

**ESCOLA DE MEDICINA
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE 3 TESLA NA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
INFLAMATÓRIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN**

MARCELO ALMEIDA PACHECO

Porto Alegre
2016

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
ESCOLA DE MEDICINA
MESTRADO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE**

MARCELO ALMEIDA PACHECO

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE 3 TESLA NA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
INFLAMATÓRIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Medicina da PUC do RS para
obtenção do título de Mestre em Medicina.

Professor Orientador: Matteo Baldisserotto

Professora co-Orientadora: Rita Mattiello

Porto Alegre
2016

Ficha Catalográfica

P116r Pacheco, Marcelo Almeida

Ressonância magnética de 3 tesla na avaliação da atividade inflamatória em pacientes com doença de crohn / Marcelo Almeida Pacheco . – 2016.

102.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Matteo Baldisserotto.

Co-orientadora: Profa. Dra. Rita Mattiello.

1. Doença de Crohn. 2. Ressonância Magnética. 3. Enterografia. 4. 3 Tesla. I. Baldisserotto, Matteo. II. Mattiello, Rita. III. Título.

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

Bibliotecária responsável: Salete Maria Sartori CRB-10/1363

Dedicatória

A minha querida mãe e ao meu saudoso pai.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelas conquistas e por ter o necessário.

Agradeço, com carinho, a todas as pessoas que tornaram este trabalho possível.

À minha família, em especial aos meus pais, os quais foram alicerces na minha formação e também pela confiança e apoio em mais uma etapa.

Ao meu orientador, Dr. Matteo Baldisserotto, por todo o ensinamento que me foi passado durante a elaboração da tese, por inspirar continuamente a busca pelo conhecimento e pelas oportunidades que me conferiu.

De forma muito especial, a minha co-orientadora, Dra Rita Mattiello, que forneceu importantes informações e me deu grande incentivo para a confecção deste trabalho.

Com muita gratidão, à Dra. Marta Brenner Machado, por toda disponibilidade, ensinamentos e pela motivação que despertou em mim, durante o desenvolvimento do projeto.

À acadêmica Laura Pletsch Borba e à Sra Doli pela colaboração na coleta dos dados.

À Sra. Carla Carmo de Melo Rothmann pela assistência prestada ao longo das diferentes etapas da pesquisa.

À Srta Ceres Andréia Vieira de Oliveira pelo auxílio na avaliação estatística dos dados.

Ao casal, Sr. Silvio Dalmina e Sra Eunice Dalmina e também à Sra. Zeloni Guterres Cavalheiro e Sra Ivone Werneck pela amizade e pelo acolhimento no Sul.

Ao Serviço do Instituto do Cérebro da PUCRS por propiciar um ambiente adequado à pesquisa e pelos momentos com os professores e os colegas.

RESUMO

Antecedentes: O grau de atividade inflamatória transmural é em grande parte desconhecido durante a terapia na Doença de Crohn (DC). A ressonância magnética (RM) tem alta sensibilidade e especificidade para a avaliação da atividade da doença, mas poucos estudos foram realizados com a RM de 3,0 Tesla (3T), aparelho mais disponível atualmente e que poderia melhorar a precisão na classificação e definição da atividade inflamatória da doença.

Métodos: Estudo retrospectivo de 63 pacientes consecutivos (49% mulheres, idade média 34 anos) com DC submetidos a enterorressonância de 3T (ERM 3T). Os pacientes foram alocados em dois grupos, utilizando o Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC), como o padrão de referência: doença inativa/quiescente ou doença ativa. A frequência de 10 achados na RM, indicadores de inflamação ou relacionados à DC foi avaliada por dois radiologistas cegados aos dados clínicos. As análises foram realizadas utilizando o teste t de Student pareado e teste de Wilcoxon.

Resultados: A média de idade dos pacientes nos grupos de doença ativa e quiescentes foi de $35,0 \pm 13,2$ e $34,6 \pm 10,3$ anos, respectivamente ($P = 0,900$). Os doentes com doença ativa foram mais propensos a apresentar realce parietal no intestino (71% versus 44%, $P = 0,03$, sensibilidade [S]-73%, especificidade [E]-56%, valor preditivo positivo [VPP]-71%, valor preditivo negativo [VPN]-58%), edema intramural (65% versus 28%, $P = 0,005$, S-65%, E-72%, VPP-78%, VPN-58%), proliferação adiposa (52% versus 16%, $P = 0,004$, S-52%, E-84%, VPP-83%, VPN-53%), espessamento da parede > 3 mm (76% versus 44%, $P = 0,01$, S-76%, E-56%, VPP-72%, VPN-60%), estenose intestinal (47% versus 12%, $P = 0,006$, S-47%, E-88%, VPP-85%, VPN-52%), sinal de pente (39% versus 0%, $P = 0,001$, S-39%, E-100%, VPP-100%, VPN-52%), e lesões salteadas (50 % versus 12%, $P = 0,003$, S-50%, E-88%, VPP-86%, VPN-53%).

Conclusão: A Enterografia por Ressonância Magnética de 3 Tesla tem alta sensibilidade para a avaliação intestinal mediante o espessamento parietal, edema mural e realce pós-contraste. É uma modalidade de imagem viável para a avaliação da atividade inflamatória em pacientes com Doença de Crohn.

Palavras-chave: Doença de Crohn, Ressonância Magnética, Enterografia, 3 Tesla.

ABSTRACT

Background: The degree of inflammatory activity in transmural inflammation is largely unknown during Crohn's disease (CD) therapy. Magnetic resonance imaging (MRI) has high sensitivity and specificity for the assessment of disease activity, but few studies have been performed using 3.0 Tesla (3T) MRI, which has become more widely available and could improve accuracy in grading disease activity.

Methods: Retrospective study of 63 consecutive patients (49% female, median age 34 years) with CD who underwent 3T MR enterography. Patients were allocated into one of two categories, using the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) as the reference standard: no activity/quiescent disease or active disease. The frequency of 10 conventional MRI findings of actively inflamed bowel and changes typical of CD were evaluated by two radiologists blinded to clinical data. Analyses were performed using the paired *t* test and Wilcoxon ranktest.

Results: Mean patient age in the active and quiescent disease groups was 35.0 ± 13.2 and 34.6 ± 10.3 years respectively ($P = 0.9$). Patients with active disease were more likely to have bowel wall enhancement (73% versus 44%, $P = 0.03$, sensitivity [Se]-73%, specificity [Sp]-56%, positive predictive value [PPV]-71%, negative predictive value [NPV]-58%), intramural edema (65% versus 28%, $P = 0.007$, Se-65%, Sp-72%, PPV-78%, NPV-58%), creeping fat (52% versus 16%, $P = 0.008$, Se-52%, Sp-84%, PPV-83%, NPV-53%), wall thickening > 3 mm (76% versus 44%, $P = 0.01$, Se-76%, Sp-56%, PPV-72%, NPV-60%), bowel stenosis (47% versus 12%, $P = 0.008$, Se-47%, Sp-88%, PPV-85%, NPV-52%), comb sign (39% versus 0%, $P = 0.001$, Se-39%, Sp-100%, PPV-100%, NPV-52%), and skip lesions (50% versus 12%, $P = 0.005$, Se-50%, Sp-88%, PPV-86%, NPV-53%).

Conclusion: Magnetic resonance enterography at 3Tesla has high sensitivity for assessment of bowel wall thickening, edema, and enhancement. It is a feasible imaging modality for assessment of inflammatory activity in patients with Crohn's disease.

Keywords: Crohn disease, Magnetic Resonance Imaging, Enterography, 3 Tesla.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação de Montreal (Fenótipo da Doença de Crohn).....	20
Tabela 2 - Índice de atividade da Doença de Crohn	22
Tabela 3 - Parâmetros de Avaliação Intestinal na Doença de Crohn. Definição das alterações na ERM.	43
Tabela 4 - Dados Demográficos	46
Tabela 5 - Resultados.....	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fatores relacionados ao desenvolvimento da DC	14
Figura 2 - Estratégia de tratamento: Step-up; Top-down.....	29
Figuras 3 e 4 – Fig. 3) Sequência coronal T1 pós-contraste com saturação de gordura evidencia realce mural patológico e estenose inflamatória no íleo. Fig. 4) Sequência coronal T1 pós-contraste, obtida com saturação de gordura no mesmo nível, 2 anos após a terapia, exibe redução dos sinais inflamatórios, mas persistência da estenose.....	38
Figuras 5 e 6 – Fig. 5) Sequência coronal T1 pós-contraste e com saturação de gordura, demonstra espessamento parietal e estratificação parietal pós-contraste. Fig. 6) Peça cirúrgica do segmento intestinal ressecado.....	38
Figuras 7 e 8 – Fig. 7) - Sequência coronal T2 sem saturação de gordura demonstra espessamento parietal (setas) e proliferação adiposa adjacente ao segmento intestinal inflamado (* na figura 7) Fig. 8) Sequência coronal T2 com saturação de gordura mostra edema parietal no segmento ileal inflamado (setas).	39
Figura 9 - Sequência coronal T1 pós-contraste (sequência F) demonstrando linfonomegalia – variável 4 (setas)	39
Figura 10 - Coronal T1 pós-contraste demonstra realce anômalo e espessamento mural nos cólons transversos e descendentes (setas contínuas). Realce normal no cólon ascendente (setas tracejadas).	40

LISTA DE ABREVIATURAS

1.5T	1.5 Tesla
3T	3 Tesla
5-ASA	Ácido 5-aminossalicílico
6-MP	6-mercaptopurina
AZA	Azatioprina
DC	Doença de Crohn
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
ERM 3T	Enterorressonância de 3 Tesla
ERM	Enterorressonância
ETC	Enterotomografia
FOV	Field of View
GALT	Gut Associated Lymphoid Tissue
IADC	Índice de Atividade da Doença de Crohn
ID	Intestino Delgado
IFN-α	Interferon <i>alpha</i>
IG	Intestino Grosso
IL-12	Interleucina 12
IL-17	Interleucina 17
NOD	Nucleotide-binding Oligomerization Domain
RM	Ressonância Magnética
SSFSE	Single Shot Fast Spin Echo
TC	Tomografia Computadorizada
TLR	Toll-like Receptor
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral <i>alpha</i>
VO	Via Oral

SUMÁRIO

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	12
1.1 DOENÇA DE CROHN.....	12
1.1.1 Introdução.....	12
1.1.2 Epidemiologia	13
1.1.3 Etiopatogenia	14
1.1.4 Quadro Clínico.....	17
1.1.5 Abordagem diagnóstica	18
1.1.6 Estadiamento da Doença de Crohn	19
1.1.7 Avaliação da Atividade Inflamatória da Doença de Crohn	21
1.1.7.1 Índice de Atividade da Doença de Crohn	21
1.1.7.2 Biomarcadores.....	23
1.1.7.3 Endoscopia	24
1.1.7.4 Ultrassonografia.....	25
1.1.7.5 Enterotomografia e Enterorressonância magnética.....	25
1.1.8 Tratamento	27
1.2 A ENTERORRESSONÂNCIA DE 3 TESLA.....	30
1.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA DOENÇA DE CROHN	32
2 JUSTIFICATIVA.....	33
3 OBJETIVOS.....	34
3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO.....	34
3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO	34
4 MATERIAIS E MÉTODOS	35
4.1 DELINEAMENTO.....	35
4.2 SELEÇÃO DE PACIENTES.....	35
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	35
4.4 PADRÃO DE REFERÊNCIA.....	36
4.5 VARIÁVEIS DE IMAGEM DA ERM ENCONTRADAS NA DOENÇA DE CROHN.....	37
4.6 DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS	40
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	44
5 ÉTICA.....	45

6 RESULTADOS	46
7 DISCUSSÃO	48
8 CONCLUSÃO	51
9 PERSPECTIVAS	52
10 REFERÊNCIAS	53
ANEXOS	59
ANEXO A - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA PUC DO RS (CEP-PUC DO RS).	59
ANEXO B - ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO NA INFLAMMATORY BOWEL DISEASE.....	61
ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO NA EUROPEAN RADIOLOGY.....	81

1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1 DOENÇA DE CROHN

1.1.1 Introdução

A Doença de Crohn (DC) é um processo inflamatório crônico sistêmico de etiologia ainda desconhecida, não curável por tratamento clínico ou cirúrgico e que acomete principalmente o trato gastrointestinal de forma uni ou multifocal. Conjuntamente com a Retocolite Ulcerativa, essas afecções formam o grupo classificado como Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) (BAUMGART, SANDBORN, 2012).

