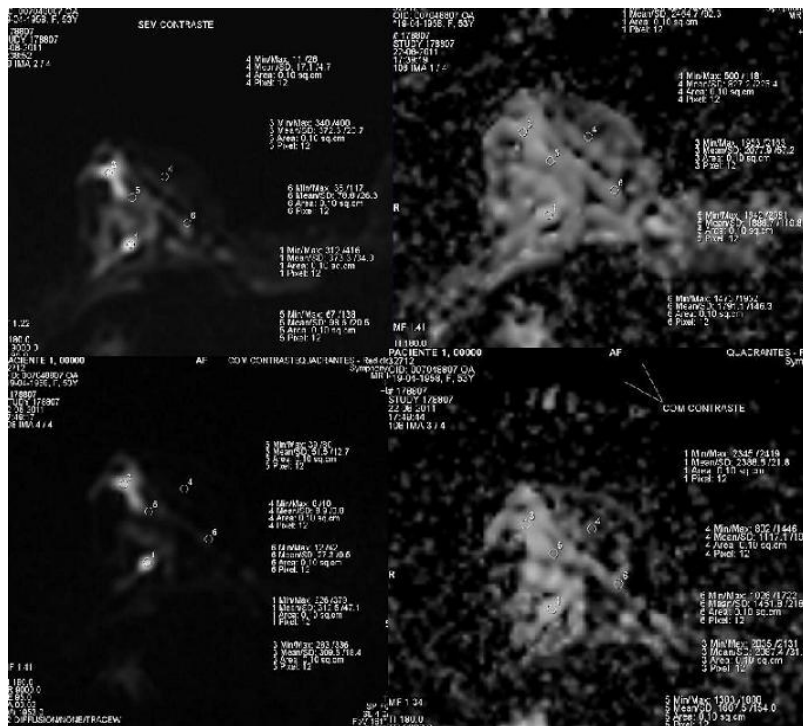
3.3 - Factores que influenciam o ADC

3.3.1. Meio-de-contraste – gadolínio (Gd-DTPA)

Doze pacientes com diagnósticos positivos na mamografia e ecografia foram recrutadas para participar neste estudo. A média de idade foi de 53 anos. Os critérios de inclusão foram: ter obtido resultados de mamografia e ecografia com BIRADS 4 (anormalidade suspeita) ou BIRADS 5 (altamente sugestivo de malignidade), que necessitassem e pudessem fazer RM-mamária com estudo dinâmico (com contraste). Foram excluídas duas análises, uma por se ter movido durante o exame e outra por existência de artefactos nas imagens que impossibilitaram a medição do ADC.

Foram efectuadas duas aquisições DWI, antes e após a administração intravenosa de contraste e posteriormente foi medido o valor do ADC no tecido “normal” directamente do mapa ADC. Para tal foram seleccionadas as imagens DWI com b-750 com a mesma localização antes e após a injeção de contraste e as imagens do mapa ADC correspondentes. Tal como no estudo de Partridge (2001) foram marcadas cinco ROIs, em tecidos considerado saudável, evitando zonas quísticas hemorrágicas e de necrose em simultâneo de forma a garantir que medições fossem o mais fidedignas. Foi então calculado a média do ADC para cada semana.

O software do aparelho fornece o valor médio dentro da ROI que é igual ao valor de ADC (multiplicado por 10^{-6} mm²/s).



**Figura 8 - A e B Imagem b-100 e Mapa ADC sem contraste
C e D imagem B100 e Mapa ADC com contraste.**

A dose de contraste (Gd-DTPA) administrada foi calculada tendo em conta o peso das doentes sendo de 0,1 mmol/kg. O contraste foi injectado com um fluxo de 2 ml/s seguido da administração de 20 ml de solução salina. A segunda sequência DWI foi efectuada 6 minutos após a administração de contraste.

3.3.1.1. Análise Estatística

Pretende-se averiguar se existe diminuição do valor do ADC após a injeção de gadolínio. O teste mais adequado é o teste paramétrico t-Student para comparação de amostras emparelhadas, pois pretende-se comparar médias em dois momentos diferentes na mesma população (comparação da média do ADC antes e após o contraste). Se a hipótese nula for aceite, admite-se que não existem diferenças entre os valores de ADC medidos nas duas condições, caso contrário conclui-se que há diferenças significativas entre os valores de ADC medidos antes e após a injeção do agente de contraste.

Antes de aplicar o teste de t-Student é necessário garantir que se verificam os seguintes pressupostos: as amostras devem ser aleatórias e independentes, devem ser extraídas de populações com distribuições normais e essas populações devem ter variâncias iguais. Caso estas condições não se verifiquem, tem que se aplicar um teste não paramétrico Para verificar a normalidade, foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk. Para testar a homogeneidade de variância usou-se o teste Levene⁴⁹

Em todos os testes foi utilizado um nível de significância de 95%.

3.3.1.2. Resultados

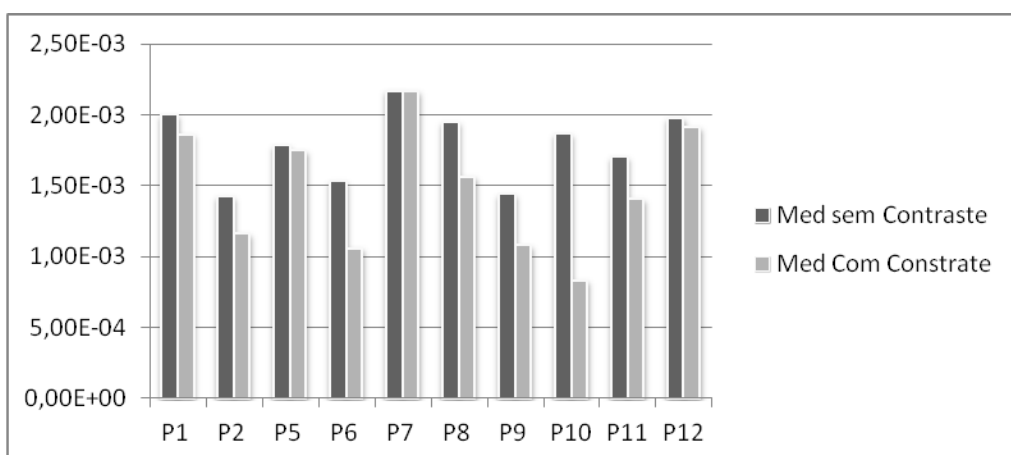


Figura 9 - Resultados do valor do ADC antes e após o contraste (ADCs mm²/s).

