



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

Efeito da Técnica *Double Inversion Recovery* (DIR), por Ressonância Magnética, na caracterização de patologias cerebrais: Revisão Sistemática

Maria José Vieira Pereira

Orientadora: Professora Doutora Maria Margarida do Carmo Pinto Ribeiro – Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa; Instituto Politécnico de Lisboa

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde
Área de Especialização: Imagem por Ressonância Magnética



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

Efeito da Técnica *Double Inversion Recovery* (DIR), por Ressonância Magnética, na caracterização de patologias cerebrais: Revisão Sistemática

Maria José Vieira Pereira

Orientadora: Professora Doutora Maria Margarida do Carmo Pinto Ribeiro – Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa; Instituto Politécnico de Lisboa

JÚRI:

Presidente: Mestre/especialista Marco Caetano

Arguente: Doutor Óscar Manuel Tavares

Orientadora: Doutora Maria Margarida Ribeiro

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde – 10^a Edição
Área de Especialização: Imagem por Ressonância Magnética

Lisboa, 2020

Declaro, por minha honra, ser a autora desta dissertação, sendo o texto original e inédito.
Os trabalhos e figuras consultados estão devidamente citados no texto e identificadas as fontes originais.

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.

AGRADECIMENTOS

Considero que “tenho em mim todos os sonhos do mundo” e acredito convictamente que sou capaz de os alcançar, cheia de força de vontade e motivada por todos os que acreditam em mim e na concretização dos meus sonhos, aos quais agradeço.

Aos meus pais que sempre me apoiaram em tudo na vida e me ensinaram a lutar pelos meus sonhos, que foram cruciais em todo o meu percurso educacional e profissional, que estão sempre presentes nos bons e maus momentos da minha vida, que me demonstram sempre a sua força e a convicção que lutando tudo é possível. São o melhor de mim e o meu maior tesouro.

Ao meu namorado que foi o meu braço direito neste projeto de vida, que não só me apoiou como me ajudou em todos os momentos possíveis e impossíveis e me incentivou em todos os momentos mais difíceis deste percurso sempre com paciência e amor.

À minha querida avó que, sem saber, me deu força para nunca desistir dos meus sonhos, superando assim os momentos mais exaustivos deste percurso.

Aos meus restantes familiares e amigos, porque de forma divertida e simples sempre me fizeram perceber que eu seria capaz.

À minha orientadora pela sua orientação, dedicação, simpatia e partilha de conhecimentos na elaboração deste trabalho.

Aos meus colegas de trabalho, que em inúmeros momentos me deram conselhos e contribuíram para o término deste ciclo de estudos.

Aos docentes da minha Licenciatura em Imagem Médica e Radioterapia na Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra (ESTESC) pelo acompanhamento na minha formação académica e pelos conselhos prestados.

À Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa (ESTESL) que me proporcionou esta oportunidade de realizar uma das minhas ambições.

RESUMO

Objetivo: Estudar o impacto da técnica *Double Inversion Recovery* (DIR), em Ressonância Magnética (RM), na rotina clínica de patologias cerebrais, através de uma revisão sistemática da literatura.

Métodos: Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica em duas bases de dados (*PubMed* e *Directory of Open Access Journals*) através das palavras-chaves *DIR*, *MRI* e *brain*, cuja pesquisa foi realizada até 30 de Abril de 2020. Previamente, foram estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão e, posteriormente, foi realizada uma extração manual dos dados. Foram excluídos os estudos duplicados, pediátricos, veterinários e *post-mortem*, de mulheres grávidas, publicados antes de 2000 e em outras línguas que não português, inglês e espanhol. Os artigos que aplicam a técnica DIR, sua análise e comparação com outras técnicas em RM foram submetidos a uma validação do risco de viés através *Cochrane Risk of Bias Tool* e a uma discussão dos seus resultados.

Resultados: Da pesquisa bibliográfica foram identificados 143 artigos, dos quais 5 foram eliminados por serem duplicados, 83 foram excluídos com base nos dados fornecidos no resumo e após aplicados os critérios de exclusão, 55 foram analisados na íntegra e somente 26 artigos foram incluídos no estudo.

Conclusão: Sobre a técnica DIR foram encontrados resultados divergentes entre si. Destaca-se o impacto da técnica em estudos de esclerose múltipla (EM). Compreende-se que a técnica DIR é útil e considerada, maioritariamente, mais sensível para o estudo de EM, epilepsia, alzheimer e glioblastomas. Contudo, propõem-se mais estudos após otimização da técnica.

Palavras-chave: DIR, Ressonância Magnética, cérebro

ABSTRACT

Purpose: To study the impact of technique Double Inversion Recovery (DIR), in Magnetic Resonance, in clinical routine of cerebral pathologies, through systematic review of literature.

Methods: The bibliographic search was performed on two databases (PubMed e Directory of Open Access Journals) using the keywords DIR, MRI and brain until April 30, 2020. Previously, inclusion and exclusion criteria were established and, subsequently, data were extracted manually. The exclusion criteria were duplicate, pediatric, veterinary and post-mortem studies, studies in pregnant women, published before 2000 and in other languages than Portuguese, English and Spanish. The articles that apply DIR technique, its analysis and comparison with other techniques in Magnetic Resonance were submitted to an assessment of the risk of bias through the Cochrane Risk of Bias Tool and to a discussion of its results.

Results: From search 143 articles were identified, which 5 were eliminated for being duplicated, 83 were excluded based on data abstraction and after exclusion criteria application, 55 were analyzed by full text and only 26 articles were selected.

Conclusion: Different results were found about technique DIR. The impact of this technique in studies of multiple sclerosis is highlighted. DIR is useful in studies of multiple sclerosis, epilepsy, azheimer and glioblastomas. However, further studies with an optimized technique are proposed.

Keywords: DIR, MRI, brain

Índice Geral

Índice de Figuras	vi
Índice de Abreviaturas e Siglas	vii
Capítulo I - Introdução	1
1.1 Ressonância Magnética	1
1.1.1 Princípios básicos da Ressonância Magnética	1
1.1.2 Segurança num exame de Ressonância Magnética	2
1.2 Ressonância Magnética Cerebral	3
1.2.1 Protocolos	4
1.2.2 Gadolínio	5
1.2.1 Sequências e Ponderações	6
1.3 Double Inversion Recovery	9
1.4 Contextualização	13
Capítulo II - Metodologia	15
Capítulo III - Resultados	17
3.1 Fluxograma	18
3.2 Análise qualitativa	18
Capítulo IV – Resultados e Discussão	19
Capítulo V – Limitações do estudo	23
Conclusão	23
Bibliografia	25
Anexo 1	31
Anexo 2	37

Índice de Figuras

Figura 1.1 4

Figura 1.2 9

Figura 1.3 10

Figura 1.4 11

Figura 1.5 11

Figura 1.6 12

Figura 1.7 12

Índice de Abreviaturas e Siglas

ATLAS – *Anterior temporal lobe white matter abnormal signal*

BHE – Barreira Hematoencefálica

CIV – Contraste intravenoso

DIR – *Double Inversion Recovery*

DP – Densidade Protónica

DSC – *Dynamic Susceptibility Contrast*

EDSS – *Expanded Disability Status Scale*

EM – Esclerose Múltipla

EPI – Imagem eco planar

FLAIR – *Fluid Attenuated Inversion Recovery*

FLASH – *Fast Low Angle Shot*

FSE – *Fast Spin-eco*

FSPGR – *Fast Spoiled Gradient Echo*

GE – Gradiente de eco

IR – Inversão de recuperação

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

Lp – *Level Pressure*

MPRAGE – *Magnetization prepared rapid acquired gradient echoes*

ms – milissegundos

PSIR – *Phase-sensitive inversion recovery*

RF – Radiofrequência

RM – Ressonância Magnética

SAR – *Specific Absorption Rate*

SE – *Spin-eco*

T - *Tesla*

T1 – Tempo de relaxação 1

T2 – Tempo de relaxação 2

TC – Tomografia Computorizada

TE – Tempo de eco

TI – Tempo de inversão

TR – Tempo de repetição

TSE – *Turbo Spin-eco*

w – *weighted*

Capítulo I – Introdução

1.1 Ressonância Magnética

A Ressonância Magnética (RM) é uma modalidade imagiológica não invasiva que surgiu em meados dos anos 70 e continua em constante evolução. Esta modalidade apresenta diversas técnicas básicas, complementares e aplicações que a tornam uma modalidade revolucionária e indispensável no mundo da ciência médica, sendo considerada a modalidade *gold-standard* para o estudo de inúmeras patologias^(1,2).

A primeira descrição física dos fenômenos de RM ocorreu em meados do ano 1946, com base em princípios descobertos por diversos cientistas, nomeadamente pelos físicos Bohr, Pauli, Bloch e Purcell, tal como o exemplo da teoria quântica, o magnetismo nuclear e a teoria do tempo de relaxação 1 (T1) e do tempo de relaxação 2 (T2)^(1,3,4).

O seu desenvolvimento físico, químico, biológico e médico continuou com o estudo de outros cientistas, tais como o químico Paul Lauterbur e o físico Peter Mansfield, que aplicaram os princípios da RM, até então estudados, com a utilização de gradientes, permitindo as primeiras imagens anatómicas por RM e a implementação desta técnica na medicina em meados dos anos 1970^(1,3,4).

Atualmente, um dos fatores que tornam esta modalidade de imagem médica pioneira no estudo de inúmeras patologias, nomeadamente cerebrais, é a sua elevada sensibilidade e especificidade para estudar os tecidos moles, tanto normais, como com patologia, com alta resolução espacial e não utilizar radiação ionizante, quando comparado com outras modalidades imagiológicas^(1,2).

Neste sentido, é importante o estudo continuado desta modalidade com o intuito de aumentar a eficiência das diversas técnicas de RM para determinada patologia⁽³⁾.

1.1.1 Princípios básicos da Ressonância Magnética

Sucintamente, a RM é uma técnica de obtenção de imagem que utiliza três tipos de campos eletromagnéticos, nomeadamente um campo magnético estático, gradientes de campo ou campos magnéticos variáveis no tempo e campos de radiofrequência (RF), sendo baseada no movimento de spin dos núcleos de hidrogénio e suas alterações, quando ficam sujeitos a esses campos eletromagnéticos muito intensos.

Os prótons existentes nos núcleos de hidrogénio são abundantes no corpo humano e quando sujeitos a um campo magnético intenso, como o criado pelo magneto principal da RM, alinham-se com o campo magnético externo, maioritariamente, paralelamente. Quando os

núcleos de hidrogénio são sujeitos a uma energia externa transitam de estado de energia. Posteriormente, sofrem um processo de relaxação (regresso dos prótons ao estado de equilíbrio) e como cada tecido apresenta propriedades de relaxação dos prótons diferentes, obtêm-se diferentes intensidades de sinal e contrastes em RM^(3,5-7).

O sinal do movimento de spin dos núcleos de hidrogénio é recebido pelas bobinas recetoras de RF, codificado e transformado, com base na transformada de Fourier, o que permite a reconstrução de uma imagem. Deste modo, torna-se possível obter imagem de uma determinada região anatómica do corpo humano^(3,5).

Acrescenta-se que a unidade de medida da intensidade de um campo magnético é o *Tesla* (T), segundo o sistema internacional de unidades⁽³⁾.

1.1.2 Segurança num exame de Ressonância Magnética

Apesar desta modalidade ser não invasiva, nem todos os indivíduos podem realizar este exame face às suas contraindicações relativas e/ou absolutas. Estas podem incluir existência de materiais ferromagnéticos ou dispositivos médicos implantáveis não compatíveis com RM, a claustrofobia e a falta de acessibilidade aos equipamentos de RM⁽⁸⁾.

No sentido de realizar um exame de RM em segurança, torna-se imperativo a realização de um questionário ao doente e, se necessário, ao acompanhante do mesmo, onde constem o máximo de informações sobre o historial de intervenção clínica sofrida, ou outros aspetos com o intuito de verificar a presença de dispositivos médicos implantáveis não compatíveis com o campo magnético, assim como obter informações clínicas cruciais à realização da RM. Acrescenta-se que, atualmente, já existem dispositivos cardíacos implantáveis e outros, como pacemakers e neuroestimuladores cerebrais, que podem entrar numa sala de RM, mediante determinadas condições, sendo designados condicionais à realização de exames de RM⁽⁸⁾.