Em 1612, o patologista W. H. Fabry da Alemanha encontrara, na autópsia de um adolescente, falecido após uma breve doença com febre e dor abdominal, um íleo terminal espessado e obstruído (COHEN, 2003). Em 1769, o italiano G. B. Morgagni descreveu os achados de ulceração e perfuração de um íleo terminal espessado e inflamado, associado a linfonodomegalia mesentérica, em um jovem de 20 anos, o qual apresentara sintomas de diarreia e febre (COHEN, 2003; KIRSNER, 1995). Os achados anatômicos foram consistentes, em ambos os casos, com descrições posteriores de DC. Em 1932, Burrill Bernard Crohn, Leon Ginzburg e Gordon Oppenheimer descreveram a Ileíte terminal. Nesta publicação, os detalhes clínicos e patológicos da doença inflamatória intestinal foram ressaltados, salientando que os primeiros sintomas surgiam, principalmente, na população adulta jovem e se manifestavam por uma inflamação crônica ou subaguda da mucosa intestinal, com a presença de ulcerações, fístulas e estenoses no intestino (COHEN, 2003).

Os pacientes com DC apresentam inflamação intestinal transmural, estendendo-se por todas as camadas da parede intestinal, afetando qualquer segmento do tubo digestivo, a partir da boca até o ânus, de forma segmentar e assimétrica (lesões salteadas). O curso da doença é naturalmente progressivo,

apresentando períodos intercalados de exacerbação inflamatória com intervalos de remissão. O comportamento destrutivo da DC é observado durante o tempo de acompanhamento do paciente, a medida que surgem complicações intestinais e extraintestinais acarretadas pelos períodos de atividade inflamatória pregressa e sua seqüela.

1.1.2 Epidemiologia

Os pacientes com DC frequentemente apresentam os primeiros sintomas quando jovens, entretanto, são descritos dois picos de incidência: o primeiro durante a segunda e terceira décadas e, o segundo, na faixa etária entre a sexta e sétima décadas (LOFTUS et al., 2002; SINHA, 2011). A prevalência e a incidência variam de acordo com a área geográfica. A incidência é inferior a 1:100.000 indivíduos na América do Sul, 1-3:100.000 na Europa e África do Sul, 7:100.000 nos Estados Unidos e 14-17:100.000 na Nova Zelândia e Austrália. A distribuição da DC acomete ambos os sexos, sendo a relação mulher/homem equivalentes (BERNSTEIN et al., 2010). Dentre os grupos étnicos, a maior prevalência da doença é relatada em judeus, sendo a ascendência judaica um fator de risco independente para a DC. Todavia, a incidência da doença está aumentando em todos os grupos étnicos, com destaque para asiáticos e hispânicos, os quais eram menos afetados (BAUMGART, SANDBORN, 2012). Uma hipótese para as diferenças geográficas na incidência da DC sugere que indivíduos menos expostos a infecções durante a infância ou que viveram sob condições sanitárias mais favorecidas apresentam redução da microbiota inócua ou de microorganismos que promoveriam o desenvolvimento imune de células T reguladoras, ou seja, o menor contato com organismos nocivos contribuiria para um sistema imune menos tolerante na adolescência e na idade adulta (BERNSTEIN et al., 2010).

1.1.3 Etiopatogenia

A etiologia da DC é desconhecida, entretanto, são apresentadas teorias envolvendo genética, colonização e infecções bacterianas, fatores imunológicos, dietas nutricionais, alergia gastrointestinal e fatores ambientais (Figura 1).

A agregação familiar é conhecida há mais de 70 anos e grandes estudos de concordância em gêmeos no norte da Europa foram os primeiros indicadores de alterações relacionadas à genética na DC. Um estudo alemão de âmbito nacional demonstrou que 35% dos pares monozigóticos, mas apenas 3% de pares dizigóticos, eram concordantes para a doença (SPEHLMANN et al., 2008). A ocorrência da DC em membros de uma mesma família sugere uma predisposição genética, principalmente entre pessoas com parentesco de primeiro grau (BAUMGART, SANDBORN, 2012).

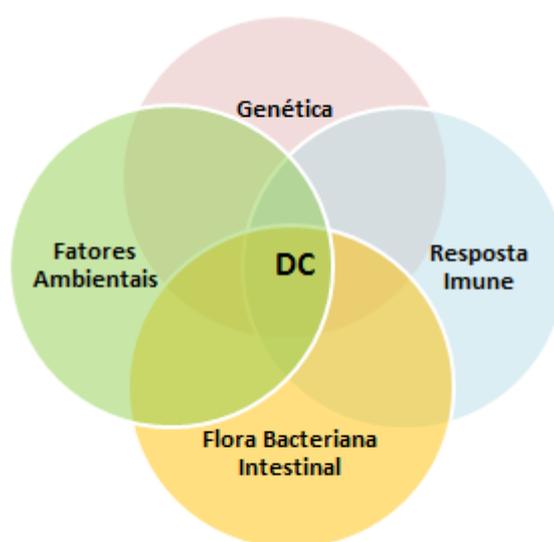


Figura 1 - Fatores relacionados ao desenvolvimento da DC

Estudos do genoma e metanálises demonstraram e confirmaram a suscetibilidade do locus 71, localizado no cromossomo 17, para o

desencadeamento da DC. A identificação do locus suscetível contribuiu para uma melhor compreensão de causas relacionadas a esta doença, fornecendo dados importantes sobre vias do sistema imune intestinal. Em 2011, Vavricka SR *et al* também atribuiu modificações genéticas em locus compartilhados como o fator responsável pelas manifestações extraintestinais, como espondilite anquilosante, osteoporose não induzida por drogas, esclerose múltipla, diabetes tipo 1, tireoidopatias autoimunes e doença celíaca (BAUMGART, SANDBORN, 2012; VAVRICKA *et al.*, 2011).

Outro fator etiológico muito estudado na etiopatogenia da DC é a interação deficiente entre a microbiota comensal intestinal e o sistema imunológico do hospedeiro humano. A flora bacteriana intestinal é extremamente ampla, coexistindo cerca de 400-500 espécies em um volume estimado entre 10^{10} e 10^{12} bactérias por grama de conteúdo fecal. A colonização bacteriana intestinal apresenta, normalmente, variações temporais, individuais, dietéticas e fatores droga-induzidos. No entanto, a variação da microbiota bacteriana saudável apresenta disposição heterogênea e descontínua de espécies no trato intestinal. Estudos comparativos mostraram agrupamentos e redução da diversidade bacteriana, especialmente dentro do filo *Firmicutes* e *Bacteroides* em pacientes com DC (FRANK *et al.*, 2007; MOUSSATA *et al.*, 2011; WILLING *et al.*, 2010). Uma redução do filo *Faecalibacterium prausnitzii* em pacientes com DC foi associada a um risco aumentado de recorrência pós-operatória de inflamação no íleo em indivíduos com DC e a restituição experimental teve efeitos anti-inflamatórios (SOKOL *et al.*, 2008).

As alças intestinais possuem as células epiteliais da mucosa como primeira linha de defesa, as quais são revestidas por uma camada muco. Esta barreira imunológica separa todo o grande volume de bactérias intraluminais mencionadas acima de uma grande concentração de tecido linfático denominada GALT (gut associated lymphoid tissue), reconhecido como um grande aparato imunológico do nosso corpo, o qual inclui as placas de Peyer, folículos linfóides isolados e linfonodos mesentéricos. A propriedade do sistema imunológico de criar mecanismos de tolerância à presença dessa flora bacteriana representa um importante elemento de equilíbrio da fisiologia intestinal.

Evidências apontam que a ocorrência de inflamação crônica intestinal representa a perda do equilíbrio citado acima. A diminuição da expressão do gene MUC1 no íleo terminal de pacientes com DC sugere que o revestimento de mucina se torna insuficiente (BUISINE et al., 1999), hipótese esta sustentada por outro estudo genômico (FRANKE et al., 2010). Tal modificação resultaria em um aumento da permeabilidade e o acesso de antígenos para a lâmina própria densamente preenchida por células do sistema imunológico, ativando células do sistema imunológico, com elevação local dos níveis de, por exemplo, TNF- α , IFN- α , IL-12 e IL-17.

O equilíbrio entre bactérias e sistema imunológico intestinal baseia-se na capacidade de macrófagos e células dendríticas, existentes na mucosa intestinal, de detectar moléculas associadas a microorganismos. Para que esse reconhecimento ocorra, as células de defesa possuem em sua superfície um grande número de receptores, os TLR (toll-like receptor) e NOD (Nucleotide-binding oligomerization domain).

Foi descrita uma associação entre mutações no gene CARD15, o qual codifica a proteína NOD-2, com a ocorrência de DII, mais especificamente a DC. Estima-se que 20-30% dos portadores de Doença de Crohn apresentem alguma mutação no gene NOD-2/CARD15 (BAUMGART, SANDBORN, 2012; BUHNER et al., 2006).

Além dos aspectos previamente mencionados, outros elementos são associados à DC. Fatores comportamentais e interligados ao estilo de vida estão possivelmente relacionados ao desenvolvimento desta moléstia. Mulheres com menor tempo de aleitamento materno, família com um número menor de indivíduos e sob condições de vida com menor aglomeração de pessoas, melhora das condições de higiene e saneamento, adoção de um estilo de vida sedentário, consumo de uma dieta ocidental com maior ingestão de alimentos ricos em açúcar e gorduras poli-insaturadas, qualidade da água potável disponível no domicílio e tabagismo são fatores implicados na DC (AAMODT et al., 2008) O hábito tabágico é o comportamento mais estudado na DC e o início precoce do tabagismo aumenta significativamente o risco de desenvolver a doença (TUVLIN et al., 2007).