Com o objectivo de analisar se existem diferenças entre o valor do ADC medido antes e depois da administração de contraste as seguintes hipóteses foram formuladas:

Hipótese nula (H0): o valor estimado para o ADC não diminui após a administração de contraste

Hipótese alternativa (H1): o valor estimado para o ADC diminui após à injeção de contraste.

Antes de aplicarmos o teste paramétrico t-Student, a normalidade da distribuição da amostra e a homogeneidade da variância foram confirmadas através dos testes da Normalidade - Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, e do teste de Levene respectivamente.

Ao aplicarmos o teste t-Student unilateral à direita obtivemos um valor-p de 0,011. Como $0,0055$ ($P\text{-value}/2$) é inferior a $0,05$ rejeitamos a hipótese nula, podendo afirmar assim, com 95% de confiança, que houve diminuição do valor médio do ADC após a injeção do contraste.

Podemos concluir também, que a média do ADC diminui cerca de 17% após a injeção de contraste.

3.3.2. Ciclo Menstrual

Dezassete voluntárias do sexo feminino, com o ciclo menstrual regular de 28 dias), em idade fértil, (média de idade 32 anos) com exame ecográfico negativo, foram recrutadas para participar nesta parte do estudo. Foram excluídas do estudo duas voluntárias por não terem concluído as 4 aquisições.

Antes da sequência DWI foram adquiridas imagens ponderadas em T2 para caracterização da mama, com os seguintes parâmetros: TR de 2540ms, TE de 70ms, com 4mm de espessura de cortes, com um FOV de 340mm, matriz 360x360 a direcção de fase em RL e o tempo de aquisição 4:20 minutos

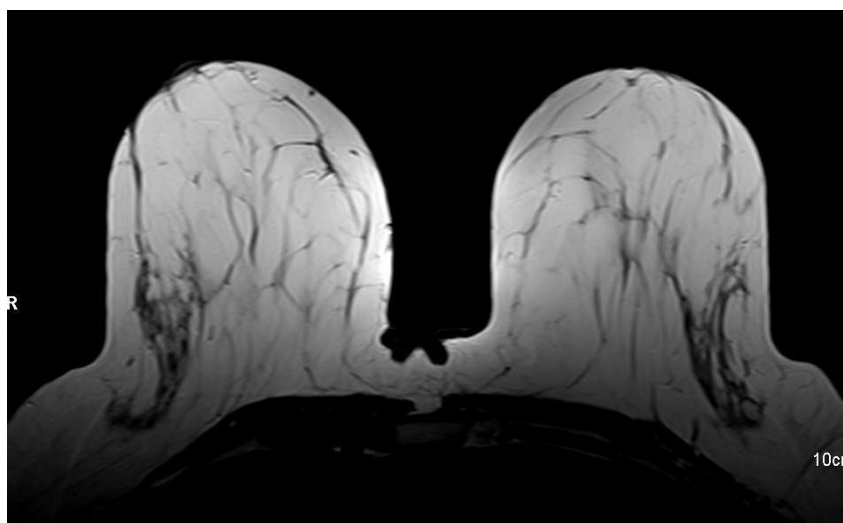


Figura 10 - Imagem RM da mama ponderada em T2.

As imagens de difusão foram adquiridas nas quatro semanas do ciclo menstrual. A data da menstruação foi relatada pelas voluntárias, correspondendo à primeira aquisição (fase 1).

O coeficiente de difusão aparente foi medido directamente do mapa ADC e foi comparado o seu valor no tecido normal para as quatro aquisições. Para tal foram seleccionadas as imagens dos cortes centrais ou uma imagem com alterações de referência (exemplo: quisto), na tentativa de efectuar as medições na mesma região da mama. De seguida foram marcadas cinco ROIs nas imagens de difusão adquiridas com b-750 em zonas fibroglandulares, evitando áreas de tecido adiposo e posteriormente copiadas para o mapa ADC.

O *software* do aparelho fornece o valor médio dentro da ROI que é igual ao valor de ADC (multiplicado por 10^{-6} mm²/s). É então calculado a média do ADC para cada fase.

3.3.2.1. Análise estatística

Pretende-se averiguar se existe variação do valor do ADC durante o ciclo menstrual e como é que essa variação ocorre. O teste mais adequado é o teste de paramétrico de análise de variância ANOVA, uma vez que o objectivo é a análise de associação entre uma variável categórica com quatro categorias e uma amostra numérica (comparação das média do ADC nas quatro fases do ciclo menstrual da mesma pessoa). Neste teste se a hipótese nula for aceite, é possível concluir que as diferenças envolvidas entre as médias são devidas às variações aleatórias na amostra e que as populações são iguais, caso contrário, conclui-se que existe pelo menos uma média diferente das demais.

Como queremos aplicar um teste paramétrico, é necessário garantir que os três pressupostos são verificados (as amostras devem ser aleatórias e independentes, devem ser extraídas de populações com distribuições normais e essas populações devem ter variâncias iguais).

Em todos os testes será utilizado um nível de significância de 95%.