Outros aspetos a ter em conta aquando da realização de uma RM são os níveis de ruído acústico (*Lp – Level pressure*), excessiva deposição de energia durante o exame (*specific absorption rate - SAR*), entre outros^(3,8,9). Deste modo, os riscos inerentes à realização de uma RM são a atração de objetos ferromagnéticos, vertigens ou náuseas provocadas pela presença de um campo magnético estático, o estímulo de nervos periféricos, ruído acústico face ao funcionamento dos gradientes, um possível aumento de temperatura e queimaduras devido à deposição de energia em forma de calor⁽⁸⁾.

Com o objetivo de contornar o risco de um elevado SAR, *watts* por quilograma, atualmente, os equipamentos possuem sistemas que limitam as radiofrequências com base no peso, segundo o estabelecido internacionalmente⁽⁸⁾.

1.2 Ressonância Magnética Cerebral

A RM permite um estudo cerebral a título de diagnóstico, controlo, follow-up, pré e pós operatório para diversas patologias cerebrais.

Após se verificar todas as contra-indicações para a realização de uma RM cerebral, o procedimento segue-se com a preparação da sala de exame e posicionamento do doente. No caso de determinadas patologias, como servem de exemplo os tumores cerebrais, torna-se imperioso colocar um acesso venoso ao doente para administração de contraste intravenoso (CIV) durante o exame, conhecido como gadolínio⁽¹⁰⁾.

O posicionamento do doente é em decúbito dorsal, modo *head-first*, com a cabeça posicionada no centro da bobina de crânio. Com o intuito da região anatómica em estudo ficar o mais imóvel possível, devem-se colocar umas almofadas para preenchimento do espaço vazio entre a cabeça do doente e a superfície interna da bobina de RF. Poderá colocar-se também uns tampões auriculares ao doente, de modo a diminuir o ruído que o equipamento produz no decorrer do exame⁽¹⁰⁾. Acrescenta-se ainda, a pertinência do doente permanecer com os membros superiores e inferiores ao longo do corpo e não cruzados^(9,10).

É também muito importante que se transmita tranquilidade ao doente para que fique imóvel, explicando a sua colaboração ao longo do exame, principalmente em pessoas que se apresentem muito ansiosas e que tenham dificuldades em ficar em “locais fechados”. A claustrofobia é um grande obstáculo a ser enfrentado por parte dos doentes, face à própria estrutura da bobina de RF de crânio e da infra-estrutura física do próprio equipamento de RM. Deste modo, quando um doente se apresenta agitado e/ou claustrofóbico, o indicado é realizar o exame com anestesia, pois é imperativo que o doente permaneça imóvel durante o exame para que não hajam artefactos de movimento, entre outros, que possam diminuir a acuidade e qualidade diagnósticas^(10,11).

A RM cerebral permite um estudo da anatomia e da fisiologia cerebral, o que permite obter informações sobre localização e tamanho de uma lesão, alterações estruturais, vasculares e funcionais cerebrais, entre outros aspetos, permitindo ser a modalidade *gold-standard* para o estudo de diversas patologias. Neste sentido, continuam em constante estudo diversas técnicas com vista a aumentar a eficiência de diagnóstico para as mais indicações clínicas⁽⁷⁾.

As indicações clínicas para realização de uma RM cerebral são: acidentes vasculares cerebrais, isquemia, tumores, neoplasias, metástases, doenças desmielinizantes, doenças

neurodegenerativas, distúrbios visuais, défices cognitivos, perda auditiva, traumatismos, infeções, hemorragias, entre outras patologias menos comuns^(7,10).

A maior parte das Sociedades de Radiologia refere que num relatório de um estudo de RM cerebral normal deverá ser descrito que não existem anomalias na fissura interhemisférica, cérebro e cerebelo, ventrículos normais e simétricos com fluxo líquido cefalorraquidiano (LCR), sem identificação de pressão intracraniana, substância branca e cinzenta com sinal normal, sem anomalias nos gânglios da base, corpo caloso, tálamo, tronco cerebral e cerebelo. No caso de estudos mais específicos, descrição da normalidade em estruturas como a sela turca, a hipófise, o meato acústico interno, os seios perinasais, as células da mastóide e o conteúdo orbital⁽¹²⁾.

Outro aspeto a ter em conta na análise de imagens de RM é a presença de artefactos nas imagens, sendo os mais frequentes o artefacto de movimento (serve de exemplo a figura 1.1⁽¹⁾), o de pulso de fluxo do LCR (figura 1.3) ou de fluxo sanguíneo⁽¹⁰⁾.

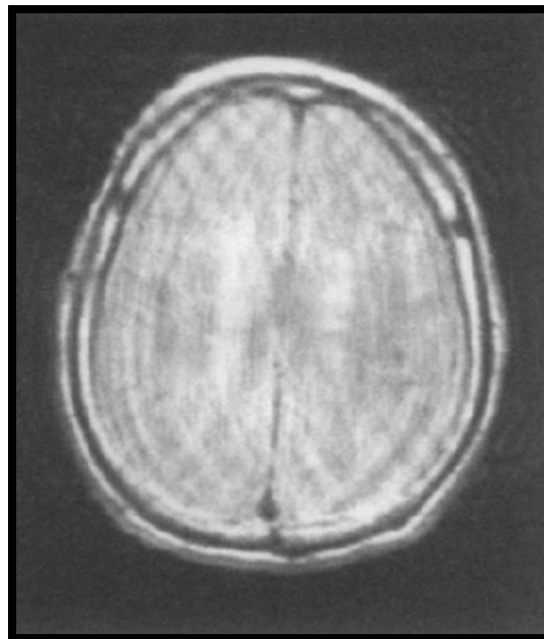


Figura 1.1. Imagem de RM axial do cérebro, com a sequência SE. Artefacto de movimento.⁽¹⁾

1.2.1 Protocolos

O protocolo de uma RM cerebral depende da indicação clínica/ patologia que está a ser estudada, contudo, em estudos cerebrais devem-se obter imagens em planos axial, coronal e sagital, com espessura de corte em média de 3-5mm, e em alguns casos, espessura de corte inferior a 3mm atendendo à patologia e à região anatómica cerebral em estudo⁽¹⁰⁾.

Existem diferentes técnicas utilizadas nos protocolos de RM, permitindo a obtenção de diferentes contrastes de imagem através dessas sequências e ponderações. Cada sequência e ponderação permite obter informações específicas sobre os tecidos lesionados⁽¹³⁾. Ainda através desta modalidade imagiológica e pelas suas técnicas avançadas de imagem, como a difusão, perfusão de imagem e espectroscopia, pode-se obter ainda mais informação quanto à celularidade, vascularização e bioquímica ou estudo dos metabolitos, respetivamente. A RM funcional ainda pode ajudar quanto a possíveis áreas de ativação do córtex cerebral que podem estar lesionadas e/ou adjacentes a determinadas lesões^(14,15). Acrescenta-se que existem técnicas de quantificação, extração de dados (*radiomics*), entre outros métodos que auxiliam os estudos em RM.

Os protocolos padrão de uma RM cerebral dependem da patologia em estudo, contudo consideram-se sequências padrão imagens em planos sagitais, axiais e coronais ponderadas em T1 e T2 e difusão. No caso de algumas patologias, tais como estudo de lesões ativas de EM e neoplasias considera-se pertinentes aquisições ponderadas em T1 adquiridas pós contraste. Em lesões neoplásicas torna-se também pertinente realizar um estudo de perfusão para avaliar a vascularização da lesão e em casos mais específicos, como um estudo de um acidente vascular cerebral adquirir uma angio dos vasos sanguíneos.

Aquando da aquisição de imagens é importante orientar os planos axial, sagital e coronal de acordo com a patologia em estudo, como é o caso do estudo da região temporal, assim como realizar as reconstruções necessárias para cada estudo.

1.2.2 Gadolínio

O contraste administrado em RM é o gadolínio, substância paramagnética. O gadolínio não pode ser utilizado como meio de contraste na sua forma pura face à sua elevada toxicidade, sendo ligado a um agente solúvel em água e administrado em forma de quelato de gadolínio⁽³⁾.

No que diz respeito às propriedades do gadolínio, este agente de contraste distribui-se, maioritariamente, no espaço extracelular, não se liga à albumina e não atravessa a barreira hematoencefálica (BHE). Face à sua característica paramagnética, o gadolínio aumenta o campo local. No sangue permite acelerar o processo de relaxação dos prótons, o que consequentemente, diminui os tempos de relaxação T1 e T2, originando na ponderação T1 pós gadolínio um sinal hiperintenso⁽³⁾. O contraste induzido pelo gadolínio afeta, principalmente, o tempo T1.

Uma das vantagens deste composto é a sua eliminação no organismo sob a sua forma original, uma vez que não sofre metabolização, o que diminui a possibilidade de efeitos

secundários. Em doentes com função renal normal, esta eliminação via filtração glomerular é considerada rápida (aproximadamente duas horas)⁽³⁾.

Atualmente, são poucos os efeitos secundários registados, todavia, entre eles destacam-se náuseas, vômitos, urticária, cefaleias, hipotensão e, especialmente, em doentes diagnosticados com insuficiência renal crónica, desenvolvimento de fibrose sistémica nefrogénica. Outros fatores de risco para o desenvolvimento de uma nefropatia após administração do gadolínio são diabetes mellitus, débito cardíaco reduzido, nefrotoxinas concomitantes, entres outros^(3,9).

A utilização do gadolínio é contraindicada em mulheres grávidas⁽¹⁶⁾. Recentemente, acresce-se uma preocupação com a utilização do contraste em RM, devido à controvérsia que existe sobre a deposição do gadolínio nos núcleos da base do cérebro e núcleos dentados do cerebelo⁽¹⁷⁾.

O gadolínio administrado via endovenosa deve ser doseado em 0.1mmol por quilograma de peso corporal, dependendo da patologia em estudo⁽⁵⁾.

Este agente de contraste permite estudos de perfusão e diferenciar as regiões de vascularização anormal, necrose, edema e infiltração de uma lesão, características estas importantes na decisão terapêutica^(2,18,19). Serve de exemplo, que em caso de estudo cerebral, zonas de realce de contraste podem indicar alterações na BHE^(3,20).

1.2.3 Sequências e Ponderações

Num estudo cerebral, tendo em conta as diversas indicações clínicas, é importante que o protocolo selecionado seja o mais adequado com o intuito de tornar o exame o mais rápido possível, diminuindo a probabilidade de artefactos de movimento, e com as técnicas indicadas para avaliar determinada região anatómica e lesão e compará-las entre si.

Estão subjacentes alguns princípios físicos no que diz respeito à aquisição de imagens com determinadas sequências, dos quais se destacam as sequências *spin-eco* (SE), gradiente de eco (GE), inversão de recuperação (IR), imagem eco planar (EPI), entre outras técnicas de aquisição.

O princípio físico da sequência SE consiste na aplicação de um pulso de 90° seguido de um pulso de 180°^(6,10). Estas sequências têm a vantagem de obtenção de imagens de boa qualidade, com excelente relação sinal-ruído e relação contraste-ruído. Podem ser ponderadas em T1, densidade protónica (DP) e T2, possuindo pouca sensibilidade a

artefactos de suscetibilidade. Contudo, são sequências com tempos de aquisição longos e com SAR elevado^(11,18).

Acrescenta-se que é possível obter imagens com boa qualidade quando aplicando uma sequência de aquisição rápida SE, isto é, aplicação de múltiplos pulsos de 180° ⁽⁶⁾, serve de exemplo a sequência *fast spin-eco* (FSE). A sequência FSE apresenta desvantagens em estudos de hemorragias e calcificações⁽³⁾.

Na maioria das sequências SE, as imagens obtidas apresentam a substância cinzenta com intensidade de sinal superior à substância branca⁽⁵⁾.

A sequência GE consiste na aplicação de um pulso de RF com determinado *flip angle* e permite obter imagens rápidas em ponderação T1, DP e T2*, é muito sensível à falta de homogeneidade do campo e a artefactos de suscetibilidade, e apresenta-se com mais ruído e com um SAR inferior, comparando com a sequência SE^(3,6,11,18).

A utilização de EPI permite também uma sequência mais rápida, uma vez que os ecos podem ser emitidos todos no mesmo tempo de repetição (TR). Contudo, apresenta baixa resolução espacial e considera-se muito sensível a artefactos de desvio químico e suscetibilidade magnética^(3,21).

Num estudo cerebral, a utilização das ponderações T1, T2 e T2* é frequente, pois permite identificar lesões face às diferenças do conteúdo de água e taxas de relaxação, como é o caso de tumores, edemas e hemorragias⁽⁷⁾.