Conforme exposto, a importância do meio ambiente é associada ao aumento das taxas de incidência da DC em grupos étnicos anteriormente menos afetados, como os asiáticos e hispânicos e emigrantes de regiões de baixa incidência que se deslocam para áreas com uma incidência elevada da DC. (HOU, 2009).

1.1.4 Quadro Clínico

O paciente com a doença apresenta, frequentemente, os sintomas de diarreia com a presença de muco ou sangue e dor abdominal, além de sintomas sistêmicos como febre e hiporexia. O acometimento extenso e crônico do intestino delgado pode cursar com doença disabsortiva grave, seguida por desnutrição e debilidade crônica (BAUMGART, SANDBORN, 2012; BERNSTEIN et al., 2010, DE COLOPROCTOLOGIA, et al., 2011)

Sintomas obstrutivos do trato digestivo normalmente resultam de estenoses originadas pelo envolvimento transmural grave e recorrente da parede intestinal. Caso haja estenose intestinal, podem predominar os sintomas de obstrução parcial, como distensão abdominal, cólicas, massa abdominal, refletindo uma alça intestinal de diâmetro aumentado ou um abscesso intra-abdominal. A suspeição de oclusão intestinal deve ser aventada na presença de sintomas obstrutivos associados a vômitos incoercíveis, distensão abdominal e cessação da eliminação de fezes e gases (COHEN, 2003).

A presença de fístulas transmurais são típicas da DC, resultantes do acometimento inflamatório transmural. As formas fistulosas da doença mais encontradas são as fístulas enteroentéricas, enterovesicais, enteromesentéricas, enterocutâneas, retovaginais e fístulas perianais (AMITAI et al., 2013).

1.1.5 Abordagem diagnóstica

O diagnóstico da DC integra achados da anamnese, exame físico e dados objetivos de exames de imagem*, laboratoriais e histopatológico. O diagnóstico será estabelecido na presença de um quadro clínico sugestivo, com histopatologia sugestiva e exclusão de outras etiologias que possuem sinais e/ou sintomas semelhantes. Importantes diagnósticos diferenciais de afecções não infecciosas devem ser excluídos, por exemplo, síndrome do intestino irritável, enterite actínica, colite isquêmica e Doença de Behçet. Doenças infecciosas, como *Yersinia*, *Clostridium difficile*, amebíase, esquistossomose crônica e enterovirose, que mimetizam a DC também devem diagnósticos a serem afastados. As doenças endêmicas precisam ser consideradas, com particular atenção a tuberculose (BAUMGART, SANDBORN, 2012; BERNSTEIN et al., 2010; VAN ASSCHE et al., 2010). Nas áreas com alta prevalência de tuberculose, a cultura negativa para TB está indicada (BERNSTEIN et al., 2010).

Em casos suspeitos para DC, ileocolonoscopia com biópsias do íleo terminal e de cada segmento colônico é indicada para a investigação de possíveis alterações teciduais. O critério histopatológico requerido é a inflamação crônica focal descontínua somada a irregularidades focais na cripta (distorção descontínua desta estrutura) e a presença de granulomas não relacionados à lesão na cripta. Essas características microscópicas são geralmente aceitas e requeridas para o diagnóstico de DC. No entanto, independentemente dos resultados da ileocolonoscopia, uma investigação mais detalhada é recomendada para examinar a localização e a extensão das lesões relacionadas à DC no trato gastrointestinal superior ou intestino delgado (VAN ASSCHE et al., 2010).¹

Em 2006, a European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) publicou orientações (ECCO Guidelines) que abrangem o diagnóstico e tratamento atual da Doença de Crohn. Desde então, mais diretrizes internacionais foram desenvolvidas

¹ A enterorressonância magnética (ERM), apesar de representar um método propedêutico contributivo no diagnóstico da DC, será discutida detalhadamente adiante (item 1.2), em razão de representar um dos tópicos principais de estudo do trabalho.

e tornaram-se referência padrão no manejo das Doenças Inflamatórias Intestinais (AMITAI et al., 2013; LANG et al., 2015; PANES et al., 2013; PAREDES et al., 2013; VAN ASSCHE et al., 2010).

1.1.6 Estadiamento da Doença de Crohn

Uma vez que o diagnóstico da DC é definido, os pacientes devem ser fenotipados de acordo com a classificação de Montreal (tabela 1) e selecionados para a avaliação de manifestações extraintestinais de doença autoimune associada (MAGLINTE, HERLINGER et al., 1989).

A importância e a aplicabilidade da classificação de Montreal são identificadas no manejo clínico dos pacientes com DC (LANG et al., 2015). O fenótipo estenosante (Montreal B2) tem sido associado a baixas taxas de resposta às terapias medicamentosas e maiores índices de intervenção cirúrgica. (BENITEZ et al., 2013). A presença de doença perianal (Montreal B4) é um indicador de comportamento mais agressivo e de doença mais incapacitante (KAMM et al., 2011).

Uma avaliação do fenótipo da doença combinada com características endoscópicas e do grau de atividade inflamatória ajuda a estratificar pacientes e permite que os médicos adotem o melhor regime terapêutico possível, uma vez que esses fatores são importantes preditores do curso da doença e do surgimento de complicações (BAUMGART, SANDBORN, 2012; DE CRUZ et al., 2012).

Tabela 1 - Classificação de Montreal (Fenótipo da Doença de Crohn)

CLASSIFICAÇÃO DE MONTREAL						
Classificação pela idade		Categoria L		Categoria B		manifestações extraintestinais maiores
< 16 anos	A1	Íleo terminal	L1	Ausência de estenose	B1	- EM
17 a 40 anos	A2	Cólon	L2	Estenosante	B2	- Úlceras aftosas
> 40 anos	A3	Ileocolônico	L3	Fístula Interna	B3	- Tireoidite autoimune
		TGI alto	L4	Fístula perianal	B4	- Asma
		TGI alto e doença distal (ID e IG)	L5			- Vasculite
						- Psoríase
						- Doença Celíaca
						- Diabetes tipo I
						- Espondilite
						- Irite, uveíte, CEP, HAI, TI, PAI

1. TGI Trato Gastrointestinal 2. EM Esclerose Múltipla 3. CEP Colangite Esclerosante Primária 4. HAI Hepatite Autoimune 5. TI Trombocitopenia Imune 6. PAI Pancreatite Autoimune.

Lang *et al* compararam a classificação de Montreal antes e após exame de Enterorressonância Magnética (ERM). Um resultado importante deste estudo foi a mudança significativa para apresentações mais graves da doença. Houve um aumento da extensão da inflamação detectada no trato digestivo (categoria L, $P < 0,05$ e IC 95%). De modo similar, foi observado um acréscimo na detecção das estenoses e das apresentações clínicas com padrões penetrantes (categoria B mais elevada, $P < 0,05$, IC 95%). No mesmo estudo, concluiu-se que a ERM provê informações diagnósticas adicionais relevantes, relacionadas a processos inflamatórios, isto é, nova inflamação e suas complicações: 22,5% dos pacientes apresentaram o diagnóstico de nova estenose; 14,1% de nova fístula; 3,5% apresentaram o diagnóstico inicial de neoplasia e 5,2% foram identificados com nova inflamação. Segundo os autores, sem a realização da ERM, a atividade da DC e a extensão de acometimento do ID teriam sido subestimadas. A mudança observada na Classificação de Montreal salienta a importância particular da ERM em termos de estratificação de risco nos pacientes com DC (LANG *et al.*, 2015).

A maioria dos pacientes com DC tem grandes possibilidades de, eventualmente, apresentar uma complicação estenosante ou penetrante. A localização inicial é o fator principal na determinação do tipo de complicação. Pacientes com DC ileal, majoritariamente, apresentam doença estenosante, enquanto o maior comprometimento colônico demonstrou maior propensão para desenvolver complicações penetrantes (fístula) (KAMM et al., 2011).

1.1.7 Avaliação da Atividade Inflamatória da Doença de Crohn

O principal desafio no manejo clínico dos pacientes com DC consiste em definir os meios para atingir altos índices de remissão clínica associado à cicatrização da mucosa intestinal inflamada.

A estimativa da atividade inflamatória da DC pode ser de difícil realização em decorrência de diferentes padrões de localização da doença, bem como pela presença de complicações (DE COLOPROCTOLOGIA et al., 2011; PANES et al., 2013). O dano tecidual cumulativo pode gerar doença sintomática em pacientes sem atividade inflamatória em curso. Isso decorre de complicações fibrocicatriciais, aderências e estenose sequelar gerando sintomas obstrutivos e dor abdominal; enquanto ressecções intestinais extensas podem determinar síndrome disabsortiva.

Dependendo da situação clínica, diferentes combinações de métodos de imagem, biomarcadores e endoscopia podem ser utilizados para a monitorização da atividade inflamatória da DC. (LEYENDECKER et al., 2009)

1.1.7.1 Índice de Atividade da Doença de Crohn

A diferenciação entre doença em atividade e em remissão pode ser estimada pelo meio do Índice de Atividade da Doença de Crohn (IADC). O IADC é o escore clínico mais difundido e utilizado em estudos clínicos (GIROMETTI et al., 2008;

KAMM et al., 2011; SINHA et al., 2009), detalhado na Tabela 2. A atividade inflamatória da DC pode ser definida e a diferenciação entre doença em atividade e em remissão pode ser estimada por intermédio do emprego do IADC (DE COLOPROCTOLOGIA et al., 2011; GIROMETTI et al., 2008; PANES et al., 2013; TOLAN et al., 2010).

Os pacientes em remissão possuem uma pontuação total inferior a 150. O grupo com atividade inflamatória leve são os pacientes com IADC entre 150 e 219; enquanto pacientes com atividade moderada, o valor encontra-se entre 220 a 450 e o grupo grave é representado pelos pacientes com sintomas pronunciados e IADC acima de 450 (DE COLOPROCTOLOGIA et al., 2011).

A resposta à terapia instituída é definida como uma redução igual ou superior a 100 pontos no valor do IADC, embora, em alguns estudos, um valor igual ou superior a 70 pontos fora utilizado para pacientes em uso de infliximab (VAN ASSCHE et al., 2010).

Tabela 2 - Índice de atividade da Doença de Crohn (adaptado de DE COLOPROCTOLOGIA et al., 2011)

DADOS CLÍNICOS	FATOR MULTIPLICADOR
Número de evacuações líquidas (diariamente por 7 dias)	x 2
Dor abdominal (nenhuma = 0, leve = 1, moderada = 2, intensa = 3)	x 5
Sensação de bem-estar (bem = 0, desconfortável = 1, ruim = 2, péssimo = 3, terrível = 4)	x 7
Número de complicações (artrite/artralgia, irite/uveíte, eritema nodoso/ pioderma gangrenoso ou estomatite aftosa, fissura/fístula ou abscesso anal, outras fístulas, febre > 37,8° C)	x 20
Uso de difelonato ou loperamida (não = 0, sim = 1)	x 30
Massa abdominal (não = 0, questionável = 1, com certeza = 5)	x 10
Hematócrito(homens:47-Ht%, mulheres: 42 - Ht%)	x 6
Peso (1 - peso / peso padrão x 100. Adicione ou subtraia segundo o sinal)	x 1

1.1.7.2 Biomarcadores

Biomarcadores são uma alternativa atraente para a avaliação da inflamação do intestino delgado e do cólon. Os principais biomarcadores utilizados na prática clínica são a proteína C reativa (PCR) e calprotectina fecal. Uma redução nos níveis séricos foi claramente demonstrada em pacientes que respondem ao tratamento farmacológico. (LEYENDECKER et al., 2009).