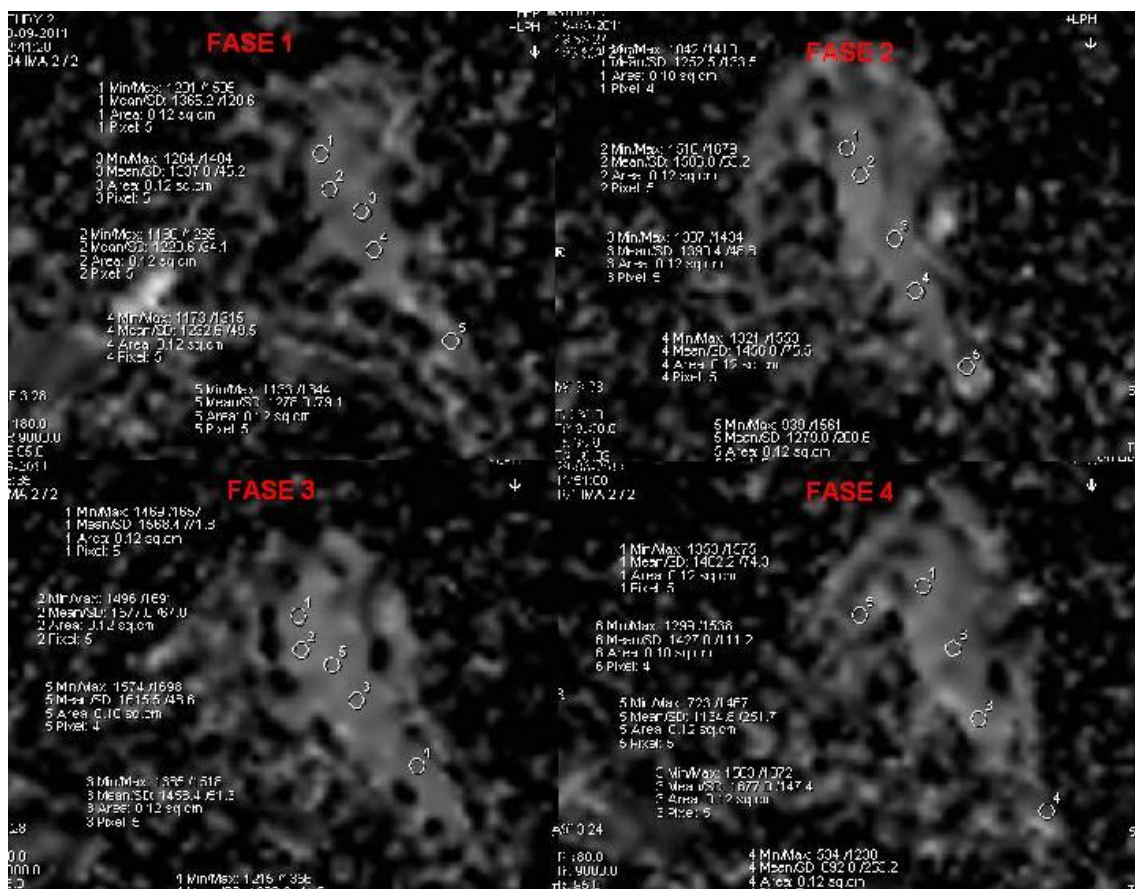


Figura 11 - Imagens do mapa ADC com as quatro semanas do ciclo menstrual

3.3.2.2. Resultados

Para cada semana do ciclo menstrual, foi calculada a média, os valores máximos e mínimo e o desvio padrão. Os resultados estão expostos no seguinte tabela.

Semana	Valor Máximo	Média	Valor Mínimo
1	2,36E ⁻⁰³	1,92E ⁻⁰³	1,28E ⁻⁰³
2	2,24E ⁻⁰³	1,82E ⁻⁰³	1,30E ⁻⁰³
3	2,41E ⁻⁰³	1,97E ⁻⁰³	1,45E ⁻⁰³
4	2,45E ⁻⁰³	2,06E ⁻⁰³	1,58E ⁻⁰³

Tabela 3 - Estatística descritiva relativa às variações do ADC durante o ciclo menstrual (ADCs mm²/s).

Foram formuladas as seguintes hipóteses estatísticas:

Hipótese nula (H0): o valor do ADC não varia durante o ciclo menstrual

Hipótese alternativa (H1): o valor do ADC varia durante o ciclo menstrual

Conforme explicado anteriormente, antes de aplicar o teste ANOVA foi necessário verificar os três requisitos. A normalidade da distribuição da amostra foi comprovada através dos testes da Normalidade - Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, uma vez que para todas as semanas o valor-p é superior a 0,05 (0,200 para todas as fases). Quanto à homogeneidade da variância, como o valor-p do teste de Levene foi de 0,664, podemos considerar que as variâncias das populações subjacentes aos quatro grupos em análise são iguais.

	F	p-value
Entre os Grupos	1,724	0,172

Uma vez que o valor-p é superior a 0,05, não podemos rejeitar a hipótese nula, pelo que para um nível de significância de 95%, as médias do ADC não podem ser consideradas diferentes e as diferenças entre as médias deverão ser devidas a variações aleatórias na amostra.

3.4 – Reprodutibilidade

Para efectuar a análise de reprodutibilidade intra-observador do processo relativo aos factores que influenciam o ADC, foram efectuadas novas medições das ROIs para as imagens da primeira semana do ciclo menstrual de todas voluntárias, seguindo rigorosamente todos os passos - Selecção das imagens dos cortes centrais ou uma imagem com alterações de referência (ex:quisto). Foram marcadas cinco ROIs nas imagens de difusão com b-750 em zonas fibroglandulares, evitando áreas de tecido adiposo, sendo as ROIs posteriormente copiadas para o mapa ADC (Figura 12).

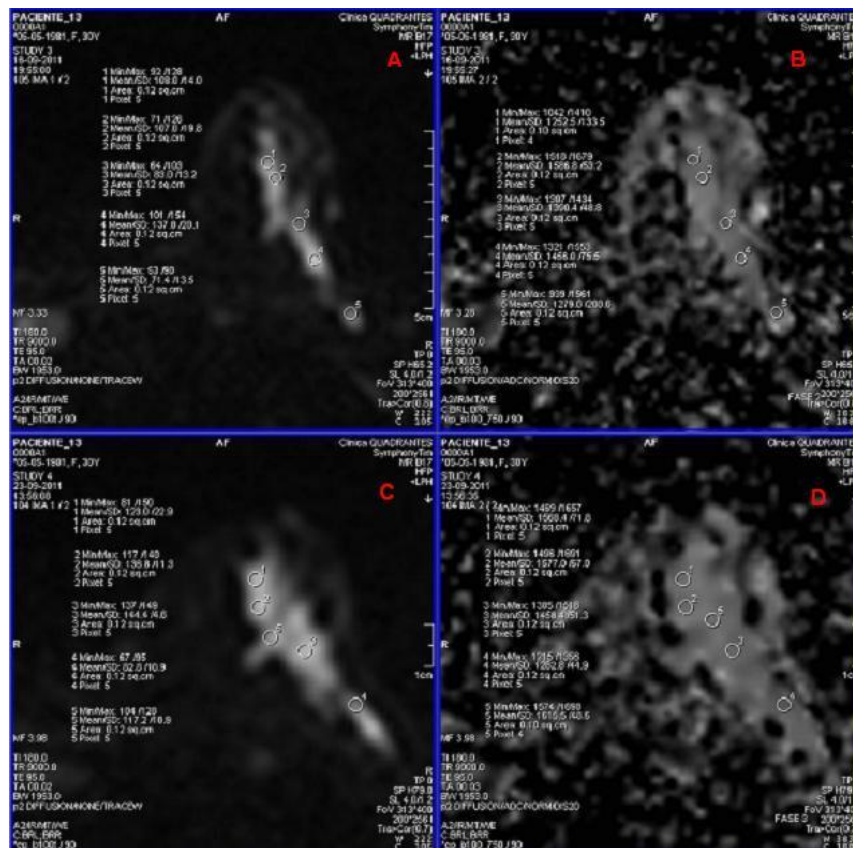


Figura 12 - Marcação das ROIs nas imagens da primeira semana e do controlo.