A ponderação T1 caracteriza-se por TR e tempo de eco (TE) curtos (TR<1000 milissegundos - ms; TE<30ms). A imagem obtida através desta ponderação apresenta as seguintes características em contraste: substância branca aparece com hipersinal (tempo T1 curto); a substância cinzenta apresenta intensidade intermédia (isossinal) e o LCR aparece com hipossinal (tempo T1 longo)^(5,11,18).

A ponderação T2 apresenta TR e TE longos (TR>1500ms; TE>60ms). Caracteriza-se por apresentar substância branca com hipossinal (tempo T2 curto), a substância cinzenta apresenta sinal intermédio e LCR apresenta hipersinal, devido ao seu elevado conteúdo hídrico (tempo T2 longo)^(5,11,18). Os gânglios da base e os núcleos dentados do cerebelo apresentam hipossinal em imagens ponderadas em T2⁽⁵⁾.

Destaca-se a importância da ponderação T2 no estudo de patologias cerebrais, face à alta sensibilidade para detetar zonas de conteúdo hídrico no cérebro, pois a maioria das alterações patológicas desencadeiam um aumento do conteúdo hídrico (edema) no cérebro⁽⁵⁾.

Em ambas as ponderações, T1 e T2, as estruturas vasculares não apresentam sinal, face ao movimento do sangue circulante⁽⁵⁾.

Outra ponderação muito utilizada em estudos cerebrais é a T2 *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR), cuja ponderação é baseada na técnica de IR. É caracterizada pela aplicação de um pulso de inversão com tempo de inversão (TI) específico, o qual permite suprimir o sinal dado pelo LCR, em sequências de TR elevado. O TI é longo e, tipicamente, de 2000ms. Atendendo a estas características, a sequência T2 FLAIR é considerada uma sequência bastante sensível para detetar lesões no tecido cerebral com tempos de relaxação T2 prolongados, comparativamente à ponderação T2^(11,18,22).

Considera-se a ponderação T2 FLAIR indispensável, por exemplo, no estudo de tumores cerebrais, pois permite obter informações sobre a dimensão e contorno das lesões, através da supressão do LCR. Assim, aumenta o contraste da lesão e torna as zonas de edema e de infiltração da lesão com hipersinal, relativamente às estruturas envolventes^(20,23).

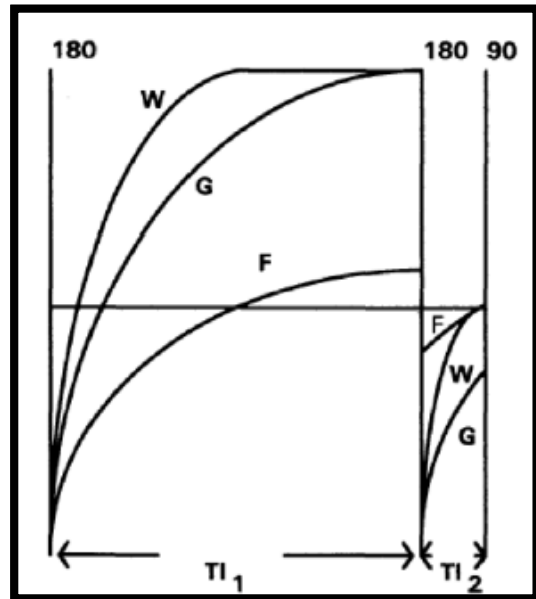
Acrescenta-se a utilidade da técnica FLAIR também em casos como lesões quísticas cerebrais, tais como quisto aracnoide e epidermoide, acidente vascular cerebral, patologias subaracnoides, meningite, anomalias vasculares cerebrais, entres outros⁽²¹⁾.

Porém, apesar desta ponderação ser muito sensível para estudo de diversas patologias cerebrais, apresenta a seguinte limitação: a delimitação entre o tecido com edema e a substância branca normal. Esta limitação é considerada uma barreira na delimitação dos contornos de lesões, dificultando a acuidade diagnóstico, caso se pretenda delimitar corretamente a área da lesão (exemplo: neoplasia), diferenciando-a do tecido cerebral normal, zonas de edema e/ou necrose^(20,23).

No desenvolvimento de novas técnicas, para aumentar a sensibilidade de diagnóstico, é importante comparar as diversas sequências e ponderações do protocolo com o intuito de verificar definição das estruturas anatómicas, identificação da patologia, contorno/margens/extensão da lesão, razão sinal ruído, resolução espacial, contraste e artefactos.

1.3 Double Inversion Recovery

A técnica *Double Inversion Recovery* (DIR) foi reportada pela primeira vez em 1994 por Redpath e Smith. Contudo, esta técnica tem, apenas, criado um grande impacto recentemente no estudo de algumas patologias que afetam a região cerebral⁽²⁴⁾. O desenvolvimento da técnica DIR foi realizado com o intuito de segmentar e delinear o córtex cerebral. Deste modo, a técnica DIR estende-se à FLAIR ao adicionar um segundo pulso de 180° de RF que permite anular o sinal de dois tecidos diferentes em simultâneo^(21,24-27).



Este propósito foi obtido através da aplicação de dois TI precedentes ($TI_1 \approx 2300\text{ms}$; $TI_2 \approx 300\text{ms}$), tornando simultaneamente nulos os sinais do LCR e da substância branca cerebral^(24,26). No intervalo entre os dois pulsos de inversão, a magnetização do tecido cerebral recupera quase totalmente, enquanto o LCR recupera apenas uma parte da sua magnetização inicial. Deste modo, o segundo pulso de inversão é aplicado com o objetivo de anular a magnetização da substância branca. A magnetização do LCR recupera lentamente e o seu sinal anula-se ao mesmo tempo que o sinal da substância branca⁽²⁴⁾.

Figura 1.2. Sequência DIR – magnetização dos tecidos e respetivos tempos de inversão (F- líquido cefalorraquidiano; G- substância cinzenta; W- substância branca)⁽²⁴⁾

Inicialmente, a técnica DIR era 2D e utilizada em RM 1.5T, o que implicava algumas limitações, tais como o ruído, a espessura de corte, a baixa resolução espacial, e a presença de artefacto de fluxo. Neste sentido, desenvolveu-se a técnica 3D-DIR que permitiu um aumento da resolução espacial, aquisição de cortes finos, reconstrução das imagens em vários planos (pós-processamento) e diminuição do artefacto de fluxo, sendo que a sua aplicação num RM 3T contribuía para um aumento da razão sinal-ruído^(21,25,26,28). Considera-se ainda que a RM 7T apresenta ainda uma melhor razão sinal-ruído e uma melhor resolução espacial⁽²⁹⁾.

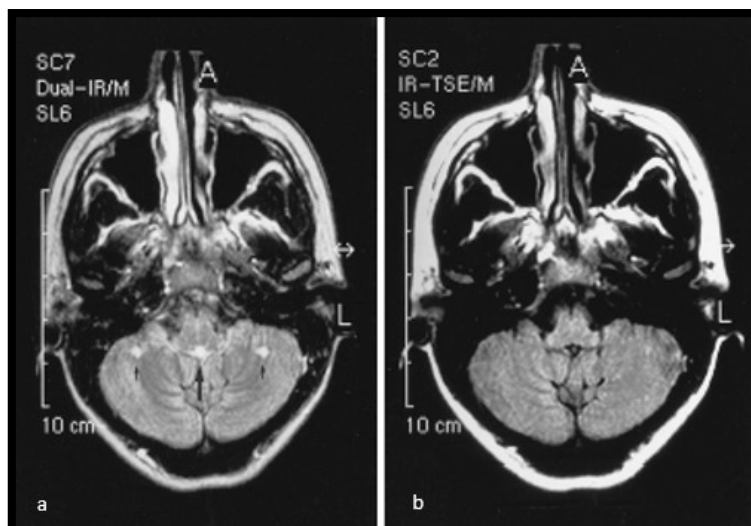


Figura 1.3. Artefacto de fluxo do LCR e fantasma são mais pronunciados na técnica DIR_FSE (a). Na imagem correspondente em FLAIR_FSE (b) não se visualizam artefactos.⁽²²⁾

A pertinência da aplicação desta técnica advém da sua elevada sensibilidade para identificar diversos tipos de lesões. O facto da técnica DIR permitir estabelecer uma diferenciação entre a substância cinzenta e branca cerebral, aumenta a sensibilidade para visualização da substância cinzenta e identificação, delimitação e quantificação de volume de tumores, de lesões corticais e subcorticais, lesões infratentoriais, anomalias na formação do córtex cerebral, lesões de esclerose múltiplas (EM), focos de epilepsia, esclerose hipocampal, esclerose tuberosa, heterotopias, edemas, polimicrogiria, displasia cortical focal, meningite, lesões do nervo ótico, micro enfartes corticais, e em casos de demências, como a doença de alzheimer, entre outros. Muitos dos estudos que verificam este aumento de sensibilidade e eficácia para diagnóstico destas patologias, quando comparada com outras técnicas, sugerem incluir no protocolo de diagnóstico das mesmas a técnica 3D-DIR^(20,22,25,26,30).

Deste modo, alguns estudos foram realizados para analisar a eficiência da ponderação DIR no estudo de determinadas patologias cerebrais.

Em estudos de EM, a técnica DIR, é considerada, atualmente, sensível, apresentando sucesso em identificar lesões corticais, intracorticias e subcorticias, permitindo discriminar as lesões na justacortical, substância branca e substância cinzenta. Esta técnica também é sensível a identificar lesões de EM perto dos ventrículos, devido ao sinal anulado do LCR. Sugere-se nestes casos, que DIR é mais sensível, para identificar lesões de EM, do que a ponderação T2 e T2 FLAIR^(20,21,26,28,31-33).



Figura 1.4. Lesões de EM com melhor contraste e delineação no cerebelo esquerdo em (a) DIR, comparativamente a (b) FLAIR e (c) T2.⁽²⁸⁾

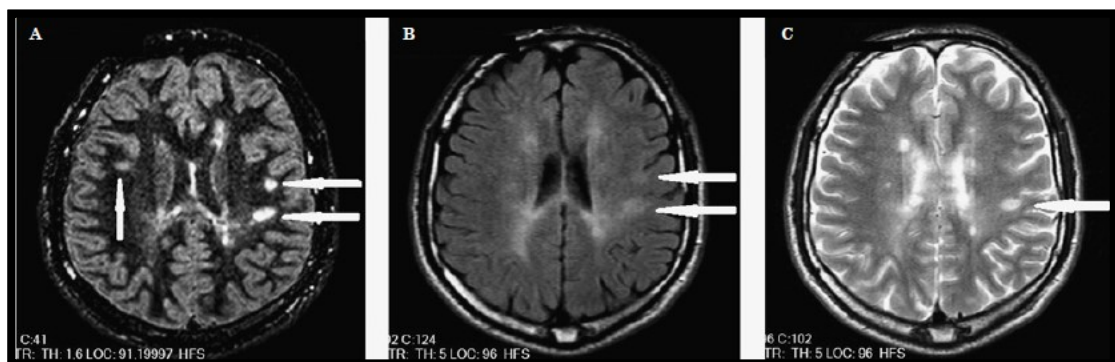


Figura 1.5. Três lesões são visíveis em DIR (A), mas somente duas são visíveis em FLAIR (B) e apenas uma em T2 (C).⁽⁴⁶⁾

Considera-se, segundo estudos, que a utilização da técnica 3D-DIR permite identificar focos de epilepsia com mais concordância que a ponderação T2 e T2 FLAIR^(21,26,31,34).

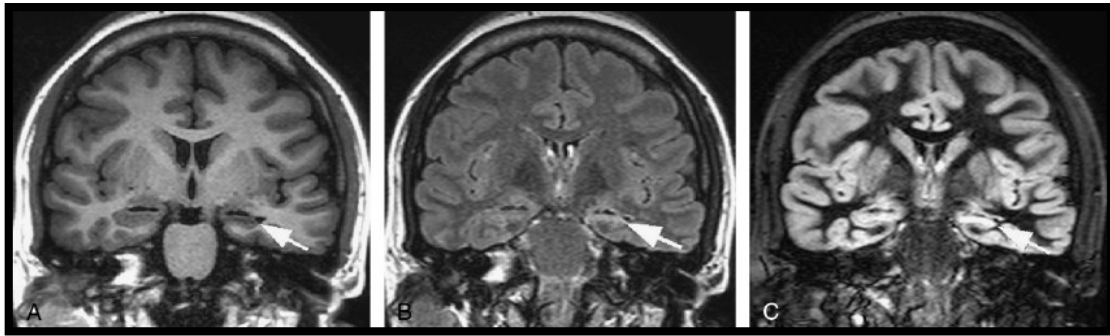


Figura 1.6. A- Imagem em T1 que demonstra atrofia do hipocampo; B- Imagem em FLAIR que demonstra aumento da intensidade de sinal no hipocampo esquerdo; C- Imagem em DIR que demonstra alto sinal de intensidade no hipocampo esquerdo.⁽⁴³⁾

A aplicação de DIR, no caso dos tumores cerebrais, permite obter um elevado contraste entre o tumor e o tecido adjacente. Face ao descrito, esta técnica apresenta uma maior sensibilidade para determinar a extensão do tumor, sugerido por alguns estudos^(26,35). Nestes casos, a técnica FLAIR tende a superestimar o volume da lesão em estudo e apresenta uma razão contraste-ruído inferior^(20,26,32).