Exames sanguíneos podem ser de grande ajuda para evitar repetir procedimentos invasivos (endoscopia) ou de alto custo (ERM). Outro dado importante fornecido é a confirmação rápida da eficácia da droga após a instituição do tratamento medicamentoso.

Esses marcadores correlacionam-se significativamente com as lesões endoscópicas e predizem o risco de recidiva e a possibilidade de resposta à terapia. As suas aferições também podem ser utilizadas na prática clínica, com o intuito de ajudar a tomar decisões sobre procedimentos de diagnóstico e tratamento. A interpretação dos valores séricos contribui para avaliar a necessidade de procedimentos endoscópicos ou de exames de imagem, a fim de confirmar o estado de atividade da doença. (BENITEZ et al., 2013). Uma subanálise do estudo de coorte STORI sugeriu que a combinação da calprotectina fecal inferior a 250 µg/g e a PCR inferior a 5 mg/l atinge uma sensibilidade e especificidade superior a 70% para predizer a cicatrização endoscópica da mucosa intestinal (LEMANN et al., 2010).

A calprotectina fecal parece ser um recurso ainda mais promissor. Uma série cirúrgica evidenciou a normalização de calprotectina fecal em todos os pacientes após a ressecção cirurgica simples. Este marcador permaneceu com níveis baixos em pacientes com DC em remissão, enquanto um aumento significativo foi demonstrado nos doentes com recidiva clínica. No entanto, o período de aferição não foi claramente identificado no estudo e, por conseguinte, a capacidade da calprotectina fecal para predizer exacerbação inflamatória nesse contexto não pôde ser ainda elucidada (LAMB et al., 2009)

1.1.7.3 Endoscopia

A endoscopia desempenha um papel essencial no diagnóstico, manejo, prognóstico, bem como na vigilância das doenças inflamatórias intestinais (ANNESE et al., 2013).

Para ser completamente informativo, um procedimento endoscópico no paciente com DC deve conduzir a uma descrição muito precisa dos tipos e extensão das lesões, bem como a localização. Dados preliminares indicam que as úlceras profundas do IG cobrindo mais de 10% de um segmento do cólon estão associadas ao aumento do risco de colectomia nos 8 anos subsequentes (BENITEZ et al., 2013; VAN ASSCHE et al., 2010)

A endoscopia permite a avaliação do cólon e a cicatrização da mucosa ileal distal, um resultado associado a maiores períodos de remissão da DC, demonstrando, portanto, ser um marcador de controle eficaz da doença (KAMM et al., 2011).

Alcançar a cicatrização da mucosa pode reduzir danos estruturais e resultar em menos complicações e intervenções cirúrgicas a longo prazo (KAMM et al., 2011). No estudo ACCENT 1, um ensaio clínico na DC avaliando longos períodos de tratamento com infliximab, pacientes com cicatrização da mucosa na 12^a e 54^a semanas apresentaram um número reduzido de recaídas e hospitalizações (HANAUER et al., 2002). Em 2012, De Cruz *et al* publicaram uma revisão sistemática, destacando o conceito de remissão profunda, definida como melhora clínica, laboratorial, bem como dos achados endoscópicos, como uma importante meta no tratamento. Os autores concluíram que os pacientes que alcançaram a cicatrização da mucosa alcançaram significativos benefícios a curto e longo prazo, incluindo a remissão clínica sem o uso de corticoides, a necessidade reduzida de hospitalizações e de cirurgia, a melhora da qualidade de vida e da produtividade laboral, sugerindo que a cicatrização da mucosa tem a capacidade de alterar a história natural da DC (DE CRUZ et al., 2012).

Entretanto, a cicatrização da mucosa não é o melhor preditor individual, o período de remissão será melhorado, significativamente, se algumas

características demográficas, exames laboratoriais e calprotectina fecal são integrados (BENITEZ et al., 2013).

1.1.7.4 Ultrassonografia

A ultrassonografia é um método livre de radiação, bem tolerada pelos pacientes e útil para demonstrar espessamento focal da parede intestinal na DC, contribuindo, particularmente, para o estudo do íleo terminal e do cólon. A US também pode ser uma técnica valiosa para orientar procedimentos intervencionistas em pacientes que apresentam complicação intra-abdominal como, por exemplo, drenagem de abscesso (PANES et al., 2013).

No entanto, os exames ultrassonográficos podem ser prejudicados pela presença de gás no interior das alças intestinais, além de ser um estudo examinador-dependente e aparelho-dependente, ou seja, a US possui fatores que interferem na acurácia da avaliação da atividade inflamatória da doença. A identificação de alterações em alças intestinais ou complicações extraintestinais podem ser ou não caracterizadas pela US, caso estejam situadas na pelve (BENITEZ et al., 2013). A US é descrita em artigos científicos como um método menos eficaz, comparativamente à TC e à RM, para identificar de maneira sistemática a extensão e gravidade das lesões no cólon e no intestino delgado (ID) (BENITEZ et al., 2013; PANES et al., 2013; TOLAN et al., 2010).

1.1.7.5 Enterotomografia e Enterorressonância magnética

Técnicas de imagem transversais desempenham um papel importante na avaliação de suspeita de distúrbios do intestino delgado. A enterografia por tomografia (enterotomografia ou ETC) ou por ressonância magnética (enterorressonância ou ERM) consiste no estudo do trato intestinal após a distensão das alças intestinais mediante a utilização de contraste administrado por via oral e endovenosa, visando uma avaliação minuciosa da região luminal e

parietal das alças intestinais e permitindo a análise dos tecidos extraluminais (PANES et al., 2013; PATEL et al., 2014; SINHA et al., 2011a; 2011b; TOLAN et al., 2010).

Publicações científicas demonstraram que os dois métodos possuem sensibilidade e especificidade semelhantes na avaliação da atividade inflamatória na DC (AMITAI et al., 2013; PANES et al., 2011). Entretanto, a Tomografia Computadorizada (TC) apresenta a desvantagem em relação à ressonância magnética por utilizar radiação ionizante.

O impacto da exposição à radiação cumulativa associada a múltiplos exames de TC é um fator importante na decisão sobre qual método complementar será solicitado. Muitos pacientes com DC iniciam o quadro na puberdade ou idade adulta jovem e tendem a desenvolver complicações que requerem avaliações e intervenções urgentes. Esses pacientes estão particularmente sujeitos à exposição pela radiação. Há relatos na literatura que até 10% dos pacientes com DC são expostos a níveis de radiação potencialmente prejudiciais, definido como ≥ 50 milisievert (mSv), dose equivalente a cinco exames tomográficos de abdômen (AMITAI et al., 2013; CHATU, SUBRAMANIAN, POLLOK, 2012). A exposição à radiação relacionada à TC pode variar significativamente. O uso de multidetectors na TC permite uma redução de 10-60% da exposição à radiação. Isso é atribuído a configuração do detector, controles de exposição automática, filtros melhorados e a algoritmos de pós-processamento de imagens (AMITAI et al., 2013; KALRA, RIZZO, NOVELLINE, 2005). Recentemente, técnicas de radiação de baixa dose foram introduzidas, baseadas em modificações no tempo de exposição, alterações de voltagem e amperagem e redução do filtro são baseadas em modificações de tempo de exposição, alterações de voltagem e amperagem (O'NEILL et al., 2011).

A ERM tem sido utilizada, com sucesso, para avaliar a exacerbação da doença em diferentes segmentos do trato gastrointestinal (BAUMGART, SANDBORN, 2012; PANES et al., 2013). Este método também desempenha um importante papel no diagnóstico de complicações como fístula e abscesso (BAUMGART, SANDBORN, 2012; PANES et al., 2013; SEMPERE et al., 2005). Vários estudos avaliaram a acurácia da ERM para o diagnóstico de abscessos intra-

abdominais na DC, com uma sensibilidade de 86% e especificidade de 93%, valores descritos como similares a TC (LOFTUS et al., 2002; KRUIS et al., 2013; ZAPPA et al., 2011).

Em um artigo de revisão, Amitai *et al* afirmaram que a ERM proporciona uma resolução de imagem e contraste superior entre diferentes tecidos comparativamente a ETM, permitindo uma melhor visualização de características inflamatórias e fibróticas da parede do intestino. (AMITAI et al., 2013)

A ERM pode ser empregada em pacientes alérgicos ao contraste iodado e em mulheres grávidas, tornando este método uma importante modalidade propedêutica e diagnóstica de imagem para o estudo do intestino delgado. (AMITAI et al., 2012; BAUMGART, SANDBORN, 2012; DE COLOPROCTOLOGIA et al., 2011; FIDLER, GUIMARAES, EINSTEIN, 2009; SINHA et al., 2009).

Vários artigos científicos demonstraram que a Ressonância Magnética (RM) apresenta uma sensibilidade de 88 a 98% e uma especificidade de 78 a 100% para a detecção de alterações relacionadas à DC (GOURTSOYIANNIS et al., 2004, 2006, MASSELLI et al., 2004, CHOU et al., 1994, PRASSOPOULOS et al., 2001). Em uma revisão sistemática, Panes *et al* relataram uma sensibilidade e especificidade de 80 e 82%, respectivamente. Neste artigo, a sensibilidade para a detecção de estenose foi de 89% e a especificidade de 94%, valores estes considerados ligeiramente superiores à TC e à ultrassonografia (US) (PANES et al., 2011).

1.1.8 Tratamento

O objetivo inicial do tratamento clínico é produzir e manter a remissão da atividade da doença de maneira eficaz e segura (BLONSKI, BUCHNER, LICHTENSTEIN, 2011). As recomendações para intervenção medicamentosa ou cirúrgica resultam da localização da doença, intensidade da apresentação, resposta à terapia medicamentosa pregressa e do diagnóstico de complicações. (DE COLOPROCTOLOGIA et al., 2011; KAMM et al., 2011). Nesse sentido, ao se cuidar

de um paciente com o diagnóstico de DC, devem-se considerar alguns pontos-chaves (BAUMGART, SANDBORN, 2012), quais sejam:

- Excluir os diagnósticos diferenciais;
- Estabelecer o fenótipo completo da doença, incluindo sintomas extra-intestinais;
- Rastrear os biomarcadores e preditores de um curso de doença complicada;
- Particularizar recomendações das diretrizes terapêuticas para o seu paciente;
- Considerar a avaliação de um especialista em doença inflamatória intestinal para a escolha do tratamento ideal, e por fim,
- Esclarecer e orientar o paciente sobre a doença, terapia associada, assim como as complicações e riscos inerentes ao tratamento.