A e B são Imagem ponderada em DWI e o Mapa ADC respectivamente, relativas à primeira semana e C e D são Imagem ponderada em DWI e o Mapa ADC respectivamente, relativas ao controlo

Para avaliar a reprodutibilidade dos resultados, foi efectuado o teste de t-Student, para comparar as medições obtidas na primeira semana e no controlo. Antes de aplicarmos este teste, a normalidade da distribuição da amostra e a homogeneidade da variância foram confirmadas através dos testes da Normalidade - Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk.

Para testar a reprodutibilidade deste estudo foi também utilizado o método de Bland-Altman que tem como objectivo avaliar a concordância entre duas variáveis, neste caso as duas medições da fase 1 e o controlo. O teste consiste na interpretação de um gráfico da diferença entre as duas medições em função da sua média, para averiguar se existe ou não concordância entre elas⁵⁰.

Para calcular o coeficiente de repetibilidade (CR) foi utilizada a seguinte fórmula:

$$CR = 1,96 \times \sqrt{\frac{\sum(d_2 - d_1)^2}{n - 1}}$$

Em que d_2 e d_1 são as medições de controlo e da fase1, respectivamente, e n o tamanho da amostra.

Para permitir uma melhor percepção do significado deste coeficiente e também dos limites de concordância, estes foram também expressos em termos relativos tendo como referência um valor médio obtido para o ADC em que foram consideradas todas as medições efectuadas para d_2 e d_1 .

3.4.1. Resultados

Ao aplicarmos o teste t-Student obtivemos um valor-p de 0,45, superior a 0,05, ou seja, as diferenças entre as médias da fase 1 e do controlo não são significativas.

Através do método Bland-Altman podemos verificar que o viés é de $-1,5 \times 10^{-5}$ mm²/s, o limite inferior de concordância é de $-1,75 \times 10^{-4}$ mm²/s e o limite superior concordância é de $1,4 \times 10^{-4}$ mm²/s. O valor de CR é de $1,5 \times 10^{-4}$ mm²/s. Em termos relativos e tendo em conta um valor de ADC médio de $1,9 \times 10^{-3}$ mm²/s, obtivemos um viés de -0,780% ou seja que a diferença entre as medições apenas varia 0,78% em relação ao valor médio e o CR de 7,7%. Verificamos também que o valor zero, assim como todos os pontos do gráfico estão incluídos no intervalo de confiança.

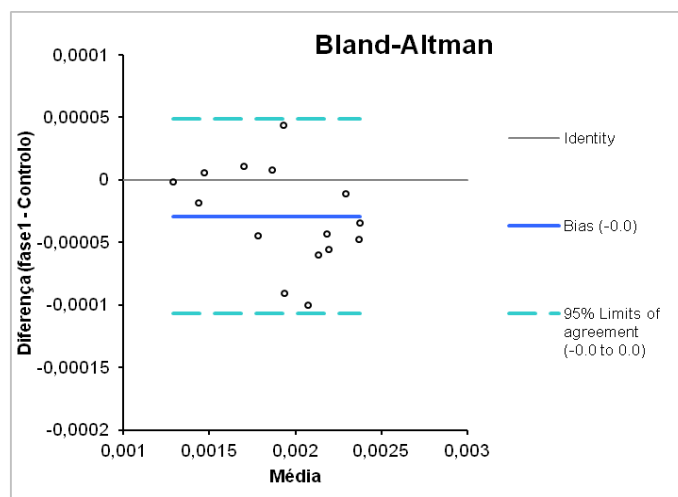


Figura 13 - Gráfico de Bland e Altman

**CAPÍTULO 4 -
DISCUSSÃO**

4.1 – Optimização da Sequência DWI

A ponderação por difusão (DWI) tem-se tornado uma ferramenta importante no diagnóstico diferencial do cancro da mama. Trata-se de um método simples, com curto tempo de aquisição que pode adicionar informações úteis às sequências convencionais na detecção e caracterização de lesões.

Contudo é necessário compreender os factores que influenciam esta técnica para um uso adequado.

No geral o exame de RM-mama com a sequência DWI foi bem tolerado por todas as voluntárias, no entanto algumas referiram que sentiam a mesa a vibrar no decorrer da sequência.

O protocolo de aquisição de imagens foi optimizado com o objectivo de minimizar os artefactos, mantendo uma resolução espacial e uma razão sinal ruído adequados para a análise das imagens, ou seja, foi optimizada a sequência DWI de forma a garantir um equilíbrio entre um curto tempo de aquisição e os requisitos de qualidade da imagem para a análise quantitativa.

Os resultados obtidos revelam que a saturação de gordura com a sequência STIR foi mais homogénea e com menos artefacto de desvio químico do que a sequência CHESS. Este facto pode ter ocorrido devido a uma falha da homogeneidade do campo do campo ou mau ajustamento do *shimming*. Optámos então pela aplicação da sequência STIR, uma vez que o tempo de aquisição permanece aceitável, e esta técnica é independente da homogeneidade do campo pelo que as imagens revelaram menos artefactos de desvio químico, diminuindo assim a possibilidade de medições erradas nos valores finais do ADC.

Verificou-se também que existem menos artefactos de distorção nas imagens obtidas com a direcção de fase AP relativamente às imagens com direcção RL.

Foram comparadas as imagens obtidas em EPI sem e com GRAPPA, e verificou-se que as segundas mostram uma diminuição dos artefactos de distorção na direcção de codificação de fase. Estes resultados estão em concordância com outros estudos.