Em casos de metástases cerebrais de menores dimensões, DIR pode demonstrar uma melhor acuidade diagnóstica, relativamente a T2 FLAIR⁽³⁶⁾.

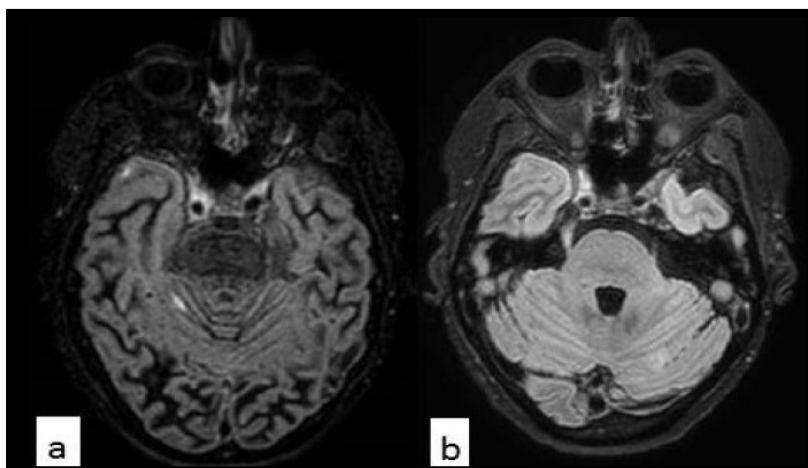


Figura 1.7. Doente com metástases no lobo temporal direito. Lesão cortical hiperintensa no lobo temporal direito bem demonstrada em (a) – técnica pré contraste DIR e impercetível em (b) – técnica pré contraste T2 FLAIR.⁽³⁶⁾

Numa avaliação de micro enfartes corticais, em RM, estas lesões são consideradas difíceis de visualizar, pelo que, estudos, sugerem que a técnica 3D-FLAIR com 3D-DIR, numa RM 3T, possibilita a deteção destas micro lesões em doentes com disfunção cognitiva^(25,26).

Sugere-se também que a técnica DIR é mais sensível que a tomografia computadorizada (TC), 3D-FLAIR, 2D-T2* e difusão para identificar hemorragia subaracnoide, face a aumentar o contraste entre a hemorragia e o tecido subjacente com maior resolução espacial e a identificar a hemorragia em qualquer região cerebral^(26,37).

Um estudo relata que a técnica DIR poderá ser uma alternativa para a ponderação T1 pós contraste⁽³⁸⁾.

Atendendo ao referido, há autores que sugerem que DIR fornece mais informação sobre as lesões cerebrais, maioritariamente, face à dificuldade de detetar em RM lesões pequenas e ao baixo contraste entre substância cinzenta e branca. Contudo, são necessários mais estudos para determinar se a técnica DIR é mais sensível que T2 FLAIR, T2 FSE, T2 GE e T1 SE sem e com contraste para determinar a extensão e volume das lesões, assim como as suas margens^(14,28,35,36).

Uma das principais desvantagens da técnica DIR é o facto de apresentar um longo TR, o que, consequentemente, torna os tempos de aquisição muito longos, tornando-se um problema aquando da sua aplicação clínica, por falta de colaboração de alguns doentes com patologia cerebral. Todavia, a sequência FSE, EPI e as técnicas de aquisição paralela e uma otimização precisa da técnica podem permitir tempos de aquisição mais curtos, possibilitando o uso da técnica na prática clínica^(22,24,39).

Acrescenta-se que uma otimização da técnica DIR permite melhorar a qualidade de imagem, contudo a mesma exige um conhecimento dos tempos de relaxação dos tecidos e uma adaptação dos diversos parâmetros^(39,40).

Apesar da ênfase para a utilização da técnica DIR em estudos cerebrais, com supressão do sinal do LCR e da substância branca, esta técnica permite suprimir outros tecidos, dependendo do objetivo do estudo, tais como músculo, sangue, lípidos, entre outros^(21,41).

1.4 Contextualização

O presente estudo tem como objetivo estudar o impacto da técnica DIR, em RM, na rotina clínica de patologias cerebrais, através de uma revisão sistemática da literatura.

Este tema advém do impacto que a técnica DIR apresenta atualmente na rotina clínica. Segundo alguns autores a RM cerebral com a técnica DIR permite aumentar a sensibilidade de diagnóstico para determinadas patologias, contudo são necessários mais estudos para determinar se esta técnica deve ser adicionada ao protocolo padrão de algumas indicações

clínicas, através da comparação desta técnica com as ponderações convencionais, tais como T1 (sem e com contraste), T2 e T2 FLAIR, principalmente.

Capítulo II - Metodologia

A revisão sistemática da literatura da aplicação da técnica DIR em estudos cerebrais foi realizada através de uma pesquisa bibliográfica de artigos publicados em bases de dados eletrónicas internacionais.

As bases de dados seleccionadas para pesquisa foram a *PubMed* e a *Directory of Open Access Journals*. Em concordância com o objetivo do estudo, as palavras-chave utilizadas em ambas as bases de dados seleccionadas foram DIR, MRI e *brain*. A pesquisa eletrónica incluiu todos os estudos publicados desde 1993 até ao dia 30 Abril 2020.

A seleção dos artigos utilizados para o estudo foi baseada no estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão são: aplicação da técnica DIR, análise da técnica DIR, comparação da técnica DIR com outras técnicas em RM e estudo aplicado a uma patologia cerebral. Os critérios de exclusão são os estudos duplicados, estudos de mulheres grávidas, estudos pediátricos, estudos veterinários, estudos *post-mortem*, artigos publicados antes de 2000 e em outras línguas que não sejam o português, inglês e espanhol.

No que concerne ao critério de exclusão dos artigos publicados antes de 2000, deve-se ao facto de, inicialmente, não se estabelecer uma escala temporal com o intuito de obter o maior número de artigos com informações consideradas essenciais ao desenvolvimento do trabalho. Porém, verificou-se que os artigos antes de 2000 não estudavam a técnica em patologias cerebrais o que, conseqüentemente, permitiu estabelecer o critério de exclusão em questão.

Deste modo, em primeira instância foi criado um método de extração manual dos dados de cada artigo e sua respetiva identificação. Para a extração de dados foram criadas tabelas em formato *excel*, onde a informação era organizada por título do artigo, ano da publicação, objetivo e patologia cerebral em estudo.

Após a elaboração do documento para recolha de dados, foram verificados os artigos em comum de ambas as bases de dados utilizadas, sendo assim eliminados os artigos duplicados.

Posteriormente, recolheram-se os dados supra mencionados do resumo de todos os artigos e, após a primeira avaliação dos mesmos foi possível realizar a primeira seleção dos artigos. A segunda seleção dos estudos foi feita com base na análise da leitura integral dos artigos restantes.

No decorrer do processo de seleção dos artigos a incluir, foi registado o número e a justificação de artigos excluídos com base na recolha de dados do resumo de cada estudo e

nos critérios de exclusão. De seguida, foi registado o número e a justificação de artigos excluídos e incluídos com base na leitura do texto completo dos restantes estudos e com base nos critérios de exclusão e inclusão.

A extração de dados foi realizada por um sujeito, assim como a primeira seleção dos estudos, sendo ambas as tarefas realizadas duas vezes consecutivas com o intuito de diminuir o risco de viés. A seleção dos artigos com base no texto integral foi realizada pelo mesmo sujeito e verificada, através da leitura, três vezes. Foram eliminados dois artigos considerados anteriormente válidos para análise por se verificar a inexistência de resultados da análise e comparação da técnica DIR com outras técnicas.

Depois de se ter selecionado os artigos que seriam incluídos no estudo, elaborou-se uma tabela resumo dos artigos incluídos (anexo 1) onde consta a informação julgada pertinente para responder aos objetivos do estudo: autores, ano de publicação, objetivo, dimensão da amostra, técnicas de RM utilizadas e conclusão de cada artigo.

Posteriormente, avaliou-se a qualidade dos artigos selecionados quanto à sua qualidade metodológica aplicando *Cochrane Risk of Bias Tool*, que avalia os estudos quanto ao risco de viés e os classifica em alto, incerto (concerne algumas preocupações) ou baixo risco de viés.

Deste modo, os estudos foram submetidos a uma análise qualitativa do risco de viés nos seguintes domínios: risco de viés decorrente do processo de randomização, risco de viés provenientes dos desvios das intervenções pretendidas, dados de resultados ausentes, risco de viés na obtenção dos resultados e risco de viés na seleção dos resultados relatados.

Por fim, desenvolveu-se uma análise dos artigos selecionados e, consecutivamente, discussão dos resultados obtidos nos artigos selecionados.

Capítulo III - Resultados

Com base nas palavras-chave selecionadas foram identificados 136 artigos na base de dados *PubMed* e 7 artigos na base de dados *Directory of Open Access Journals*. Num total de 143 artigos, 5 artigos eram duplicados, o que resultou numa análise de 138 artigos.

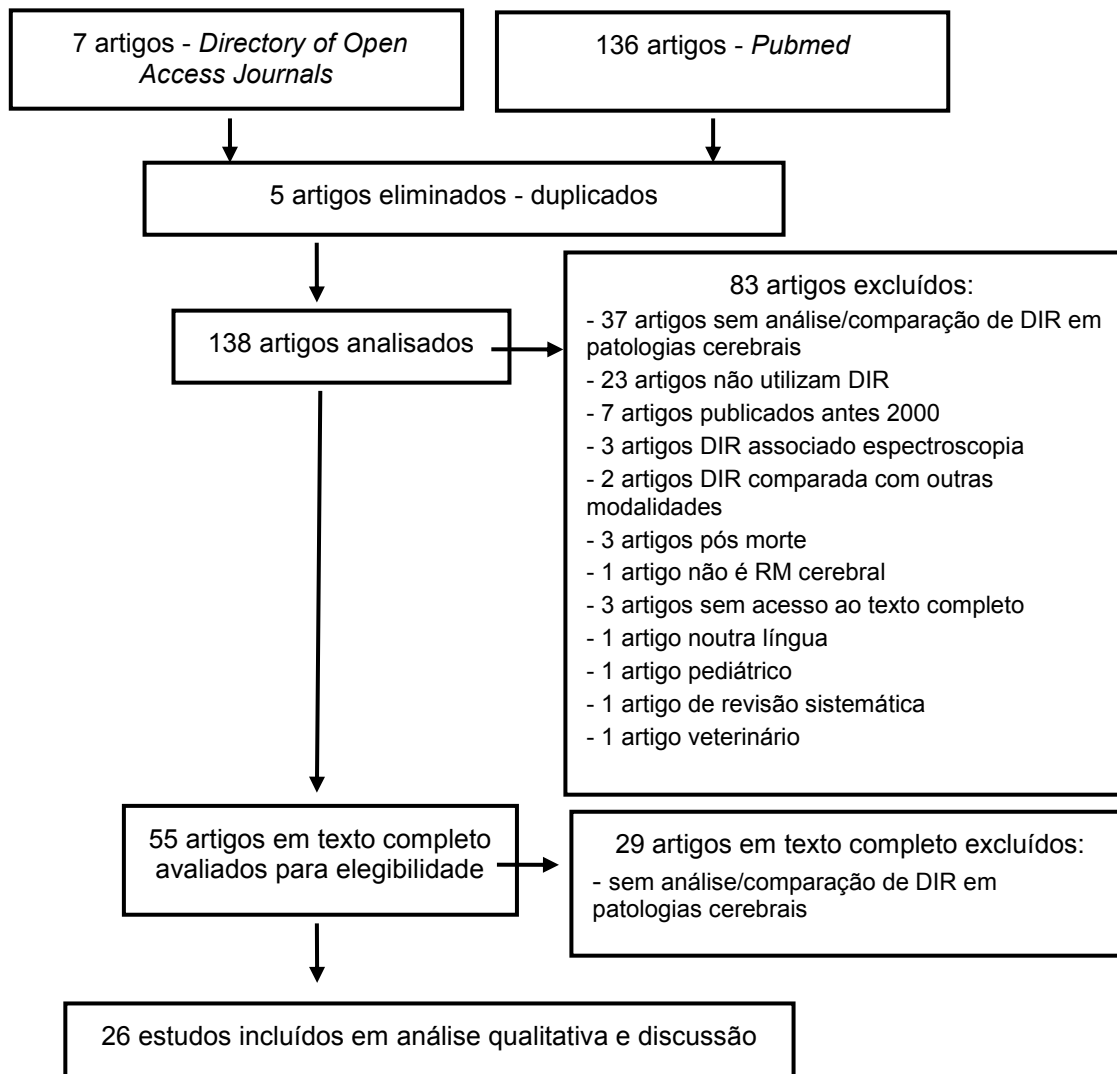
Dos 138 estudos analisados, 83 artigos foram excluídos com base nas informações fornecidas pelo resumo e extraídas manualmente para um documento em formato *excel* e 55 artigos foram analisados pelo seu texto completo.