A avaliação da qualidade de vida é um parâmetro válido a ser alcançado durante a avaliação da eficácia terapêutica no tratamento da doença (IRVINE et al., 1994). Uma variedade de instrumentos tem sido utilizada para fornecer informações sobre os resultados relatados pelos pacientes. O instrumento mais utilizado é o Questionário das Doenças Inflamatórias Intestinais (QDII) que consiste em 32 itens que avaliam parâmetros sociais, emocionais, relacionados à função intestinal e sistêmicos (KAMM et al., 2011).

O tabagismo é o fator de risco ambiental mais claramente definido para o desenvolvimento e progressão da DC. Do ponto de vista clínico, a cessação do tabagismo possui um benefício demonstrável em pacientes com a doença, ainda subutilizado, e deve ser definido como uma importante meta no tratamento. (PARKES, WHELAN, LINDSAY, 2014).

O tratamento farmacológico da DC tem como meta alcançar a remissão clínica e endoscópica sustentada (cicatrização da mucosa) e interromper o curso naturalmente progressivo e destrutivo da doença que culmina em falência intestinal, complicações fistulosas e obstrutivas. O ácido 5-aminossalicílico (5-ASA) e agentes esteroides orais permanecem como fármacos de primeira linha para o tratamento da DC. O escalonamento de drogas ou *Step-up* (figura 2) inclui o uso de

imunomoduladores como a azatioprina (AZA) ou 6-mercaptopurina (6-MP) e os mais novos agentes biológicos (infiximab, adalimumab, enatalizumab). A abordagem *Step-down* também pode ser considerada individualmente com base na gravidade da DC e na avaliação dos riscos e benefícios decorrentes do tratamento (BLONSKI, BUCHNER, LICHTENSTEIN, 2011).

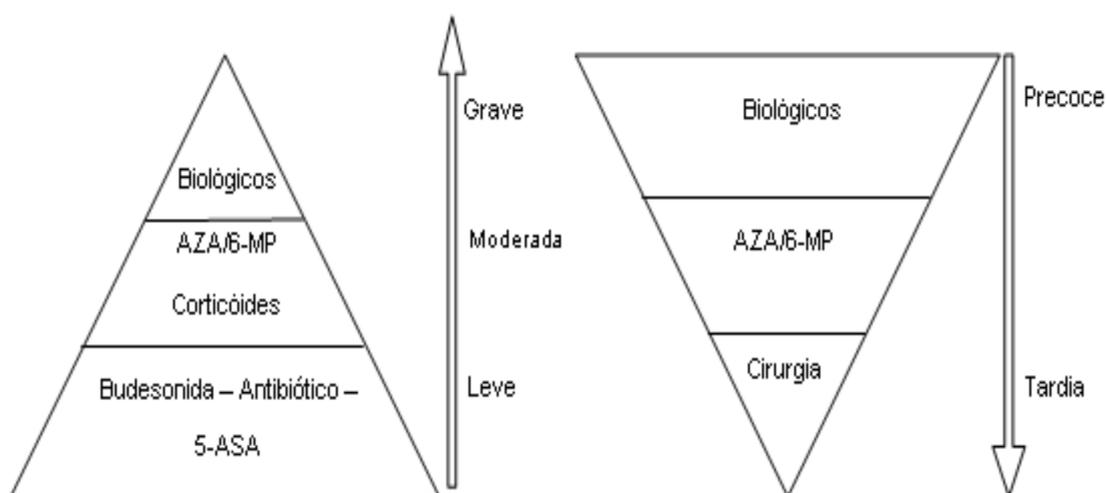


Figura 2 - Estratégia de tratamento: Step-up; Top-down (adaptado de Blonski et al., 2011)

O manejo da doença fistulizante na DC (Montreal B3 ou B3p) exige avaliação cuidadosa da localização e extensão da fístula. Faz-se também necessária a identificação de possíveis complicações, ou seja, a penetração de órgãos adjacentes ou abscessos.

A cirurgia não promove a cura da DC e deve ser indicada de forma restritiva, embora não deva ser considerada o último recurso. Em algumas situações, tais como doença sintomática ileocecal, a cirurgia pode ser considerada como alternativa potencial para o tratamento. Indicações específicas para procedimentos cirúrgicos incluem abscessos, fístulas perianais complexas ou internas que não respondem de maneira satisfatória à terapia oferecida. Outras importantes indicações são as estenoses (BENITEZ et al., 2013) com sintomas de obstrução intestinal parcial ou completa, sendo que até 80% dos pacientes com DC exigem, pelo menos, uma ressecção cirúrgica dentro de 10 anos após o diagnóstico

(FARMER, WHELAN, FAZIO, 1985; RIEDER et al., 2013). Displasia de alto grau e neoplasia compreendem outros diagnósticos formais para a realização de procedimento operatório.

1.2 A ENTERORRESSONÂNCIA DE 3 TESLA

A ERM de é um método que atende de forma segura e não invasiva a necessidade de avaliação do intestino delgado. Para coletar informações fidedignas acerca de patologias intestinais, diferentes protocolos podem ser adotados, utilizando contrastes por via oral e endovenosa, com o objetivo de distender satisfatoriamente as alças intestinais e adquirir imagens de alta definição para descrever as anormalidades presentes (LEYENDECKER et al., 2009). Além disso, este método contribui para a determinação do fenótipo da doença com o auxílio da classificação de Montreal (BAUMGART, SANDBORN, 2012; BENITEZ et al., 2013).

A ERM pode ser realizada por meio de enterografia oral ou enteróclise. Na enterografia, grandes volumes de líquido são ingeridos via oral, e na enteróclise, o contraste entérico é administrado mediante a utilização de uma sonda nasoentérica (SINHA et al, 2011a; TOLAN et al., 2010). O objetivo do contraste oral é distender as alças do ID para o estudo das mesmas. A técnica por enterografia é amplamente utilizada na prática diária, em detrimento da enteróclise devido à melhor aceitação por parte dos pacientes.

Exames de RM dirigidos para o estudo de alças intestinais demandam protocolos específicos visando à aquisição de imagens de alta resolução e livres de artefatos de movimento, tanto peristáltico quanto involuntários por parte do paciente (LEYENDECKER et al., 2009). Para a avaliação intestinal são requeridas, pelo menos, três tipos de imagem ou sequências (FURUKAWA et al., 2004; GOURTSOYIANNIS, PAPANIKOLAOU, KARANTANAS, 2006). A primeira sequência ponderada em T2 ou Single Shot Fast Spin Echo (SSFSE) objetiva fornecer imagens com menos artefatos ou ruídos, permitindo avaliar o grau de

distensão das alças do ID, a presença de espessamento e edema na parede intestinal por intermédio da saturação de gordura (imagens com tecido adiposo escuro), a existência de coleção (abscesso) e ou líquido extraluminal no interior da cavidade abdominal. A segunda sequência ponderada em T1 com saturação de gordura para a avaliação dos padrões de realce ao contraste gadolínico, avaliação linfonodal e da vasculatura mesentérica. A terceira sequência Steady-State para estudar a proliferação adiposa mesentérica, a espessura parietal e presença de fístulas. Esta última sequência é relativamente livre de ruídos de movimento, mas possui uma desvantagem decorrente da presença do artefato preto de borda (black boundary artifact) que pode prejudicar a identificação de pequenas lesões (GEE, HARISINGHANI, 2011; TOLAN et al., 2010; SINHA et al., 2011a).

Os pacientes podem permanecer na posição supina ou na posição prona. A realização do exame na posição prona pode facilitar a elevação e separação de alças do intestino delgado de outras estruturas da pelve, aumentando a conspicuidade da imagem estudada.

A ERM tem papel importante na DC e possui um valor crescente na avaliação de outras doenças do intestino delgado, como aderências pós-operatórias (BUHMANN-KIRCHHOFF et al., 2008), doença celíaca (LAGHI et al., 2003; PAOLANTONIO et al., 2007), enterite de radiação, esclerodermia, pequenas neoplasias malignas do intestino delgado (LOHAN et al., 2008) e síndromes de polipose (art 3). Além disso, a RM do abdômen tem sido defendida como o estudo de escolha na avaliação da dor abdominal durante a gravidez quando os achados ultrassonográficos são indeterminados (JAFFE, MILLER, MERKLE, 2007; MCKENNA et al., 2007).

Em um artigo de revisão realizado por Benitez *et al*, foi salientado que a enterocolonografia por meio da RM poderia ser utilizada como uma ferramenta para exploração de todo o trato intestinal. O exame de enterocolonografia representa uma enterografia convencional e na distensão do cólon por enema, visando fornecer informações de todo trato intestinal em apenas um procedimento, reduzindo a necessidade de colonoscopias. Essa conduta seria particularmente

vantajosa para pacientes com lesões situadas tanto no ID quanto no cólon (BENITEZ et al., 2013).

1.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA DOENÇA DE CROHN

A Doença de Crohn é a principal indicação para ERM, que também pode ser indicada para a exclusão da mesma doença em pacientes jovens com apresentação de um quadro clínico de baixa suspeição para a afecção. (LAGHI, PAOLANTONIO, PASSARIELLO, 2005).

Recentemente, Dambha *et al.* afirmou que a ERM está provando ser a ferramenta mais precisa para a avaliação da extensão e distribuição da doença, com alta sensibilidade e especificidade para identificar sinais de atividade da doença (DAMBHA, TANNER, CARROLL, 2014; SINHA et al., 2009).

O acompanhamento dos pacientes com DC pode ser realizado mediante a ERM. A ERM pode demonstrar complicações frequentemente presentes em pacientes com DC, incluindo aderências, abscesso, estenoses intestinais e fístulas. Com imagens de alta resolução da região perianal, a ERM é considerada o método padrão-ouro para fornecer uma avaliação abrangente sobre trajetos e classificações de fístulas nessa região (AMITAI et al., 2013), além de poder ser usada em pacientes que apresentam contra-indicações a ETC, tais como alergia ao iodo e gravidez (FIDLER, GUIMARAES, EINSTEIN, 2009).

Apesar da ERM possuir boa sensibilidade para detecção da atividade inflamatória na DC, alguns estudos têm demonstrado que a resolução espacial pode ser inferior à desejada para identificar as alterações envolvendo somente a mucosa. Este aspecto pode limitar o uso da RM no diagnóstico inicial de Doença de Crohn em pacientes com atividade inflamatória leve e com lesões restritas a mucosa (FIDLER, GUIMARAES, EINSTEIN, 2009; TOLAN et al., 2010; SINHA et al., 2011a, 2011b.).

2 JUSTIFICATIVA

A utilização da ERM na DC cresceu rapidamente nos últimos anos. (AMITAI et al., 2013; BENITEZ et al., 2013; SINHA et al., 2011a). A grande maioria dos estudos que utilizaram a ERM na DC foram realizados em aparelhos de campo magnético de 1,5 Tesla (1.5T). A literatura consultada sugere que poucos artigos científicos (FENG et al., 2014; FIORINO et al., 2013; VAN GEMERT-HORSTHUIS et al., 2006) empregaram os aparelhos de RM de alto campo magnético (3Tesla) para a avaliação da atividade inflamatória na DC.