Os artefactos de distorção podem ser causados pelas diferenças de susceptibilidade magnética, neste caso causadas entre o ar-osso e ar-tecido. A técnica de imagem em paralelo reduz a duração do período de leitura (*echo train length* ETL) e permite assim minimizar as distorções, embora em troca ocorra uma diminuição da RSR.

Constatou-se que nos exames em que as voluntárias tinham um peso baixo (45-55kg), surgiram algumas imagens com artefactos de duplicação da mama. Uma vez que estas foram as voluntárias que mais queixas apresentavam em relação à vibração da mesa, foram colocados pesos na mesa para tentar atenuar o artefacto.

Relativamente à optimização dos valores-b, podemos concluir que os valores óptimos são 100 e 750s/mm². O nosso valor mínimo está de acordo com o estudo de Tsushima, que refere a importância deste valor para reduzir a contaminação devido a micro-perfusão nos tecidos³⁹. No estudo de Pereira et al são sugeridos os valores-b de 0 e 750 s/mm²³⁶. Apesar do erro inerente do cálculo do valor de ADC poder ser reduzido utilizando mais valores-b^{21,39}, tal parece desnecessário uma vez que os resultados não são significativamente mais precisos^{6,40} de forma a justificar exames mais longos.

4.2 – Factores que Influenciam o ADC

3.4.2. Meio-de-contraste – gadolínio (Gd-DTPA)

Relativamente aos resultados obtidos no estudo com contraste, podemos constatar que houve uma diminuição do valor do ADC após a administração de contraste em todas as pacientes. O teste estatístico t-Student confirmou este facto, podendo assim concluir-se com 95% de confiança que o valor do ADC diminui 17%, no tecido saudável, quando medido após a injeção de contraste.

Estes resultados estão em concordância com estudos anteriores⁴⁹.

Vários estudos referem que ADC pode ajudar na diferenciação de lesões benignas de malignas, sendo que as lesões malignas da mama têm valores de ADC muito baixos em relação ao tecido normal e as lesões benignas um valor aumentado, existindo no entanto algum grau de sobreposição dos valores^{6,19,27-29,31,35,38,41}. Mirini (2007), num estudo em que as imagens DWI foram adquiridas sem administração de gadolínio concluiu que o valor do ADC em lesões malignas é de $0,97 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ e para lesões benignas $1,43 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$. Neste caso, se tivermos uma lesão benigna, com um valor de ADC próximo ao valor limiar ($1,1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) e efectuarmos a medição após contraste poderemos ter um valor reduzido em cerca de 17%, sugerindo lesão maligna ($0,913 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$).

Neste estudo, não foi possível comparar medições em lesões benignas e malignas, devido ao tamanho das amostras e ao tempo disponível para fazer as aquisições. Logo não foi possível verificar se a diminuição do valor do ADC após o contraste ocorre nas mesmas proporções.

Esta redução do valor do ADC pode ser justificada pela diminuição do efeito da micro-perfusão, causada pela diminuição do sinal intravascular e consequente diminuição da intensidade do sinal de $b=100 \text{ s/mm}^2$ e $b=750 \text{ s/mm}^2$. Se a intensidade de sinal nos diferentes valores- b diminui, o ADC também irá diminuir.

No estudo de Yue *et al*, houve uma diminuição do valor do ADC em cerca de 23% quando medido após contraste. A diferença entre as percentagens obtidas poderá ser explicada pelos diferentes valores de b usados. No presente estudo foi usado um valor mínimo foi 100 s/mm^2 , para reduzir a contaminação devido a micro-perfusão nos tecidos, o que não foi tido em conta no estudo anterior. Sabendo que uma imagem DWI com um $b=0$ é uma imagem ponderada em T2, quando as imagens são adquiridas após administração de contraste há uma maior diminuição da microperfusão nesse caso, causada pela diminuição do sinal intravascular, do que nas imagens DWI com $b=100 \text{ s-mm}^2$ uma vez que a ponderação em difusão já atenua o efeito da micro-perfusão.

Kim (2009), considera que o valor de ADC calculado pós-contraste pode ser um indicador mais fiável para o diagnóstico de tumores malignos, pois as medições efectuadas reflectem o valor da difusão sem o efeito da micro-perfusão³⁵. A maioria dos estudos relativos à diferenciação de lesões benignas e malignas foram efectuados sem administração de contraste e consequentemente os valores de referência também não têm este factor em consideração^{6,19,27-29,31,35,38,41}. Para a utilização da sequência DWI após o contraste seria necessário calcular novamente os valores de referência tendo em conta esta condição.

No entanto, uma grande vantagem da DWI face ao estudo dinâmico é não necessitar de contraste para a sua execução.

Este estudo tem algumas limitações. O tamanho da amostra foi muito reduzido, por isso não foi possível efectuar o estudo em lesões, não se podendo verificar se a diminuição do ADC ocorre na mesma proporção em lesões e em tecido normal.

3.4.3. Ciclo Menstrual

Os resultados relativos à influência do ciclo menstrual no valor do ADC revelam que as diferenças existentes entre as quatro fases do ciclo não são significativas. No entanto verificamos que existe uma ligeira tendência para uma diminuição do ADC na segunda semana do ciclo e um ligeiro aumento na última semana.

Apesar de estudos morfológicos da mama ao longo do ciclo menstrual revelarem que existem alterações significativas entre a segunda fase e a quarta fase⁴⁷, este estudo mostra que estas alterações não são suficientemente significativas para provocar alterações nos valores do ADC. No entanto, um estudo anterior efectuado por Partridge (2001) demonstra que existe uma pequena variação de cerca de 5,5% durante o ciclo, destacando uma diminuição dos valores de ADC na segunda semana do ciclo menstrual e um pico no ADC durante a semana antes da menstruação que se correlaciona com o estudo morfológico.

Uma dificuldade encontrada neste estudo foi na marcação das ROIs para a medição do ADC. É difícil garantir que as ROIs nas quatro fases do ciclo estão colocadas exactamente na mesma posição. Este ponto é fundamental, pois uma má marcação pode, facilmente, dar valores incorrectos. No futuro seria pertinente repetir este estudo com a medição de mais ROIs (15 a 20) podendo assim ter uma medição mais robusta e com uma amostra mais fidedigna de toda a mama, minimizando algum erro de má colocação da ROI.