A exclusão dos 83 artigos foi baseada nos critérios de inclusão e exclusão pelo que se segue o motivo da exclusão dos mencionados: 37 artigos foram excluídos porque o objetivo do estudo não incluía análise e comparação da técnica DIR aplicada em patologias cerebrais; 23 artigos não faziam referência à utilização e estudo da técnica DIR; 7 artigos foram excluídos pela data de publicação ser antes do ano 2000 (alguns destes 7 artigos foram os primeiros artigos a apresentar o aparecimento da técnica DIR sem qualquer aplicação em patologias); 3 artigos não coincidiam com o objetivo do presente estudo, pois associavam e correlacionavam a técnica DIR à espectroscopia; 2 artigos não comparavam a técnica DIR com outras técnicas de RM, mas com modalidades distintas como a tomografia por emissão de positrões e os potenciais evocados; 3 artigos não foram incluídos face a serem estudos pós morte; 1 artigo era referente ao estudo das artérias carótidas, mas sem utilizar uma bobina cerebral, pelo que foi excluído; 3 artigos foram excluídos da análise face à impossibilidade de aceder ao texto completo; 1 artigo estava redigido em japonês; 2 artigos eram estudos pediátrico e veterinário, o que não ia de acordo com os critérios de inclusão e 1 artigo era uma revisão sistemática, sendo excluído.

Dos 55 artigos estudados com base no seu texto completo, 29 artigos foram excluídos porque não tinham como objetivo discutir a aplicação da técnica DIR e sua comparação com outras técnicas de RM utilizadas em patologias cerebrais.

No fluxograma em 3.1 é apresentado o fluxo da pesquisa bibliográfica e da respetiva análise e seleção dos artigos.

3.1 Fluxograma



3.2 Análise Qualitativa

Os 26 estudos selecionados foram submetidos a uma avaliação qualitativa do risco de viés com base no *Cochrane Risk of Bias Tool*, da qual se depreendeu que a maioria dos estudos são considerados como de baixo risco de viés, como se pode verificar na tabela em anexo (anexo 2). Os resultados obtidos foram sujeitos à subjetividade do sujeito que analisou os artigos quanto aos diversos domínios de risco de viés avaliados.

Capítulo IV – Resultados e Discussão

O presente estudo tem como objetivo estudar o impacto da técnica DIR, em RM, nas diversas indicações clínicas para estudos cerebrais, através de uma revisão sistemática da literatura. No que concerne à discussão e interpretação dos artigos incluídos no presente estudo, considera-se a necessidade de uma avaliação meticulosa face à heterogeneidade dos estudos.

Neste sentido, com base nos 26 estudos selecionados^(20,28,49–58,31,59–64,42–48), destaca-se que a técnica DIR foi investigada, maioritariamente, em casos de EM (17 estudos). Apesar das sugestões da aplicação da técnica DIR noutras patologias cerebrais, verifica-se a proposta de estudos futuros que corroborem os resultados.

De uma forma geral, os artigos referentes à aplicação da técnica DIR a protocolos de estudo de EM sugerem, maioritariamente, que esta técnica permite identificar, significativamente, um maior número de lesões de EM na região cerebral, reforçando a ideia de ser possível obter um melhor contraste entre a lesão e a área subjacente com a aplicação de dois pulsos de inversão e, conseqüentemente, seja uma técnica mais sensível do que as técnicas convencionais (tais como T2 e FLAIR)^(28,42–45).

Um estudo refere que a técnica DIR apresenta um maior potencial para uma melhor diferenciação das lesões, nomeadamente da substância branca-cinzenta, face a permitir uma melhor caracterização morfológica e melhor delimitação das lesões⁽⁴²⁾.

G. Vural *et al.* corroboram o descrito ao concluir que com a técnica DIR as lesões de EM são mais facilmente identificadas do que em T2 e FLAIR. Contudo, os resultados do estudo mencionam que o número médio de lesões identificadas na região cortical, substância branca-cinzenta e justacortical é maior em DIR, mas que o número de lesões na região da substância branca é maior em T2 e FLAIR e o número de lesões na região infratentorial é superior em T2, comparativamente a DIR⁽⁴⁶⁾. À semelhança Bastiaana Moraal *et al.* consideram que a técnica DIR identifica maior número de lesões intracorticais e da substância branca-cinzenta, mas FLAIR identifica um número maior de lesões na substância branca⁽⁴⁷⁾. M. P. Wattjes *et al.* referem que a técnica DIR numa RM 3T permite melhor sensibilidade na deteção de lesões na região infratentorial, comparativamente a T2 e FLAIR⁽⁴⁸⁾.

Ao interpretar a técnica DIR em casos de EM, surgiu um estudo referente à aplicação desta técnica pré ou pós administração de gadolínio, cujo estudo propõe a utilização da técnica DIR antes do contraste, uma vez que se verificou na amostra do estudo que lesões com captação de contraste em T1, não eram visíveis em DIR pós contraste. Estes resultados foram

indicativos de que existe uma diminuição da intensidade do sinal das lesões de EM ativas em DIR pós contraste⁽⁴⁹⁾.

Contudo, estudos em campos magnéticos mais intensos, tais como a aplicação da técnica *Fast Low Angle Shot* (FLASH) T2* numa RM 7T, demonstrou um maior número de lesões corticais identificadas, quando comparando com a técnica DIR numa RM 3T⁽⁵⁰⁾. Emma C. Tallantyre *et al.* depreendem que a técnica DIR e FLAIR numa RM 3T e *Magnetization prepared rapid acquired gradient echoes* (MPRAGE) numa RM 7T fornece informações sobre as lesões corticais. Os observadores verificam que a classificação das lesões em MPRAGE numa RM 7T é mais fácil e sugerem que algumas hiperintensidades em DIR são artefactos, assim como apresenta melhor resolução espacial que as técnicas DIR e FLAIR numa RM 3T⁽⁵¹⁾.

I.D. Kilsdonk *et al.* verificaram um maior número de lesões corticais na substância cinzenta identificadas com a técnica FLAIR numa RM 7T do que com a técnica DIR num campo magnético com a mesma intensidade⁽⁵²⁾.

Birgit Simon *et al.* referem que a técnica DIR aplicada numa RM 3T apresenta maior sensibilidade na deteção de lesões corticais, comparativamente à técnica numa RM 1,5T⁽⁴⁵⁾.

Verificou-se também em vários artigos a comparação da técnica DIR à técnica *Phase-sensitive inversion recovery* (PSIR) em estudos de EM. Sucintamente, a técnica PSIR é uma técnica ponderada em T1, que apresenta uma melhor resolução espacial e de contraste que a ponderação convencional T1 face à adição de uma magnetização longitudinal negativa e positiva, o que, conseqüentemente, aumenta o contraste entre a substância cinzenta e branca num tempo de aquisição clinicamente aceitável⁽⁵³⁻⁵⁷⁾.

Nos estudos com a técnica PSIR, verificou-se, maioritariamente, um total de número de lesões detetadas em PSIR superior a DIR e reclassifica algumas lesões detetadas em DIR quanto à sua localização cerebral e à sua morfologia⁽⁵³⁻⁵⁶⁾.

Acrescenta-se que existe referência à utilização de ambas as técnicas, uma vez que a combinação de ambas permite identificar lesões e artefactos com mais precisão e aumentar a capacidade de classificação das lesões^(54,57).

No que diz respeito aos estudos referentes a casos de convulsões, associados a displasias corticais e epilepsia, Thomas Wychowski *et al.* referem que em alguns casos as lesões corticais somente foram identificadas com a técnica DIR, comparativamente a T2 e FLAIR⁽⁵⁸⁾. Jitender Saini *et al.* verificam que a técnica DIR identifica mais anomalias não visíveis em T1 com contraste e em FLAIR, sendo DIR útil na deteção de gliose perilesional associada às convulsões e, conseqüentemente, na decisão das estratégias para fins terapêuticos⁽³¹⁾.

Francesca Granata *et al.* identificam como vantagem da técnica DIR a possibilidade de fornecer informação semiológica das lesões corticais e ser mais efetiva a demonstrar anomalias subcorticais na substância branca, contudo considera que tanto DIR, T2 e FLAIR são técnicas efetivas para detetar hiperintensidades corticais⁽⁵⁹⁾. Emiko Morimoto *et al.* constam que a técnica DIR permite detetar a lateralidade do foco de convulsão com maior concordância que T2 e FLAIR⁽⁶⁰⁾. Por sua vez, Lili C. Wong-Kisiel *et al.* apresentam como resultados maior sensibilidade com DIR para detetar displasias corticais, mas maior especificidade com MPRAGE⁽⁶¹⁾.

No estudo de caso de Domenico S. Zimatore *et al.* a técnica DIR permitiu visualizar claramente o córtex espessado e hiperintenso e uma hiperintensidade subtil subcortical, menos visíveis em FLAIR⁽⁶²⁾.

Francois Cotton *et al.* estudaram quatro casos de esclerose tuberosa dos quais depreenderam que com a técnica DIR os tubérculos corticais apresentavam alta intensidade e alta delimitação comparativamente a T2 e FLAIR. Neste estudo, algumas lesões foram melhor visualizadas em DIR do que em T2 e FLAIR e algumas foram somente visíveis em DIR, à exceção de um caso em que as lesões na substância branca foram melhor visualizadas em T2 e FLAIR⁽⁶³⁾.

No estudo de esclerose hipocampal, a técnica DIR demonstra alto sinal de intensidade e com melhor descrição do aumento de sinal do que T2 e FLAIR, assim como refere melhor razão sinal-ruído e contraste do que as sequências convencionais⁽⁴³⁾.

Em casos de alzheimer, a aplicação da técnica DIR, maioritariamente, permite identificar em maior extensão cerebral as perdas de volume da substância cinzenta, comparativamente à ponderação T1, o que sugere uma maior sensibilidade desta técnica a avaliar atrofia da substância cinzenta em casos de alzheimer ou de comprometimento cognitivo leve⁽⁶⁴⁾.

A técnica DIR aplicada em estudos de glioblastomas apresenta melhor contraste que FLAIR entre a lesão e a substância branca e é sugestiva de fornecer mais informações sobre a lesão do que a técnica convencional FLAIR. As lesões hiperintensas identificadas em DIR correlacionam-se com as visíveis em FLAIR, porém FLAIR tende a superestimar o volume da lesão⁽²⁰⁾.

Todavia, apesar das considerações gerais mencionadas, os estudos selecionados aplicam protocolos de aquisição de imagens diferentes, nomeadamente aquisições 2D e 3D, assim como espessura de corte, bobinas de crânio com diferentes canais, entre outros fatores. Estes aspetos devem ser considerados aquando de um estudo, uma vez que a otimização da técnica permite aumentar a sensibilidade e acuidade dos resultados obtidos, afetando a qualidade de imagem.

Alguns estudos selecionados apresentam como limitações um número reduzido da amostra, a utilização da técnica 2D-DIR ao invés da técnica 3D-DIR (apesar de mais demorada, apresenta melhor resolução espacial), a presença de artefactos na técnica DIR comparativamente às técnicas convencionais, nomeadamente, artefactos de fluxo.

Neste sentido, e como sugerido em vários estudos, estudos futuros devem visar otimizar a técnica DIR, nomeadamente a técnica 3D-DIR, com o intuito de aumentar a resolução espacial e de contraste, no menor tempo possível de aquisição.