A tendência crescente ao emprego de aparelhos de alto campo magnético tem sido impulsionada por uma busca de melhor qualidade de imagem, com potenciais benefícios para a assistência ao paciente, bem como por aspectos comerciais (AKISIK et al., 2007; STAFFORD, 2004).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Determinar a sensibilidade e especificidade da enterorressonância de 3 Tesla para identificar sinais de inflamação em pacientes com Doença de Crohn em atividade (IADC > 150).

3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIO

Descrever dificuldades e queixas dos pacientes relacionadas à realização do exame incluindo o período pré-exame e durante a realização da ressonância magnética.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO

O delineamento do presente estudo é observacional transversal. A amostra de casos foi constituída por pacientes com o diagnóstico de DC durante um período de exacerbação inflamatória da doença. A amostra de controles foi formada por pacientes com DC controlada clinicamente, ou seja, durante um período de remissão da atividade inflamatória. O estudo avaliou retrospectivamente os achados encontrados na ERM de 3 Tesla e realizou a correlação com a presença ou não de atividade da doença através do IADC.

4.2 SELEÇÃO DE PACIENTES

Foram selecionados retrospectivamente 63 pacientes consecutivos com o diagnóstico de DC, submetidos ao estudo com ERM 3T, no Instituto do Cérebro da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, entre os dias 01/01/2012 e 30/04/2015. O Comitê de Ética e Pesquisa da Instituição aprovou o estudo e um Termo de Consentimento Escrito foi obtido dos participantes anteriormente à realização do exame.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram definidos dois grupos. O primeiro grupo incluiu pacientes sintomáticos com doença ativa e IADC > 150. O segundo grupo foi composto por pacientes assintomáticos com doença de repouso e IADC<150. Todos os participantes receberam o diagnóstico de DC e encontravam-se em acompanhamento no ambulatório de DII, dirigido pela equipe de gastroenterologia de um hospital

terciário, sob a coordenação de gastroenterologistas especialistas com vasta experiência clínica. As pontuações do IADC foram calculadas pela equipe de gastroenterologia. Os critérios de exclusão foram história de cirurgia nos últimos doze meses e presença de fístulas em pacientes com IADC<150, uma vez que este diagnóstico não permite classificar a doença como inativa. Ao longo do período de estudo, o protocolo da ERM foi modificado para incluir novas sequências. No entanto, esta modificação não acarretou a exclusão de qualquer paciente da amostra. A presença de, pelo menos, as seguintes sequências no exame de cada paciente foi requerida, sendo elas: a) sequência ponderada em T2 no plano coronal, com e sem saturação de gordura; b) sequência Stead-State (FIESTA) no plano coronal; c) sequência volumétrica ponderada em T1 com saturação de gordura antes e após o uso de contraste endovenoso. Os dados clínicos foram coletados a partir da base de dados do hospital, já os dados de imagem foram obtidos a partir do centro de arquivamento de imagens de radiologia e comunicação do sistema local (PACS).

4.4 PADRÃO DE REFERÊNCIA

O diagnóstico de DC foi realizado no ambulatório de doenças inflamatórias intestinais da equipe de gastroenterologia de um hospital terciário. Os dados clínicos de cada paciente foram obtidos mediante a revisão dos prontuários com a equipe de gastroenterologia. Uma gastroenterologista com subespecialização e 30 anos de experiência em doenças inflamatórias intestinais foi cegada quanto aos resultados das imagens e classificou cada paciente com doença em remissão ou em atividade, inclusive com as gradações em leve, moderada e grave, não sendo a comparação entre estes grupos a proposta da discussão atual. A duração da doença foi calculada a partir da data do diagnóstico até a data de realização da ERM.

4.5 VARIÁVEIS DE IMAGEM DA ERM ENCONTRADAS NA DOENÇA DE CROHN

As ERM foram avaliadas por um radiologista com 30 anos de experiência em diagnóstico por imagem do abdome e outro radiologista com *fellow* em imagem abdominal com 5 anos de experiência. Os dois radiologistas foram cegados para informações clínicas, laboratoriais e endoscópicas. Nas situações de dados discordantes entre os dois observadores, o resultado foi realizado de maneira consensual.

As variáveis de imagem indicadoras de inflamação e relacionadas à DC correspondem aos critérios utilizados no Instituto do Cérebro do Rio Grande do Sul, conforme referido pela literatura médica e enumerados abaixo (GIROMETTI et al., 2008; SINHA et al., 2009, 2011a, 2011b; TOLAN et al., 2010):

ERM 1 Avaliação parietal do intestino delgado:

ERM 1.1 - realce parietal após a infusão de gadolínio (Fig. 3 e 4).

ERM 1.2 - estratificação parietal após a infusão de contraste (Fig. 5).

ERM 1.3 - sinal de edema da parede intestinal (Fig. 7 e 8).

ERM 1.4 - espessamento parietal com pelo menos mais um outro achado listado dentro do grupo 1.(Fig. 7 e 8).

ERM 2 Avaliação do mesentério:

ERM 2.1 – ingurgitamento dos vasos mesentéricos (“sinal do pente”).

ERM 2.2 – proeminência do tecido adiposo junto ao segmento intestinal com sinais de inflamação (Figuras 7 e 8).

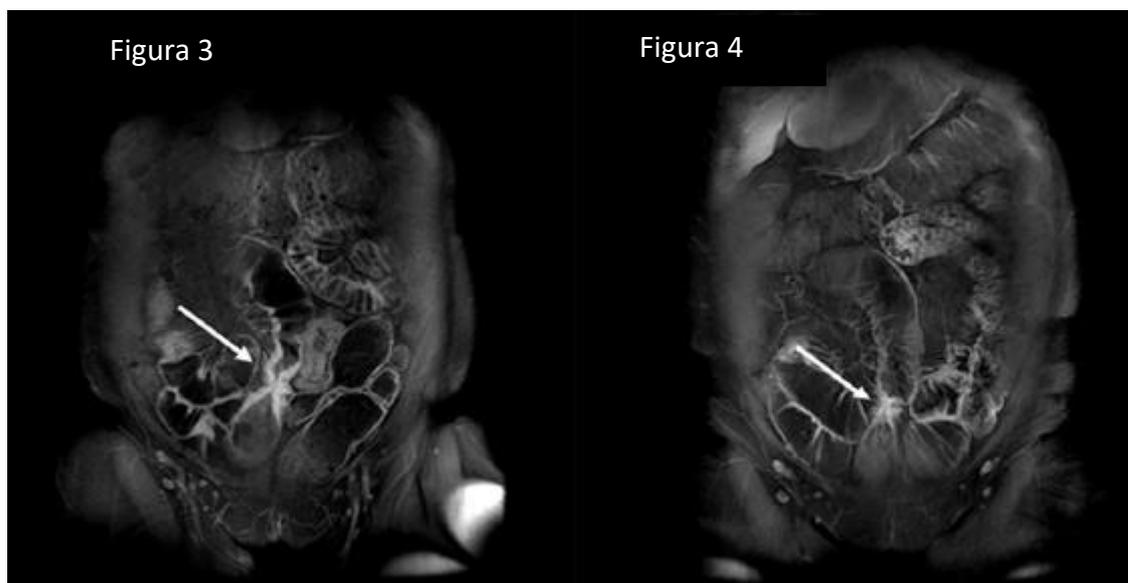
ERM 3 Padrão salteado de envolvimento do ID.

ERM 4 Presença de linfonomegalia (Fig. 9).

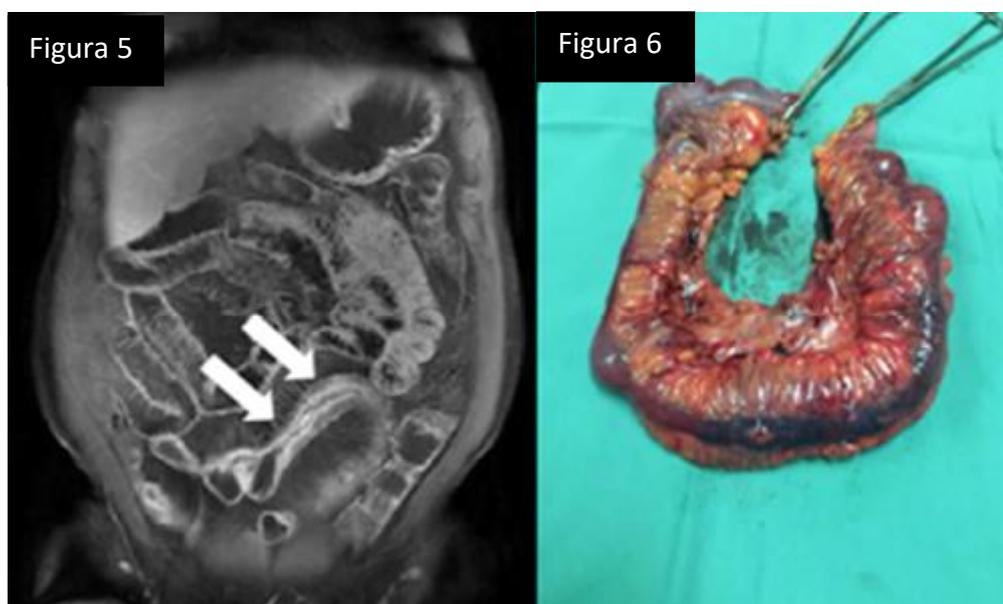
ERM 5 Presença de complicações - fístula, estenose e abscesso (Fig. 3).

ERM 6 Presença de líquido livre no abdômen.

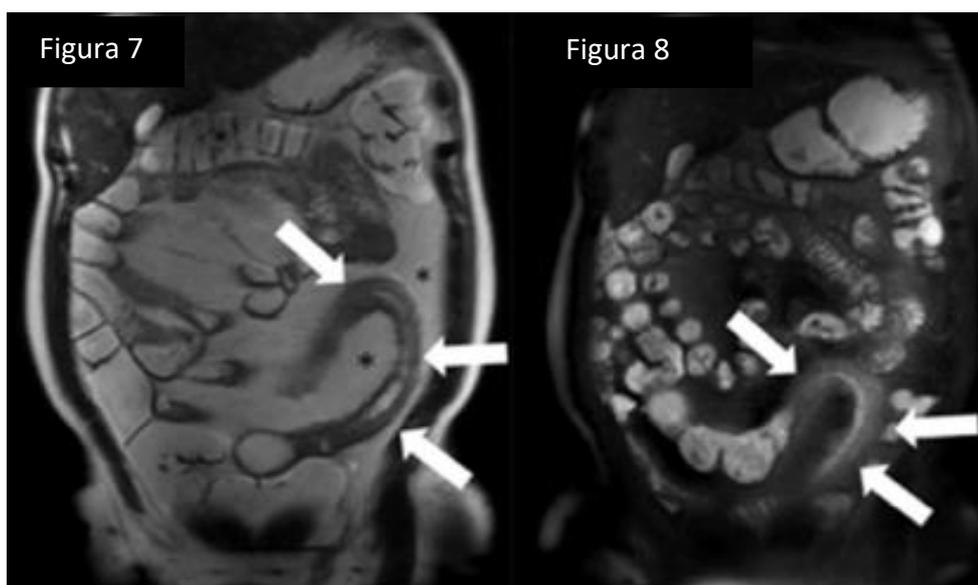
ERM 7 Espessamento e realce do intestino grosso (Fig. 10).