3.4.4. Reprodutibilidade

Através do gráfico de Bland-Altman verificou-se que os valores do ADC foram reprodutíveis, com uma variação média inferior a 1%. É assim possível concluir que houve uma boa concordância intra-observador e que as variações observadas no estudo da influência do contraste e da influência das variações do ciclo menstrual não poderão ser atribuídas a erros na marcação das ROIs.

CAPÍTULO 5 -

CONCLUSÃO

Os objectivos fundamentais deste trabalho foram atingidos. Com este estudo podemos concluir que a sequência DWI é fácil de executar, tem um tempo de aquisição curto e é bem tolerada pelas pacientes. A sequência ficou otimizada para prática clínica, passando a fazer parte do protocolo base do estudo da mama por RM na clínica Quadrantes.

Relativamente aos factores que podem influenciar o ADC, podemos verificar que a variação ciclo menstrual não influencia o valor final do ADC e que o ADC diminui com a injeção de Gd-DPTA.

O presente estudo têm algumas limitações. A amostra foi muito reduzida, não tendo sido possível comparar a influência dos factores estudados em lesões benignas e malignas da mama. No futuro seria interessante estudar se para lesões malignas o ADC diminui na mesma proporção após a injeção do contraste. Seria também interessante efectuar este estudo para lesões malignas e comparar com os resultados da anatomia patológica.

Outro estudo a efectuar posteriormente é uma análise inter-observador, uma vez que a colocação do ROI é um ponto fundamental para a medição do ADC.

CAPÍTULO 6 -
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The International Agency for Research on Cancer [Internet]:Cancer Incidence and Mortality [updated 2011 May 10] Available from <http://globocan.iarc.fr/> .
2. Heywang-Kobrunner SH, Beck R. Contrast Enhanced MRI of the Breast, 2nd edn. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, 1995
3. Taplin SH, Rutter CM, et al., Accuracy of screening mammography using single versus independent double interpretation. *AJR Am J Roentgenol*;2000; 174:1257–1262 3.
4. Cole EB, Pisano ED, Kistner EO, et al.,Diagnostic accuracy of digital mammography in patients with dense breasts who underwent problem-solving mammography: effects of image processing and lesion type. *Radiology*; 2003 226:153–160.
5. Macura KJ, Ouwkerk R, Jacobs MA, et al., Patterns of enhancement on breast MR images: interpretation and imaging pitfalls. *Radiographics*; 2006; 26(6):1719-34.
6. Marini C, Iacconi C, Giannelli M, et al., Quantitative diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of breast lesion. *Eur Radiol*; 2007; 17(10): 2646-55.
7. Fischer U, Kopka L, Grabbe E., Breast carcinoma: effect of preoperative contrast-enhanced MR imaging on the therapeutic approach. *Radiology*; 1999; 213(3):881-8.
8. Kuhl CK. Current status of breast MR imaging. Part II. Clinical applications. *Radiology*; 2007; 244(3): 672-91.
9. Goethem, M Van, Tjalma, W., Schelfout, K., Verslegers, Biltjes, I., Parizel, P., Magnetic resonance imaging in breast cancer. *The Journal of Cancer Surgery*, 2006 32:901-910.
10. Kaiser, Werner A. Signs in MR-Mammography Springer-Verlag. Berlin Heidelberg; 2008.
11. Moraes, Paula C., Variação entre observadores na aplicação dos critérios morfológicos e cinéticos propostos pelo BI-RADS para ressonância magnética das mamas. *Fac. de Med. da Uni. de São Paulo*; 2010
12. Sinha, S, Sinha, U. Recent advances in breast MRI and MRS. *NMR Biomed*; 2009; 22: 3–16.
13. Huang, Wei, Fisher, Paul R., et al. Detection of Breast Malignancy: Diagnostic MR Protocol for Improved Specificity. *Radiology*; 2004; 232:585-91
14. Pina, J. A. Esperança, *Anatomia Humana dos Órgãos*. Lisboa: Editora Lidel; 2004.

15. Bontrager, Kenneth L. Tratado de Técnica Radiologica e Base Anatómica, 5^o Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2003.
16. Seeley, Rod, Stephens, Trent, Tate, Philip, Anatomia & Fisiologia. 1^o Edição, Lisboa: Editora Lusodidacta; 1997.
17. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N., Diffusion MR imaging: clinical applications. AJR Am J Roentgenol; 1992; 159:591–9.
18. Le Bihan D, Mangin JF, et al., Diffusion tensor imaging: concepts and applications. J Magn Reson Imaging; 2001;13:534–46.
19. Shinha S, Lucas-Quesada F. In vivo diffusion-weighted MRI of the breast: potential for lesion characterization. J Magn Reson Imaging; 2002;15:693–704.
20. McRobbie, Donald W, Moore Elizabeth A. et al., MRI From Picture to Proton. 2 ed. Cambridge: University Press; 2006.
21. A. Leuven, L. Baert, München, et al., Diffusion-Weighted MR Imaging Applications in the Body: Medical Radiology. London: Diagnostic Imaging and Radiation Oncology; 2010.
22. Khouli, Riham H. El, Michael, Jacobs, Bluemke, David A., Magnetic Resonance Imaging of the Breast. Semin in Roentgenol; 2008; 43(4):265-81.
23. Pickles MD, Gibbs P, Lowry M, Turnbull LW., Diffusion changes precede size reduction in neoadjuvant treatment of breast cancer. Magn Reson Imaging; 2006; 24: 843–847.
24. Kelcz F. Diffusion weighted imaging of breast - promises and problems. Eur Radiol; 2009;19(4): S856–S858.
25. Tsushima Y, Takahashi-Taketomi A, Endo K. Magnetic resonance (MR) differential diagnosis of breast tumors using apparent diffusion coefficient (ADC) on 1.5-T. J Magn Reson Imaging 2009; 30(2):249-55
26. Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. J Magn Reson Imaging 2002;16(2):172-8.
27. Rubesova E, Grell AS, De Maertelaer V, et al. Quantitative diffusion imaging in breast cancer: a clinical prospective study. J Magn Reson Imaging 2006; 24(2):319-24.
28. Wenkel E, Geppert C, Schulz-Wendtland R, et al. Diffusion weighted imaging in breast MRI: comparison of two different pulse sequences. Acad Radiol 2007; 14(9):1077-83.