Acrescenta-se a importância da análise das imagens da técnica DIR ser realizada por neurorradiologistas experientes, face à peculiaridade que a técnica DIR apresenta, isto é, artefactos com sinal hiperintenso, suscetíveis de serem confundidos com lesões cerebrais. Sugere-se também a aplicação da técnica DIR independente das outras técnicas ou como uma técnica complementar a outra sequência, para aumentar a precisão na identificação das lesões, sua extensão e sua diferenciação dos artefactos.

Capítulo V – Limitações do estudo

A presente revisão sistemática da literatura apresenta as seguintes limitações: a subjetividade de quem analisa os artigos; o reduzido número de estudos com a aplicação da técnica DIR em patologias cerebrais com o intuito de avaliar a sua acuidade, comparando com o protocolo padrão; a heterogeneidade dos estudos selecionados (diferentes patologias cerebrais, diferentes características da técnica DIR e protocolos, e diferentes objetivos) e o número da amostra dos estudos é reduzido, não permitindo generalizar os resultados.

Conclusão

A título de conclusão depreendem-se diversas opiniões no que diz respeito à aplicação da técnica DIR na rotina clínica de um estudo cerebral. Destaca-se o impacto que a técnica DIR teve nos últimos tempos, maioritariamente, no estudo de EM.

Deste modo, sugere-se que a técnica DIR pode ser útil em muitos estudos cerebrais, nomeadamente em estudo de lesões onde se torna possível obter uma elevada precisão na determinação da extensão, volume e margens, face ao contraste obtido. Contudo, muitos são os autores que referem que o tempo de aquisição desta sequência é longo, que apresenta muitos artefactos e que os resultados dependem da experiência do observador, pelo que mais estudos deverão ser desenvolvidos neste âmbito.

BIBLIOGRAFIA

1. KUPERMAN V. Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Applications. University of Chicago Chicago, Illinois: ACADEMIC PRESS; 2000. 182 p.
2. Mabray MC, Cha S. Current Clinical Brain Tumor Imaging. Neurosurgery. 2017;81(3):397–415.
3. Leite C da C, Júnior EA, Lucato LT. Neurorradiologia Diagnóstico por Imagem das Alterações Encefálicas. Cerri GG, editor. GUANABARA KOOGAN; 2008.
4. Landini L, Positano V, Santarelli MF. Advanced Image Processing in Magnetic Resonance Imaging. Taylor & Francis Group; 2005. 604 p.
5. Haaga JR, Lanzieri CE, Sartoris DJ, Zerhouni EA. Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética do Corpo Humano. 3ªEdição/V. GUANABARA KOOGAN; 1996.
6. Westbrook C. MRI at a Glance. Science B, editor. 2002. 107 p.
7. Pottumarthi V. Magnetic Resonance Imaging Methods and Biologic Applications. Prasad P V., editor. New Jersey: HUMANA PRESS; 2006. 447 p.
8. ACR COMMITTEE ON MR SAFETY. ACR Manual on MR Safety [Internet]. 1891 Preston White Drive, Reston, VA 20191; 2020. 56 p. Available from: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Radiology-Safety/MR-Safety>
9. Roth CG. Fundamentals of Body MRI. ELSEVIER SAUNDERS; 2012. 376 p.
10. Westbrook C. Handbook Of MRI Technique. second edi. Blackwell Science, editor. 428 p.
11. Weishaupt D, Köchli VD. How Does MRI Work ? An Introduction to the Physics and Function. Second Edi. Springer, editor. 2006. 169 p.
12. Moeller TB, Reif MDE. Normal Findings in CT and MRI. New York: Thieme Stuttgart; 2000. 250 p.
13. KHARRAT A, BENAMRANE N, MESSAOUD M, ABID M. Detection of Brain Tumor in Medical Images. 2009;1–6.
14. Fink, James R., Mark Muzi, Melinda Peck and KAK. Continuing Education: Multimodality Brain Tumor Imaging – MRI, PET, and PET/MRI. J Nucl Med. 2015;56(10):1554–61.

15. Yamamoto AK. Imaging Techniques for Neurosurgical Planning of Tumor Resection. Clin Neuroradiol [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1002/jmri.20582>.
16. Dreizin D, Khati NJ, Akin EA, Zeman RK. Imaging Pregnant and Lactating Patients. RadioGraphics. 2015;35(6):1751–65.
17. Keevil S. SAFETY IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING. Med Phys Int J. 2016;4(1).
18. Ellingson BM, Bendszus M, Boxerman J, Barboriak D, Erickson BJ, Smits M, et al. Neuro-Oncology Protocol in clinical trials. Neuro Oncol. 2015;17(9):1188–98.
19. Sauwena N, Acouc M, Cauter S Van, Sima DM, Veraart J, Maes F, et al. Comparison of unsupervised classification methods for brain tumor segmentation using multi-parametric MRI. NeuroImage Clin [Internet]. 2016;12:753–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2016.09.021>
20. Harris RJ, Pope WB, Angeles L, Blvd W, Angeles L, Paul D. Pre- and post-contrast three-dimensional double inversion-recovery MRI in human glioblastoma. NIH Public Access J Neurocol. 2013;112(2):257–66.
21. Saranathan M, Worters PW, Rettmann DW, Winegar B, Becker J. Physics for Clinicians : Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) and Double Inversion Recovery (DIR) Imaging. J MAGN Reson IMAGING. 2017;46(6):1590–600.
22. Turetschek K, Wunderbaldinger P, Bankier AA, Zontsich T, Graf O, Mallek R, et al. Double Inversion Recovery Imaging of the Brain: Initial Experience and Comparison with Fluid Attenuated Inversion Recovery Imaging. Magn Reson Imaging. 1998;16(2):127–35.
23. Abou-antoun TJ, Hale JS, Lathia JD, Dombrowski SM. Brain Cancer Stem Cells in Adults and Children : Cell Biology and Therapeutic Implications. Neurotherapeutics. 2017;14:372–84.
24. Redpath, Smith. Technical note: Use of a double inversion recovery pulse sequence to image selectively grey or white brain. Br J os Radiol. 1994;67(804):1258–63.
25. Boulby PA, Symms MR, Barker GJ. Optimized Interleaved Whole-Brain 3D Double Inversion Recovery (DIR) Sequence for Imaging the Neocortex. Magn Reson Med. 2004;51(6):1181–6.
26. Umino M, Maeda M, li Y, Tomimoto H, Sakuma H. 3D double inversion recovery MR imaging : Clinical applications and usefulness in a wide spectrum of central nervous

- system diseases. *J Neuroradiol* [Internet]. 2019;46(2):107–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurad.2018.06.002>
27. Bedell BJ, Narayana PA. Volumetric Analysis of White Matter , Gray Matter , and CSF Using Fractional Volume Analysis. *MRM*. 1998;39:961–9.
 28. Abidi Z, Faeghi F, Mardanshahi Z, Mortazavi H, Beheshti S. Assessment of the diagnostic accuracy of double inversion recovery sequence compared with FLAIR and T2W_TSE in detection of cerebral multiple sclerosis lesions. *Electron Physician* [Internet]. 2017;9(4):4162–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.19082/4162>
 29. Madelin G, Oesingmann N, Inglese M. Double Inversion Recovery MRI with Fat Suppression at 7 Tesla : Initial Experience. *JNeuroimagingN*. 2009;20(1):87–93.
 30. Faizy TD, Broocks G, Thaler C, Rauch G, Gebert P, Stürner KH, et al. Development of Cortical Lesion Volumes on Double Inversion Recovery MRI in Patients With Relapse-Onset Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2019;10(133).
 31. Saini J, Gupta PK, Gupta P, Yadav R, Yadav N, Gupta RK. 3D-Double-Inversion recovery detects perilesional gliosis better than 3D-FLAIR and postcontrast T1 imaging in calcified neurocysticercosis. *Neurol India*. 2019;67(1):136–41.
 32. Motegi S, Shimada T, Hayashi N, Nagase H. Double inversion recovery imaging of the brain : deriving the most relevant sequence through real images. *Radiol Phys Technol*. 2017;10(3):364–75.
 33. Pavert SHP Van De, Muhlert N, Sethi V, Wheeler-kingshott CAM, Ridgway GR, Geurts JGG, et al. DIR-visible grey matter lesions and atrophy in multiple sclerosis : partners in crime ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:461–7.
 34. Ryan ME. Utility of Double Inversion Recovery Sequences in MRI. *Pediatr Neurol Briefs*. 2016;30(4):26.
 35. Exhibit S, Grasso D, Balzano RF, Simeone A, Guglielmi G, Rotondo SG. Post contrast double inversion recovery in the evaluation of cerebral tumors. 2019; Available from: <http://dx.doi.org/10.26044/ecr2019/C-3433>
 36. Exhibit S, Perri M, Simeone A, Grasso D, Vergara D, Balzano RF, et al. Role of pre- and postcontrast double inversion recovery (DIR) in the evaluation of cortical brain metastases : a retrospective study in forty-two patients. 2019; Available from: <http://dx.doi.org/10.26044/ecr2019/C-2764>
 37. Hodel J, Aboukais R, Dutouquet B, Kalsoum E, Benadjaoud MA, Chechin D, et al.

- Double Inversion Recovery MR Sequence for the Detection of Subacute Subarachnoid Hemorrhage. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2015;36(2):251–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A4102>
38. P. Eichinger, J.S. Kirschke, M.-M. Hoshi, C. Zimmer MM and IR. Pre- and Postcontrast 3D Double Inversion Recovery Sequence in Multiple Sclerosis : A Simple and Effective MR Imaging Protocol. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2017;38(10):1941–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A5329>
 39. Pracht ED, Feiweier T, Eheses P, Brenner D, Roebroek A, Weber B, et al. SAR and Scan-Time Optimized 3D Whole-Brain Double Inversion Recovery Imaging at 7T. *Magn Reson Med*. 2018;79(5):2620–8.
 40. Gabr RE, Sun X, Pednekar A, Narayana PA, Imaging I. Automated patient-specific optimization of three-dimensional double inversion recovery magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* [Internet]. 2017;75(2):585–93. Available from: <https://doi.org/10.1002/mrm.25616>
 41. Zhu Y, Lu X, Carl M, Chang EY, Du J, Diego S, et al. Short T2 Imaging Using a Three-Dimensional Double Adiabatic Inversion Recovery Prepared Ultrashort Echo Time Cones (3D DIR-UTE-Cones) Sequence. *Magn Reson Med*. 2019;79(5):2555–63.
 42. Hamed W, Fathi W, Mahmoud W, Elhawary G. Diagnostic accuracy of double inversion recovery in delineation of multiple sclerosis lesions and its clinical correlation with expanded disability scoring system. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2019;50(114).
 43. Li Q, Zhang Q, Sun PH, Zhang Y, Bai R. Double Inversion Recovery Magnetic Resonance Imaging at 3 T : Diagnostic Value in Hippocampal Sclerosis. *J Comput Assist Tomogr*. 2011;35(2):290–3.
 44. Geurts JJG, Pouwels PJW, Uitdehaag BMJ, Polman CH, Barkhof F, Castelijns JA. Intracortical Lesions in Multiple Sclerosis: Improved Detection with 3D Double Inversion-Recovery MR Imaging. *Radiology*. 2005;236(1):254–60.
 45. Simon B, Schmidt S, Lukas C, Gieseke J, Träber F, Knol DL, et al. Improved in vivo detection of cortical lesions in multiple sclerosis using double inversion recovery MR imaging at 3 Tesla. *Eur Radiol*. 2010;20:1675–83.
 46. Vural G, Lu HDKİKOĞ, Temel Ş, Ercan K. Comparison of Double Inversion Recovery and Conventional Magnetic Resonance Brain Imaging in Patients with Multiple Sclerosis and Relations with Disease disability. *Neuroradiol J*. 2013;26:133–42.
 47. Moraal B, Roosendaal SD, Pouwels PJW, Vrenken H, Schijndel RA van, Meier DS, et