Figuras 3 e 4 – Fig. 3) Sequência coronal T1 pós-contraste com saturação de gordura evidencia realce mural patológico e estenose inflamatória no íleo. Fig. 4) Sequência coronal T1 pós-contraste, obtida com saturação de gordura no mesmo nível, 2 anos após a terapia, exibe redução dos sinais inflamatórios, mas persistência da estenose.



Figuras 5 e 6 – Fig. 5) Sequência coronal T1 pós-contraste e com saturação de gordura, demonstra espessamento parietal e estratificação parietal pós-contraste. Fig. 6) Peça cirúrgica do segmento intestinal ressecado.



Figuras 7 e 8 – Fig. 7) - Sequência coronal T2 sem saturação de gordura demonstra espessamento parietal (setas) e proliferação adiposa adjacente ao segmento intestinal inflamado (* na figura 7) Fig. 8) Sequência coronal T2 com saturação de gordura mostra edema parietal no segmento ileal inflamado (setas).



Figura 9 - Sequência coronal T1 pós-contraste (sequência F) demonstrando linfonodomegalia – variável 4 (setas)

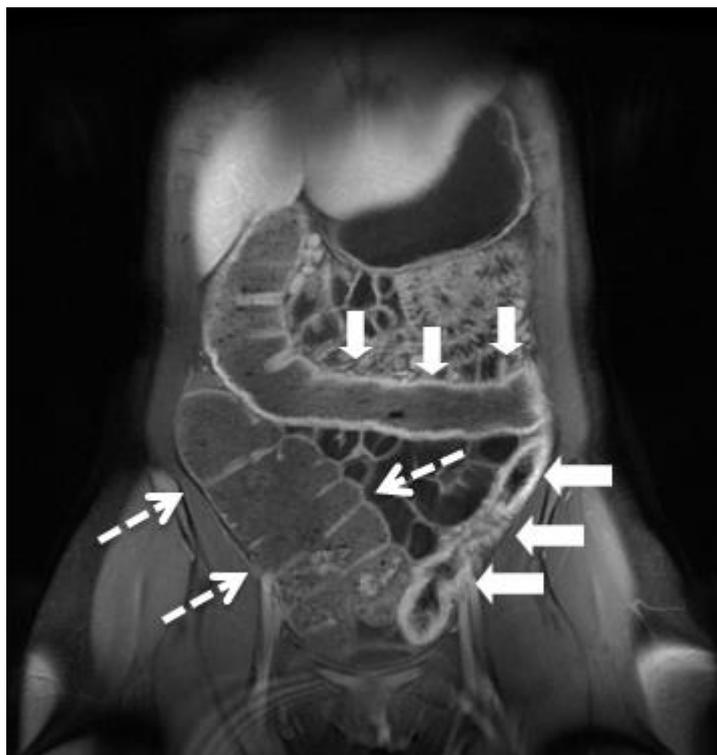


Figura 10 - Coronal T1 pós-contraste demonstra realce anômalo e espessamento mural nos cólons transverso e descendente (setas contínuas). Realce normal no cólon ascendente (setas tracejadas).

4.6 DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

A técnica para a realização da ERM varia de acordo com a instituição (LEYENDECKER, et al., 2009). No Instituto do Cérebro (InsCer) da PUC do RS a enterografia é realizada por contraste via oral. Para a obtenção da adequada distensão de alças do intestino delgado (ID), etapa descrita como de fundamental importância para a interpretação do exame, inicia-se o preparo intestinal com um jejum de 8 horas tendo como objetivo reduzir a presença de resíduos alimentares em alças intestinais. O paciente inicia a ingestão fracionada do contraste via oral (VO) 1 hora antes do início do exame com auxílio de nossa equipe. Atenção especial é dada para quatro aspectos importantes: (a) aceitação do paciente (b) o volume total de contraste ingerido, (c) a composição do contraste e (d) o tempo de ingestão do volume prescrito. O contraste é preparado com 2 frascos de manitol 3% (250 ml) em 1,5 litro de água diluídos em suco, a gosto do paciente. Na primeira

fase, é administrado um comprimido de Metoclopramida 10 mg via oral e 600 ml de contraste. Após 25 minutos, inicia-se a segunda fase com a ingestão de mais 600 ml da solução seguida da terceira etapa, após 20 minutos, com a ingestão de outros 400 ml. Por último, passados 20 minutos, na quarta fase, o paciente ingere mais 400 ml da solução, dirigindo-se então à sala de exame.

Em seguida, o paciente é submetido ao exame em um aparelho GE de 3Tesla, Signa HDXT. Com o paciente em decúbito dorsal, a sequência localizadora SSFSE é primeiramente realizada a fim de verificar a adequada distensão das alças do ID e a chegada do contraste no ceco. Logo depois, uma ampola de Escopolamina (Buscopam® 20 mg/ml) é administrada por via endovenosa e, então, são realizadas as sequências descritas imediatamente abaixo, com seus respectivos parâmetros:

SEQUÊNCIA A – Coronal T2 sem saturação de gordura, utilizando-se os parâmetros de FOV (*Field of View*)=45, espessura de corte=5 mm, espaçamento=0,5 mm, matriz=224x448, TE=100 e TR=minimum.

SEQUÊNCIA B - Coronal T2 com saturação de gordura, utilizando-se os parâmetros de FOV=45, espessura de corte=5 mm, espaçamento=0,5 mm, matriz=224x448, TE=100 e TR=minimum.

SEQUÊNCIA C – Axial T2 utilizando-se os parâmetros de FOV = 45, espessura de corte = 7 mm, espaçamento=0,5 mm, matriz=224x448, TE=100 e TR=minimum.

SEQUÊNCIA D – Coronal T1 pré-contraste, utilizando-se os parâmetros de FOV = 45, espessura de corte = 5 mm, matriz = 320 x 320, Flip angle = 15.

SEQUÊNCIA E – Axial T1 pós-contraste trifásica (arterial, venosa e tardia), utilizando-se os parâmetros de FOV=45, espessura de corte = 6 mm, matriz = 320 x 320, Flip angle = 15.

SEQUÊNCIA F – Coronal T1 (sequência LAVA) pós-contraste tardio, utilizando-se os parâmetros de FOV = 45, espessura de corte = 5 mm, matriz = 320 x 320, Flip angle = 15.

SEQUÊNCIA G – Coronal Steady-State (sequência FIESTA), utilizando-se os parâmetros de FOV = 42, espessura de corte = 4 mm, matriz = 256 x 256 e Flip angle = 50.

As sequências A, B e C são adequadas para avaliar a qualidade do exame quando se observa:

- Adequada distensão das alças de delgado.
- Escassez de resíduos alimentares em alças do intestino delgado refletindo um eficiente preparo pré-exame.
- Presença de contraste oral no cólon ascendente garantindo que o contraste oral atingiu todo o intestino delgado.

As sequências A e B também permitem identificar a presença de edema parietal diante da ausência de queda de sinal da parede intestinal em relação à gordura, quando se avalia a fase com saturação de gordura comparativamente à fase sem saturação de gordura (variável ERM 1.3, Tabela 3). O estudo do diâmetro das alças do intestino delgado é uma etapa imprescindível para a averiguação de dilatação intestinal e estenose (variável ERM 5, Tabela 3). As sequências A, B e C demonstram bem a presença do contraste oral no interior do trato digestivo possibilitando uma adequada avaliação do diâmetro das alças, assim como a presença de líquido livre na cavidade (variável ERM 6, Tabela 3).

As sequências descritas em D, E e F são adequadas para avaliar a presença de realce patológico (variável ERM 1.1, Tabela 3), presente quando há maior realce que as alças intestinais normais, denotando inflamação da parede. Estas sequências também permitem observar a estratificação parietal (variável ERM 1.2, Tabela 3), caracterizada pelo aumento do realce mucoso e, relativamente, baixo realce da camada submucosa associado à edema submucoso (TOLAN et al., 2010). O ingurgitamento dos vasos mesentéricos ou “sinal do pente” (variável ERM 2.1, Tabela 3) também pode ser identificado por meio das sequências D, E e F e corresponde à proeminência dos vasos mesentéricos nos segmentos de intestino com inflamação. Outro achado apreciável é a presença de linfonodomegalia (variável ERM 4, Tabela 3) definida por linfonodos maiores que 1,0 cm no menor diâmetro transversal.

A sequência descrita em G é útil para avaliar o espessamento parietal de alças do intestino delgado (variável ERM 1.4, Tabela 3) que geralmente é confirmado quando há um espessamento maior que 3 mm da parede intestinal (TOLAN et al., 2010). A sequência G também fornece imagens de boa qualidade para visibilizar a presença de linfonodomegalia (variável ERM 1.4, Tabela 3) e possibilita estudar os contornos das alças do intestino delgado contribuindo para a detecção de aderências e fístulas (variável ERM 5).

Tabela 3 – Parâmetros de Avaliação Intestinal na Doença de Crohn. Definição das alterações na ERM.

Patologia	Parâmetro ERM	Definição
Inflamação aguda	Espessamento parietal	Espessura da parede intestinal > 3 mm.
	Realce de parede	Segmento com realce pós-contraste maior comparativamente aos segmentos normais.
	Edema de parede intestinal	Hiperintensidade de sinal nas sequência T2 com supressão de gordura (maior brilho na imagem).
	Estratificação mural pós-contraste	Visualização de duas ou três camadas após a infusão de contraste (refletindo edema submucoso e realce da mucosa/serosa intestinal).
	Ingurgitamento vascular mesentérico	Dilatação da <i>vasa recta</i> adjacente ao segmento intestinal inflamado.
	Linfonodomegalia	Linfonodo maior que 1.0 cm no menor eixo transversal.
	Proliferação adiposa mesentérica	Aumento da gordura mesentérica produzindo um efeito de massa e se manifesta como deslocamento anatômico dos vasos mesentéricos ou circundando vísceras abdominais. É frequentemente assimétrica, preferencialmente envolvendo a margem mesentérica do intestino, embora muitas vezes haja proliferação fibrogordurosa circundando as alças intestinais.
	Líquido livre intra-abdominal	Líquido livre intra-abdominal, sem evidência de organização (ex. pseudocisto, abscesso). Exclusão de achados de imagem sugestivos de outras etiologias (ex. pancreatite, colecistite, ruptura do sistema coletor renal, ruptura de aneurisma de aorta).
	Espessamento e realce anômalos do Intestino Grosso (IG)	Aumento da espessura e realce anômalo das paredes do IG, frequentemente identificado durante a comparação com segmentos com o mesmo grau de distensão e características distintas.