29. Woodhams R, Matsunaga K, Iwabuchi K, et al., Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J Comput Assist Tomogr*; 2005; 29(5): 644-9.
30. Park MJ, Cha ES, Kang BJ, et al., The role of diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient (ADC) values for breast tumors. *Korean J Radiol*; 2007;8(5):390-6.
31. Hatakenaka M, Soeda H, Yabuuchi H, et al., Apparent diffusion coefficients of breast tumors: clinical application. *Magn Reson Med Sci*; 2008;7: 23-9.
32. Woodhams R, Kakita S, Hata H, et al. Diffusion-weighted imaging of mucinous carcinoma of the breast: evaluation of apparent diffusion coefficient and signal intensity in correlation with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol*; 2009; 193(1): 260-6.
33. Matsuoka A, Minato M, Harada M, et al., Comparison of 3.0 and 1.5-tesla diffusion-weighted imaging in the visibility of breast cancer. *Radiat Med*; 2008; 26(1):15-20.
34. Kuroki-Suzuki S, Kuroki Y, Nasu K, et al., Detecting breast cancer with noncontrast MR-imaging: combining diffusion-weighted and STIR imaging. *Magn Reson Med Sci*; 2007; 6(1):21-7.
35. Pereira FPA, Martins G, Figueiredo E, et al., Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values. *AJR Am J Roentgenol*; 2009; 193(4):1030-5.
36. Lacconi, Chiara, Diffusion and perfusion of the breast. *European Journal of Radiology*; 2010; 386–390.
37. Partridge, S. C., Rahbar, H., et al., Improved Diagnostic Accuracy of Breast MRI Through Combined Apparent Diffusion Coefficients and Dynamic Contrast-Enhanced Kinetics; *Magn Reson Med*. 2010; 65(6):1759-67.
38. Woodhams R, Matsunaga K, Kan S, et al., ADC mapping of benign and malignant breast tumors; *Magn Reson Med Sci*; 2005; 4 (1):35–42.
39. Bogner W, Gruber S, Pinker K, et al., Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0 T: how does selection of diffusion protocols affect diagnosis? *Radiology*; 2009; 253(2):341-51.
40. Kinoshita, Takahiro, Yashiro, et al., Diffusion-Weighted Half-Fourier Single-Shot Turbo Spin Echo Imaging in Breast Tumors: Differentiation of Invasive Ductal Carcinoma from Fibroadenoma. *Journal of Computer Assisted Tomography*; 2002; 26(6):1042–1046.

41. Hatakenaka M, Soeda H, Yabuuchi H, et al., Apparent diffusion coefficients of breast tumors:clinical application. *Magn Reson Med Sci*; 2008; 7 (1):23–9.
42. Costantini, M. a, Belli a, et al., Diffusion-weighted imaging in breast câncer: relationship between apparent diffusion coefficient and tumour aggressiveness Contents lists available at Science Direct *Clinical Radiology* journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/crad.; 2010; 1005 e 1012.
43. Yoshikawa MI, Ohsumi S, Sugata S, et al., Relation between cancer cellularity and apparent diffusion coefficient values using diffusion- weighted magnetic resonance imaging in breast cancer. *Radiat Med*; 2008; 26:222–226.
44. Geraldés, Carlos, Laurent, Sophie. Classification and Basic properties of contraste agents for magnetic resonance imaging. *Contraste Media & Molecular imaging*; 2009.
45. Taouli, Bachir Extra-Cranial Applications of Diffusion-Weighted MRI. Cambridge: Cambridge University; 2010.
46. Yoshikawa MI, Ohsumi O, Sugata S, et al., Comparison of breast cancer detection by diffusion-weighted magnetic resonance imaging and mammography. *Radiat Med*; 2007; 25(5):218-23.
47. Ramakrishnan, Rathi, et al., Morphological Changes in Breast Tissue with Menstrual Cycle. *Mod Pathol*; 2002; 15(12):1348–1356.
48. Partridge SC, McKinnon GC, et al., Menstrual cycle variation of apparent diffusion coefficients measured in the normal breast using MRI. *J Magn Reson Imaging*; 2001;14(4):433-8
49. Afonso, Anabela, Nunes Carla, Estatística e probabilidades: aplicações e solução em SPSS. Lisboa: Escolar Editora, 2011.
50. Bland, J Martin, Altman, Douglas G., Measuring agreement in method comparison studies. *Statistical Methods in Medical Research*; 1999; 8: 135±16.
51. Kim SH, Cha ES, Kim HS, et al., Diffusion-weighted imaging of breast cancer: correlation of the apparent diffusion coefficient value with prognostic factors. *J Magn Reson Imaging*; 2009;30: 615–620.

Anexos

Anexo I - Consentimento Informado

Informação ao Utente e Declaração de Consentimento

Está a ser convidada a participar no estudo “**Optimização de um protocolo de imagem para diferenciação de lesões mamárias Benignas de Malignas - Factores que influenciam a medição do Coeficiente de Difusão Aparente (ADC)**”, cujo objectivo é implementar e otimizar a sequência de difusão no estudo mamário e verificar se factor como o agente de contraste gadolinio (Gd-DTPA) e fases do ciclo menstrual afectam a medição do ADC. O estudo irá realizar-se no âmbito da tese de mestrado de **Telma Sofia Vivieros Nascimento Lima** e irá ser conduzido na **Clínica Quadrantes**, sob a orientação da mestranda.

Procedimentos do Estudo

Será administrado gadolinio (procedimento necessário para efectuar o exame de ressonância mamária) e serão adquiridas imagens antes e após a sua administração, a fim de verificar se o contraste influencia o valor do ADC. Este procedimento levará aproximadamente 3 min.

Confidencialidade

Os dados recolhidos no decorrer no projecto serão analisados e todas as informações recolhidas neste estudo que a possam identificar pelo nome irão permanecer confidenciais, em conformidade com as leis e regulamentos em vigor. O número de estudo que lhe for atribuído será utilizado para identificar os seus registos. Os representantes da Clínica Quadrantes, poderão ter acesso aos seus exames médicos originais com o intuito de verificar a veracidade dos mesmos a assinatura do consentimento informado.

A sua participação no estudo é voluntária. Poderá decidir não participar sem prejuízo dos seus cuidados médicos.