- al. Multi-contrast, isotropic, single-slab 3D DIR imaging in multiple sclerosis. *Eur Radiol*. 2008;23:11–20.
48. Wattjes MP, Lutterbey GG, Gieseke J, Ber FT, Klotz L, Schmidt S, et al. Double Inversion Recovery Brain Imaging at 3T: Diagnostic Value in the Detection of Multiple Sclerosis Lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:54–9.
 49. Hodel J, Badr S, Outteryck O, Lebert P, Chechin D, Benadjaoud MA, et al. Altered signal intensity of active enhancing inflammatory lesions using post-contrast double inversion recovery MR sequence. *Eur Radiol*. 2017;27:637–41.
 50. Nielsen AS, Kinkel RP, Tinelli E, Benner T, Cohen-Adad J, Mainero C. Focal Cortical Lesion Detection in Multiple Sclerosis: 3T DIR versus 7T FLASH-T2*. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35(3):537–42.
 51. Tallantyre EC, Morgan PS, Dixon JE, Al-radaideh A, Brookes MJ, Morris PG, et al. 3 Tesla and 7 Tesla MRI of Multiple Sclerosis Cortical Lesions. *J Magn Reson IMAGING*. 2010;32:971–7.
 52. Kilsdonk ID, Graaf WL De, Soriano AL, Zwanenburg JJ, Visser F, Kuijter JPA, et al. Multicontrast MR Imaging at 7T in Multiple Sclerosis: Highest Lesion Detection in Cortical Gray Matter with 3D-FLAIR. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2013;34(4):791–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A3289>
 53. Harel A, Ceccarelli A, Farrell C, Fabian M. Phase-Sensitive Inversion-Recovery MRI Improves Longitudinal Cortical Lesion Detection in Progressive MS. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0152180>
 54. Favaretto A, Poggiali D, Lazzarotto A, Rolma G. The Parallel Analysis of Phase Sensitive Inversion Recovery (PSIR) and Double Inversion Recovery (DIR) Images Significantly Improves the Detection of Cortical Lesions in Multiple Sclerosis (MS) since Clinical Onset. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0127805>
 55. Sethi V, Muhlert N, Ron M, Golay X, Wheeler-kingshott CA, Miller DH, et al. MS Cortical Lesions on DIR: Not Quite What They Seem? 2013;8(11). Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078879>
 56. Sethi V, Yousry TA, Muhlert N, Ron M, Golay X, Wheeler-kingshott C, et al. Improved detection of cortical MS lesions with phase-sensitive inversion recovery MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:877–82.
 57. Nelson F, Poonawalla AH, Huang F. Improved Identification of Intracortical Lesions in Multiple Sclerosis with Phase-Sensitive Inversion Recovery in Combination with Fast

- Double. *Am J Neuroradiol.* 2007;28(9):1645–9.
58. Wychowski T, Hussain A, Tivarus ME, Birbeck GL, Berg MJ, Potchen M. Qualitative analysis of double inversion recovery MRI in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2016;127:195–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.09.001>
 59. Granata F, Morabito R, Mormina E, Alafaci C, Marino S, Laganà A, et al. 3T Double Inversion Recovery Magnetic Resonance Imaging. Diagnostic advantages in the evaluation of cortical development anomalies. *Eur J Radiol* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.02.018>
 60. Morimoto E, Kanagaki M, Okada T, Yamamoto A. Anterior temporal lobe white matter abnormal signal (ATLAS) as an indicator of seizure focus laterality in temporal lobe epilepsy : comparison of double inversion recovery , FLAIR and T2W MR imaging. *Eur Radiol.* 2013;23:3–11.
 61. Wong-kisiel LC, Britton JW, Witte RJ, Kelly-williams KM, Kotsenas AL, Krecke KN, et al. Double Inversion Recovery Magnetic Resonance Imaging in Identifying Focal Cortical Dysplasia. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2016;1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2016.04.013>
 62. Zimatore DS, Trentadue M, Castellaro M, Ferlisi M, Piovan E, Calabrese M. A case of epilepsy in multiple sclerosis: Three-dimensional double inversion recovery sequences revealed cortical dysplasia. *Neuroradiol J* [Internet]. 2017;30(4):352–355. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524275/>
 63. Cotton F, Rambaud L, Hermier M. Dual Inversion Recovery MRI Helps Identifying Cortical Tubers in Tuberous Sclerosis. *Epilepsia.* 2006;47(6):1072–3.
 64. Jahng G, Lee DK, Lee J, Rhee HY, Ryu C. Double inversion recovery imaging improves the evaluation of gray matter volume losses in patients with Alzheimer ' s disease and mild cognitive impairment. *Brain Imaging Behav.* 2016;10:1015–28.

ANEXOS

ANEXO 1 – RESUMO DOS ARTIGOS SELECIONADOS

ARTIGO	AUTOR/ANO	OBJETIVO	AMOSTRA (N)	RM (T)	TÉCNICAS RM	CONCLUSÃO
1	Zahra Abidi, Fariborz Faeghi, Zahra Mardanshahi and Hasan Mortazavi (2017)	Determinar a qualidade de diagnóstico da técnica DIR em detetar lesões cerebrais de EM.	N=55 (EM)	1,5T	<ul style="list-style-type: none"> ○ T2weighted(w)_TSE ○ FLAIR ○ DIR 	Técnica DIR apresenta maior sensibilidade e precisão em detetar lesões EM, comparativamente às técnicas convencionais de um protocolo de RM para estudar EM.
2	Weaam Hamed, Wessam Fathi, Walaa Mahmoud and Galal Elhawary (2019)	Aceder à precisão da técnica DIR em detetar lesões EM cerebrais e medulares e avaliar a correlação entre a substância cinzenta e Expanded Disability Status Scale (EDSS) para melhorar o papel de DIR.	N=90 (EM)	1,5T	<ul style="list-style-type: none"> ○ T2w_TSE ○ FLAIR ○ DIR 	Técnica DIR pode ser útil como técnica complementar ou até mesmo substituta das técnicas T2 e FLAIR.
3	Thomas Wychowski, Ali Hussain, Madalina E. Tivarus, Gretchen L. Birbeck <i>et al.</i> (2016)	Determinar se DIR numa RM 3T pode melhorar a deteção lesões epileptogénicas.	N=29 (epilepsia resistente a medicamentos)	3T	<ul style="list-style-type: none"> ○ T1 FLAIR ○ T1_ Fast Spoiled Gradient Echo (FSPGR) ○ T2_FSE ○ 3D-T2 FLAIR ○ 3D-DIR T2 ○ 3D-DIR T2w 	Técnica DIR tem potencial para ser mais sensível na deteção de lesões corticais do que a técnica T2 FSE e FLAIR.
4	Asaff Harel, Antonia Ceccarelli, Colleen Farrell, Michelle Fabian, Jonathan Howard, Claire Riley, Aaron Miller <i>et al.</i> (2016)	Comparar a utilidade da técnica PSIR com a DIR na deteção lesões corticais em EM.	N=25 (EM) N=19 controlo	3T	<ul style="list-style-type: none"> ○ T1 ○ FLAIR ○ DIR ○ PSIR 	Técnica PSIR permite melhor deteção e melhora a classificação das lesões corticais, comparando com DIR.
5	Jérôme Hodel, Sammy Badr, Olivier Outteryck, Paul Lebert, David Chechin, Mohamed	Estabelecer o impacto da administração de gadolínio na conspicuidade de lesões ativas	N=15 (EM e Síndrome clínico isolado)	3T	<ul style="list-style-type: none"> ○ T1 ○ 3D-T1 TSE pós contraste 	Utilização da técnica DIR pós contraste altera a intensidade de contraste das lesões ativas de EM, variando de perda

ANEXO 1 – RESUMO DOS ARTIGOS SELECIONADOS

	Amine Benadjaoud, Jean-Pierre Pruvo, Patrick Vermersch (2017)	de EM com a utilização de imagens DIR numa RM 3T.			<ul style="list-style-type: none"> ○ T2 ○ 3D-FLAIR ○ 3D-DIR pré e pós contraste ○ Difusão 	parcial a completa do sinal. Sugestão de utilização da técnica DIR antes de contraste.
6	Jitender Saini, Pradeeo Kumar Gupta, Praveen Gupta, Ravi Yadav, Nishtha Yadav, Rakesh Kumar Gupta (2019)	Avaliar a utilidade da técnica DIR na identificação de gliose perilesional.	N=45 (convulsões + lesões calcificadas) N=10 controlo	3T	<ul style="list-style-type: none"> ○ T1 ○ 3D-T1-<i>fat suppression</i> pós contraste ○ T2 ○ 3D-FLAIR ○ 3D-DIR ○ Difusão 	Técnica DIR deve ser adicionada ao protocolo para estudo de neurocisticercose calcificada, pois permite detetar gliose perilesional em muitas lesões calcificadas, o que pode estar correlacionado com casos de epilepsia resistente.
7	Francesca Granata, Rosa Morabito, Enricomaria Mormina, Concetta Alafaci, Silvia Marino, Angela Laganà <i>et al.</i> (2016)	Investigar o valor de diagnóstico da técnica DIR, numa RM 3T, na avaliação de lesões corticais.	N=40 (convulsões)	3T	<ul style="list-style-type: none"> ○ 3D-T1w ○ T2w ○ 3D-FLAIR ○ DIR 	Técnica DIR é útil e mais adequada quando comparada com as técnicas convencionais usadas na caracterização de distúrbios do desenvolvimento cortical.
8	Geon-Ho Jahng, Dong Kyun Lee, Jong-Min Lee, Hak Young Rhee, Chang-Woo Ryu (2016)	Investigar se a técnica DIR deteta alterações no volume da substância cinzenta entre a doença de alzheimer e grupo de controlo sem demência e comparar as alterações da substância cinzenta entre DIR e T1.	N=25 (alzheimer) N=25 (comprometimento cognitivo leve) N=25 controlo	3T	<ul style="list-style-type: none"> ○ 3D-T1w ○ T2w ○ FLAIR ○ 3D-DIR 	Técnica DIR é sensível em detetar perda de volume de substância cinzenta em doentes com alzheimer, comparativamente a casos de comprometimento cognitivo leve e grupo de controlo. Área com perda de volume de substância cinzenta são idênticas em DIR e em T1w, mas estendem-se a uma maior área cerebral em DIR. DIR pode ser útil na avaliação de perda de volume cerebral em doenças neurodegenerativas.
9	Alice Favaretto, Davide Poggiali, Andrea Lazzarotto,	Analisar as lesões corticais em casos EM em estádios da	N=40 (EM)	3T	<ul style="list-style-type: none"> ○ T1 ○ T2 	As técnicas DIR e PSIR permitem identificar lesões corticais de EM. As duas

ANEXO 1 – RESUMO DOS ARTIGOS SELECIONADOS

	Giuseppe Rolma, Francesco Causim, Paolo Gallo (2015)	doença diferentes e discernir mais corretamente os artefactos, através da técnica DIR e PSIR.			<ul style="list-style-type: none"> ○ FLAIR ○ DIR ○ PSIR 	técnicas juntas permitem identificar melhor os tipos de lesões e os artefactos na imagem.
10	Varun Serhi, Nils Muhlert, Maria Ron, Xavier Golay, Claudia A. Wheeler-Kingshott, David H. Miller, Declan T. Chard, Tarek A. Yoursy (2013)	Investigar se a utilização da técnica de alta resolução PSIR altera a classificação das lesões corticais na substância cinzenta comparando com DIR.	N=60 (EM)	3T	<ul style="list-style-type: none"> ○ FLAIR ○ DIR ○ PSIR 	Um número significativo de lesões corticais na substância cinzenta, identificadas em DIR, foram reclassificadas como lesões na substância branca após aplicação de PSIR. PSIR pode aumentar a precisão.
11	Robert J. Harris, Timothy F. Cloughesy, Whitney B. Pope, Sergio Godinez, Yutaka Natsuaki, Phioanh L. Nghiemphu, Heiko Meyer, Dominik Paul, Yalda Behbahanian, Albert Lai, Benjamin M. Ellingson (2013)	Verificar a utilidade da técnica DIR pré e pós contraste e se permite uma melhor diferenciação entre o tumor e o tecido saudável.	N=22 (glioblastoma)	3T	<ul style="list-style-type: none"> ○ T1w_TSE ○ T1w pós contraste ○ <i>Dynamic Susceptibility Contrast</i> (DSC) ○ T2w_TSE ○ FLAIR ○ DIR pré e pós contraste 	Sugere que a técnica DIR pré e pós contraste pode fornecer mais informações que T2 FLAIR. FLAIR tende a superestimar o volume da lesão e apresenta menor razão contraste-ruído do que DIR. A intensidade do sinal de DIR pós contraste correlaciona-se positivamente ao sinal em FLAIR e negativamente ao sinal em T1w pós contraste e ao volume sanguíneo cerebral.
12	A. Scott Nielsen, R. Phipplip Kinkel, Emanuele Tinelli, Thomas Benner <i>et al.</i> (2012)	Avaliar a concordância dos examinadores na deteção de lesões corticais com 7T FLASH-T2* e 3T DIR.	N=26 (EM)	3T 7T	<ul style="list-style-type: none"> ○ 7T T2* FLASH ○ 3T DIR 	7T T2* FLASH deteta mais lesões corticais que a técnica 3T DIR.
13	G. Vural, H. D. Keklikoglu, S. Temel, O. Deniz, K. Ercan (2013)	Detetar lesões de EM com a técnica DIR, FLAIR e T2, determinando as suas sensibilidades e correlacionar as lesões com a EDSS.	N=34 (EM)	1,5T	<ul style="list-style-type: none"> ○ T2 ○ FLAIR ○ DIR 	Técnica DIR apresenta uma maior sensibilidade na deteção de lesões corticais e da substância branca-cinzenta, comparativamente a T2 e FLAIR. As lesões identificadas em DIR são mais facilmente visualizadas.

ANEXO 1 – RESUMO DOS ARTIGOS SELECIONADOS

14	Varun Sethi, Tarek A Yousry, Nils Muhlert, Maria Ron, Xacier Golay, Claudia Wheeler-Kingshott, David H Miller, Declan T Chard (2012)	Comparar a técnica DIR com a PSIR no estudo de lesões corticais EM.	N=60 (EM) N=30 controlo	3T	<ul style="list-style-type: none"> ○ T2 ○ FLAIR ○ DIR ○ PSIR 	PSIR permite aquisições com melhor resolução e mais rápidas que DIR. Identificou-se mais lesões corticais de EM na substância cinzenta com PSIR, comparando com DIR.
15	Emma C. Tallantyre, Paul S-Morgan, Jennifer E. Dixon, Ali A-Radaideh, Matthew J. Brookes, Peter G. Morris, Nikos Evangelou (2010)	Comparar a visibilidade das lesões corticais em EM com as técnicas FLAIR, DIR e sua concordância entre RM 3T e 7T.	N=11 (EM) N=8 controlo	3T 7T	<ul style="list-style-type: none"> ○ 3T FLAIR ○ 3T DIR ○ 7T MPRAGE 	As técnicas DIR, FLAIR e MPRAGE permitem fornecer informações sobre lesões corticais. Com RM 7T algumas hiperintensidades em 3T DIR ou FLAIR são consideradas artefactos.
16	M. P. Wattjes, G. G. Lutterbey, J. Gieseke, F. Träber, L. Klotz, S. Schmidt, H. H. Schild (2007)	Determinar a sensibilidade na deteção de lesões de EM usando as técnicas DIR, FLAIR, T2 numa RM 3T.	N=26 (EM) N=6 controlo	3T	<ul style="list-style-type: none"> ○ T2 ○ FLAIR ○ DIR 	3T RM DIR permite uma melhor sensibilidade na deteção de lesões de EM, comparativamente T2 e FLAIR. Esta alta sensibilidade é especialmente óbvia na região infra tentorial.
17	Qiong Li, Quan Zhang, Haoran Sun, Yunting Zhang, Renju Bai (2011)	Avaliar a utilidade da técnica DIR numa RM 3T num estudo pré-operatório de esclerose hipocampal em doentes com epilepsia no lobo temporal.	N=12 (esclerose hipocampal) N=12 controlo	3T	<ul style="list-style-type: none"> ○ T1w ○ T2_TSE ○ FLAIR ○ DIR 	DIR demonstra alto sinal de intensidade em casos de esclerose hipocampal. DIR apresenta maior razão sinal-ruído e melhor contraste, comparativamente às técnicas convencionais e pode ser útil no diagnóstico de esclerose hipocampal.
18	Jeroen J. G. Geurts, Petra J. W. Pouwels, Bernard M. J. Ultdehaag, Chris H. Polman, Frederik Barkhof, Jonas A. Castelijns (2005)	Comparar a representação das lesões intracorticais usando 3D DIR, FLAIR, T2 SE em doentes com EM.	N=10 (EM) N=11 controlo	1,5T	<ul style="list-style-type: none"> ○ T2_SE ○ 3D-FLAIR ○ 3D-DIR 	Técnica DIR permite melhorar a deteção de lesões intracorticais em casos EM e melhorar a distinguir as lesões justacorticais das lesões substância branca-cinzenta.
19	Birgit Simon, Stephan Schmidt, Carsten Lukas, Jürgen Gieseke, Frank Träber, Dirk L. Knol <i>et al.</i> (2010)	Investigar o impacto de um campo 3T na deteção de lesões corticais em EM, utilizando a técnica DIR.	N=34 (EM) N=9 controlo	1,5T 3T	<ul style="list-style-type: none"> ○ T2_TSE ○ FLAIR ○ DIR 	A combinação da técnica DIR com RM 3T permite um aumento significativo da sensibilidade na deteção de lesões corticais em EM.

ANEXO 1 – RESUMO DOS ARTIGOS SELECIONADOS

20	Bastiaan Moraal, Stefan D. Roosendaal, Petra J. W. Pouwels, Hugo Vrenken, Ronald A. Van Schihndel, Dominik S. Meier, Charles R. G. Guttmann, Jeroen J. G. Geurts, Frederik Barkhof (2008)	Descrever o sinal e contraste de single-slab 3D (DIR;FLAIR;T2;T1 MPRAGE) e avaliar a sua performance na deteção de lesões EM comparadas com 2D-T2_SE.	N=16 (EM) N=9 controlo	1,5T	<ul style="list-style-type: none"> ○ 2D-T2_SE ○ 3D-T2 ○ 3D-FLAIR ○ 3D-DIR ○ 3D-MPRAGE 	Verificou-se um aumento de lesões detetadas com as sequências 3D, comparativamente 2D-T2. 3D-DIR demonstrou maior número de lesões intracorticais e substância branca-cinzenta detetadas. 3D-FLAIR demonstrou maior número de lesões na substância branca. 3D-DIR e -FLAIR demonstraram melhor visualização da fossa posterior craniana.
21	I.D. Kilsdonk, W.L. de Graaf, A. Lopez Soriano, J.J. Zwanenburg, F. Visser, J.P.A. Kuijer, J.J.G. Geurts <i>et al.</i> (2013)	Investigar que técnicas são recomendadas para uma RM 7T, para deteção de lesões da substância cinzenta e branca.	N=37 (EM) N=7 controlo	7T	<ul style="list-style-type: none"> ○ 2D-T2 ○ 3D-T1 ○ 3D-FLAIR ○ 3D-DIR 	Para uma RM 7T a melhor maneira de detetar lesões na substância cinzenta é com a técnica 3D-FLAIR, comparativamente a 3D-DIR, 2D-T2 e 2D-T1.
22	F. Nelson, A. H. Poonawalla, P. Hou, F. Huang, J.S. Wolinsky, P.A. Narayana (2007)	Demonstrar que as lesões intracorticais podem ser detetadas com maior confiança com a combinação de DIR com a PSIR.	N=16 (EM)	3T	<ul style="list-style-type: none"> ○ FLAIR ○ DIR ○ PSIR 	A combinação da técnica DIR com a PSIR permite um deteção mais confiável das lesões corticais de EM, comparativamente ao uso de somente DIR. PSIR permite melhor delineamento dos limites da lesão o que resulta numa classificação da lesão mais fiável.
23	Emiko Morimoto, Mitsunori Kanagaki, Tomohisa Okada, Akira Yamamoto, NobuyukiMori, Riki Matsumoto, Akio Ikeda, Nobuhiro Mikuni <i>et al.</i> (2013)	Investigar a capacidade de diagnóstico de <i>Anterior temporal lobe white matter abnormal signal</i> (ATLAS) para determinar lateralidade de focos convulsivos no lobo temporal, comparando diferentes técnicas (DIR, FLAIR, T2w).	N=21 (Epilepsia) N=21 controlo	3T	<ul style="list-style-type: none"> ○ 2D-T2w ○ 3D-T2w ○ 2D-FLAIR ○ 3D-FLAIR ○ 3D-DIR 	DIR é a técnica mais sensível para detetar ATLAS comparativamente a 2D e 3D T2 e FLAIR.

ANEXO 1 – RESUMO DOS ARTIGOS SELECIONADOS

24	Lilu C. Wong-Kisiel, Jeffrey W. Britton, Robert J. Witte, Kristen M. Kelly-Williams, Amy L. Kotsenas, Karl N. Krecke, Robert E. Watson Jr., Alice Patton, Dannis P. Hanson <i>et al.</i> (2016)	Determinar o valor diagnóstico de DIR e comparar a sensibilidade e especificidade com MPAGE na deteção de displasia cortical focal em casos de epilepsia focal farmacorresistente.	N=16 (displasia cortical focal) N=13 (heterotopia nodular ventricular) N=20 controlo	3T	<ul style="list-style-type: none"> ○ 2D-T2_FSE ○ 2D-FLAIR ○ Difusão ○ 3D-MPAGE ○ 3D-DIR 	Técnica de alta resolução 3D-DIR permite reformatar em múltiplos planos o que aumenta a sensibilidade de detetar displasia cortical focal. Com aplicação de imagem paralela a técnica DIR demora 7-9 minutos.
25	Francois Cotton, Loic Rambaud, Marc Hermier (2006)	Avaliar o papel da técnica DIR em doentes com esclerose tuberosa	N=4 (Esclerose tuberosa)		<ul style="list-style-type: none"> ○ T2 ○ FLAIR ○ DIR 	Técnica DIR considerada útil na identificação de tubérculos corticais e pode ser útil no estudo de esclerose tuberosa.
26	Domenico S. Zimatore, Mirko Trentadue, Marco Castellaro, Monica Ferlisi, Enrico Piovan, Massimiliano Calabrese (2017)	Estudar um caso diagnosticado como EM, com convulsões.	N=1 (EM com convulsões)	3T	<ul style="list-style-type: none"> ○ T1w ○ T2w ○ FLAIR ○ 3D-DIR 	Destaca a utilidade da técnica DIR, sugere que DIR aumenta a sensibilidade na deteção de lesões corticais inflamatórias e displásicas, assim como recomenda o uso de DIR em estudos de suspeitas de lesões não detetadas com o protocolo padrão de e epilepsia em RM.

ANEXO 2 – ANÁLISE QUALITATIVA DO RISCO DE VIÉS

ANÁLISE QUALITATIVA DO RISCO DE VIÉS – COCHRANE RISK OF BIAS TOOL					
RISCO DE VIÉS					
ARTIGO	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5
Zahra Abidi <i>et al.</i> ⁽²⁸⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo
Weaam Hamed <i>et al.</i> ⁽⁴²⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Thomas Wychowski <i>et al.</i> ⁽⁵⁸⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Asaff Harel <i>et al.</i> ⁽⁵³⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Jérôme Hodel <i>et al.</i> ⁽⁴⁹⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Jitender Saini <i>et al.</i> ⁽³¹⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Francesca Granata <i>et al.</i> ⁽⁵⁹⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo
Geon-Ho Jahng <i>et al.</i> ⁽⁶⁴⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo
Alice Favaretto <i>et al.</i> ⁽⁵⁴⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Varun Serhi <i>et al.</i> ⁽⁵⁵⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo
Robert J. Harris <i>et al.</i> ⁽²⁰⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Incerto
A. Scott Nielsen <i>et al.</i> ⁽⁵⁰⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
G. Vural <i>et al.</i> ⁽⁴⁶⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Varun Sethi <i>et al.</i> ⁽⁵⁶⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Emma C. Tallantyre <i>et al.</i> ⁽⁵¹⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
M. P. Wattjes <i>et al.</i> ⁽⁴⁸⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Qiong Li <i>et al.</i> ⁽⁴³⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Jeroen J. G. Geurts <i>et al.</i> ⁽⁴⁴⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Birgit Simon <i>et al.</i> ⁽⁴⁵⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo
Bastiaan Moraal <i>et al.</i> ⁽⁴⁷⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
I.D. Kilsdonk <i>et al.</i> ⁽⁵²⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
F. Nelson <i>et al.</i> ⁽⁵⁷⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo
Emiko Morimoto <i>et al.</i> ⁽⁶⁰⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Lilu C. Wong-Kisiel <i>et al.</i> ⁽⁶¹⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Francois Cotton <i>et al.</i> ⁽⁶³⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo
Domenico S. Zimatore <i>et al.</i> ⁽⁶²⁾	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo

Legenda: Domínio 1- risco de viés decorrente do processo de randomização; Domínio 2 - risco de viés provenientes dos desvios das intervenções pretendidas; Domínio 3 - dados de resultados ausentes; Domínio 4 - risco de viés na obtenção dos resultados e Domínio 5 - risco de viés na seleção dos resultados relatados.