Declaração de consentimento

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, me foram prestadas todas as informações relacionadas com os objectivos e os métodos do estudo e que todas as minhas questões e dúvidas foram esdarecidas. Além disso, fui informada de que tenho o direito de recusar a minha participação no estudo, ou desistir a qualquer momento, sem qualquer prejuízo dos cuidados de saúde que me são prestados. Fui informada que a dínica e a mestranda não serão remuneradas pelo tempo dispendido no estudo.

Aceito participar neste estudo e autorizo a recolha dos meus dados para um caderno de recolha de dados específico do estudo.

Participação no procedimento de verificação da influência do contraste no valor do ADC.

Aceito Não Aceito

Utente:

Nome: _____ Assinatura: _____

Data ____/____/_____

Pessoa que obtém o Consentimento Informado:

Nome: _____ Assinatura: _____

Data ____/____/_____

Informação ao Utente e Declaração de Consentimento

Está a ser convidada a participar no estudo **“Optimização de um protocolo de imagem para diferenciação de lesões mamárias Benignas de Malignas - Factores que influenciam a medição do Coeficiente de Difusão Aparente (ADC)”**, cujo objectivo é implementar e otimizar a sequência de difusão no estudo mamário e verificar se factor como o agente de contraste gadolinio (Gd-DTPA) e fases do ciclo menstrual afectam a medição do ADC. O estudo irá realizar-se no âmbito da tese de mestrado de **Telma Sofia Viveiros Nascimento Lima** e irá ser conduzido na **Clínica Quadrantes**, sob a orientação da mestranda.

Procedimentos do Estudo

Realização de Ressonância Magnética nas quatro fases do ciclo menstrual, a fim de verificar se o valor do ADC é influenciado pelo ciclo menstrual. Este procedimento demorará aproximadamente 10 min.

Confidencialidade

Os dados recolhidos no decorrer no projecto serão analisados e todas as informações recolhidas neste estudo que a possam identificar pelo nome irão permanecer confidenciais, em conformidade com as leis e regulamentos em vigor. O número de estudo que lhe for atribuído será utilizado para identificar os seus registos. Os representantes da Clínica Quadrantes, poderão ter acesso aos seus exames médicos originais com o intuito de verificar a veracidade dos mesmos a assinatura do consentimento informado.

A sua participação no estudo é voluntária. Poderá decidir não participar sem prejuízo dos seus cuidados médicos.

Declaração de consentimento

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, me foram prestadas todas as informações relacionadas com os objectivos e os métodos do estudo e que todas as minhas questões e dúvidas foram esclarecidas. Além disso, fui informada de que tenho o direito de recusar a minha participação no estudo, ou desistir a qualquer momento, sem qualquer prejuízo dos cuidados de saúde que me são prestados. Fui informada que a clínica e a mestranda não serão remuneradas pelo tempo dispendido no estudo.

DWI - Factores que influenciam a medição do ADC no estudo da mama

Aceito participar neste estudo e autorizo a recolha dos meus dados para um caderno de recolha de dados específico do estudo.

Aceito Não Aceito

Utente:

Nome: _____ **Assinatura:** _____

Data ____/____/____

Pessoa que obtém o Consentimento Informado:

Nome: _____ **Assinatura:** _____

Data ____/____/____

Anexo II Questionário de Ressonância Magnética

Ressonância Magnética
Questionário e
Consentimento Informado

COLAR ETIQUETA DE UTENTE

IMPORTANTE: A RM usa campos magnéticos fortes. É muito importante que não entre na sala de RM com nenhum tipo de metal, quer no corpo quer na roupa. O uso de PACEMAKER é contra-indicado para a realização deste exame. Por favor retire todos os objectos de que for portador antes de efectuar o exame (anéis, brincos, ganchos, relógio, prótese dentária, etc.)

O preenchimento correcto dos itens abaixo mencionados é de extrema importância para garantirmos a sua segurança e qualidade do seu exame. Se tiver alguma dúvida, não hesite em consultar o Técnico de Radiologia ou o Médico que vão orientar a sua realização. Toda a informação recolhida é confidencial.

- Idade: _____ Peso: _____ kg
- Já fez algum exame de RM? Sim Não A quê _____ Data do último: _____
- ENTREGOU EXAMES ANTERIORES? Sim Não
- Já alguma vez foi operado? Sim Não Data: ____/____/____ A quê _____

• Tem PACEMAKER ou alguma válvula cardíaca?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
• Tem claustrofobia?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
• Tem algum IMPLANTE METÁLICO, p.ex. próteses, placas?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
• Tem clips de aneurismas cerebrais, aórticos ou outros	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
• Tem stents coronários?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
• Tem algum tipo de partículas de metal nos olhos? (chumbo de caça, limalhas, estilhaços, outros...)	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
• Tem aparelho auditivo ou implantes cocleares?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
• Tem algum tipo de próteses ou aparelho dentário?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
• Sofre de desmaios ou de epilepsia?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
• Usa algum tipo de emplastro com medicação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
• Tem tatuagens permanentes ou piercings?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
• É asmático?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
• Tem insuficiência renal?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Se sim, faz hemodiálise	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
• Tem alergias? (a medicamentos, alimentos, poeiras ou outros...) Quais? _____	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
• Se é do sexo feminino, está ou poderá ESTAR GRÁVIDA ?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
• Se é do sexo feminino, tem dispositivo intra-uterino (DIU)?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>

O exame que vai fazer poderá requerer a administração endovenosa de contraste (gadolinio), com o intuito de estudar adequadamente um órgão, vaso, massa ou outra estrutura do seu organismo. A indicação para a administração deste produto é decidida pelo Médico Radiologista presente, sendo considerada importante para o esclarecimento adequado da sua situação clínica. As reacções adversas nomeadamente as alérgicas, podem ocorrer de maneira variável, sendo por isso muito importante o preenchimento correcto deste questionário.

Caso necessário, autoriza a injeção de produto de contraste? Sim Não

A ADMINISTRAÇÃO DO PRODUTO DE CONTRASTE ACRESCE UM VALOR AO PREÇO DO EXAME.
PARA QUALQUER ESCLARECIMENTO CONTACTE A RECEPÇÃO.

Declaro que li o questionário e compreendi todas as questões colocadas

Contraste Injectado

Lote: _____

Validade: _____

Data: _____

Utente

Técnico / Médico