Ademais, a literatura médica recomenda estudar a presença ou não dos sinais de inflamação (variáveis indicadoras de inflamação) em diferentes sequências de ERM procurando correlacioná-las.

O espessamento do tecido adiposo adjacente à alça intestinal (variável ERM 2.2) e a presença de um padrão salteado de inflamação no intestino delgado (variável ERM 3), achado bastante sugestivo da Doença de Crohn, podem ser avaliados em todas as sequências realizadas na rotina (SINHA et al., 2011).

Subsequentemente, o paciente é liberado e reorientado quanto aos efeitos colaterais relacionados ao contraste, caracterizados principalmente pelo aumento da frequência do hábito intestinal conjuntamente com a presença de evacuações líquidas.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Elaborou-se um banco de dados no programa Excel e a análise estatística dos resultados foi realizada com uso de SPSS versão 21.0.

As variáveis categóricas foram descritas por frequências absolutas e relativas. Para comparar médias entre grupos, o teste t de Student foi aplicado. Em caso de assimetria, o teste de Mann-Whitney foi utilizado. Na comparação de proporções os testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher foram utilizados e o nível de significância adotado foi de 5%.

5 ÉTICA

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital São Lucas da PUC do RS – Número do parecer: 735.411 (Anexo A) e data da relatoria: 18/07/2014.

Todas as informações referentes aos pacientes do estudo serão mantidas em sigilo e todos os cuidados serão tomados para preservar a identidade dos participantes. Ressaltamos que os dados coletados não poderão ser utilizados para outras finalidades que não aquelas previstas no protocolo e autorizadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

6 RESULTADOS

Um total de 63 pacientes com DC foram incluídos na análise. Trinta e oito (60.3%) estavam em atividade e 25 (39.7%) estavam em remissão. A idade média do grupo em atividade e em remissão foi de 35.0 ± 13.2 and 34.6 ± 10.3 anos ($P=0.9$), respectivamente, com 31 (49,2%) pacientes do sexo masculino.

Tabela 4 - Dados Demográficos

Pacientes	Grupo com doença em atividade	Grupo com doença em remissão	Valor P
Número de pacientes	38	25	-
Porcentagem de pacientes com DC*	100%	100%	-
Idade (média \pm desvio padrão)	35.0 ($\pm 13,2$)	34.6 (± 10.3)	0.912
Número de homens (%)	20 (52.6)	11 (44.0)	0.680
Tempo de doença – mediana (P25 – P75)	4 (1 – 7)	3 (1 – 8)	0.873

P25: Percentil 25; P75: Percentil 75

*Doença de Crohn

Vinte e nove (76%) apresentaram espessamento parietal > 3 mm no grupo atividade e 11 (28%) no grupo remissão ($P=0,03$). Edema intramural estava presente em 25 pacientes (68%) do grupo atividade e 7 (28%) do grupo controle (0,005). Neste estudo retrospectivo, 27 pacientes (71%) em atividade apresentaram realce parietal e 11 pacientes (28%) em remissão ($P=0,03$); 20 pacientes (52%) em atividade e 4 pacientes (16%) em remissão ($P<0.004$) possuíam proliferação adiposa mesentérica. O ingurgitamento dos vasos mesentéricos foi identificado em 15 pacientes (39%) em atividade e em nenhum do grupo em remissão ($P=0,001$). Lesões salteadas no intestino delgado foram encontradas em 19 pacientes (50%) do grupo em atividade e em 3 pacientes (12%) no grupo remissão ($P=0,003$) (tabela 5).

O estudo por ERM 3T foi bem tolerado pelos pacientes e não houve nenhum caso de intolerância significativa ao volume da solução oral ingerida. Nenhum exame foi interrompido devido à claustrofobia e a presença de aumento da frequência evacuatória após o exame foi tolerada devido aos esclarecimentos que precederam a realização da ERM.

Tabela 5 - Resultados

Variável	Doença em atividade	Doença em remissão	valor P	S	E	VPP	VPN
Espessamento parietal n(%)	29(76.3)	11(44)	0,019	76.31	56.0	72.5	60.9
Realce de parede n(%)	28(73.7)	11(44)	0,035	73.7	56.0	71.8	58.3
Estratificação n(%)	23(60.5)	9(36)	0,099	60.5	64.0	71.9	51.6
Edema de parede n(%)	25(65.8)	7(28)	0,007	65.8	72.0	78.1	58.1
Proliferação adiposa n(%)	20(52.6)	4(16)	0,008	52.6	84.0	83.3	53.8
Ingurgitamento vascular n(%)	15(39.5)	0	0,001	39.5	100	100	52.1
Linfonomegalia n(%)	6(15.8)	6(24)	0,517	15.8	76.0	50.0	37.3
Líquido livre na cavidade abdominal n(%)	3(7.9)	4(16)	0,421	7.9	84.0	42.9	37.5
Estenose n(%)	18(47.4)	3(12)	0,008	47.4	88.0	85.7	52.4
Padrão salteado n(%)	19(50)	3(12)	0,005	50.0	88.0	86.4	53.7
IG n(%)	5(13.2)	5(20)	0,5	13.2	80.0	50.0	37.7

S-Sensibilidade E-Especificidade VPP-Valor Preditivo Positivo VPN-Valor Preditivo Negativo

O estudo foi realizado com dois radiologistas cegados. Apesar do tempo de experiência diferente entre os avaliadores, obtivemos análises semelhantes entre os radiologistas. Os resultados obtidos na avaliação interobservador demonstraram uma concordância elevada entre os dois observadores, com valores de kappa entre 0.93 e 1.00 ($P < 0.001$).

7 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a ERM 3T possui uma alta sensibilidade e especificidade na avaliação da atividade da DC quando utilizou o IADC como padrão de referência.

As variáveis mais sensíveis foram aquelas relacionadas à parede intestinal, nomeadas como espessamento parietal, realce e edema de parede (tabela 3 e 5). Benitez *et al* e Sempere *et al* referem os mesmos achados como os principais correlacionados com a inflamação intestinal, atividade e severidade da DC (BENITEZ et al., 2013; SEMPERE et al., 2005).

A presença de padrão salteado de lesões e proliferação adiposa, descritos na literatura como achados de imagem específicos para DC (TOLAN et al., 2010; SINHA et al., 2009), também apresentou alta especificidade no nosso estudo, entretanto a sensibilidade foi de apenas 50% e 52%, respectivamente. Estenose é um achado frequentemente encontrado em pacientes com DC e esteve presente em quase metade da nossa amostra dos pacientes em atividade e apenas em 3 pacientes em remissão. Todavia, estenose isolada, se acompanhada de espessamento parietal implica realizar o diagnóstico diferencial com um grande número de doenças, que inclui infecções, enterite actínica, enterite neutropênica em pacientes imunocomprometidos e neoplasias, como linfoma, tumores carcinoides e adenocarcinoma, o qual ocorre com maior frequência em pacientes com DC, apesar de raros no intestino delgado (TOLAN et al., 2010).

Líquido livre na cavidade abdominal e linfonodomegalias foram os sinais de menor valor, quando avaliados isoladamente. O ingurgitamento dos vasos mesentéricos apresentou alta especificidade, mas baixa sensibilidade e pode ser encontrado adjacente ao segmento intestinal inflamado. O envolvimento do intestino grosso foi semelhante nos dois grupos e pode estar presente isoladamente ou em associação com inflamação do intestino delgado.

Recentemente, outros artigos (AMITAI et al., 2013; LANG et al., 2015) referiram valores superiores de sensibilidade e especificidade, porém, o padrão de

referência utilizado foi o ECCO Guideline ou informações clínicas conjuntamente com a endoscopia e exames laboratoriais. Nossa equipe acredita que a sensibilidade e especificidade da ERM 3T serão maiores quando utilizarmos as informações clínicas conjuntamente com a endoscopia e exames laboratoriais ou o ECCO Guideline como padrão-ouro. A utilização de diferentes padrões de referência, possivelmente, contribuiu para valores de sensibilidade e especificidade ligeiramente inferiores no nosso estudo.

Ademais, a utilização da ERM na DC possui áreas de incertezas que provavelmente estão relacionadas com a sensibilidade e especificidade encontradas no trabalho. Os autores Horsthuis *et al* realizaram uma revisão sistemática que demonstrou uma acurácia de 91% para a ERM na DC graduada como severa, mas apenas um valor de 62% em pacientes com doença leve ou em remissão. Nesse estudo, a ERM superestimou em 38% os casos de atividade inflamatória em pacientes com remissão clínica. Essas discrepâncias poderiam ser explicadas pela ausência de um método único considerado padrão-ouro para a avaliação da atividade inflamatória intestinal e, provavelmente, resulta também das diferenças inerentes aos métodos diagnósticos empregados. Enquanto a ileocolonoscopia permite a avaliação da superfície mucosa a ERM avalia satisfatoriamente as porções extraintestinais e a parede intestinal, entretanto, como já referido anteriormente, apresenta limitações para identificar doença restrita à mucosa como ulcerações superficiais (AMITAI *et al.*, 2013).

O presente estudo não teve como objetivo comparar as enterorressonâncias de 1.5T e 3.0T. Os nossos examinadores possuem experiência em ambos os aparelhos e consideraram as imagens de ótima qualidade para interpretação e identificação dos parâmetros indicadores de inflamação, sem comprometimento na avaliação dos exames (figuras 3 a 10).

Em um artigo recente, Benitez *et al* salientaram que a ERM é a técnica padrão na avaliação dos pacientes jovens com DC que requerem muitos exames de seguimento, pela ausência de emissão de radiação ionizante (BENITEZ *et al.*, 2013). O seu uso na DC permite a avaliação da presença de atividade inflamatória, estudo da extensão e localização dos achados, identificação de complicações

relacionadas à inflamação mural, como estenoses, formação de aderência e abcesso. Este método também é importante para o planejamento pré-operatório de pacientes (BENITEZ et al., 2013). A ERM da pelve suplantou outras técnicas e é considerada, atualmente, o mais valioso método para a avaliação de fístulas perianais (AMITAI et al., 2013; DAMBHA, TANNER, CARROLL, 2014). É utilizada ainda como ferramenta para excluir esta afecção em pacientes com sintomas semelhantes aos da DC, entretanto, com suspeita clínica baixa para a doença (TOLAN et al., 2010). As vantagens da ERM 3T incluem a demonstração de alterações, tanto parietais e luminais quanto extraintestinais, e permite avaliar regiões onde a ileocolonosopia é inacessível. Além disso, a ERM possui maior resolução e contraste entre tecidos moles comparativamente à TC, possibilitando uma visualização superior das características dos tecidos fibróticos e inflamatórios (AMITAI et al., 2013). As desvantagens incluem acesso geograficamente heterogêneo, maior tempo de interpretação e de duração do exame, potencial claustrofobia e maior custo. Além disso, pacientes pediátricos podem necessitar de exame sob anestesia e possui contraindicações para alguns pacientes (ex. marcapasso).

Este estudo possui algumas limitações metodológicas. Por se tratar de uma avaliação retrospectiva, os exames endoscópicos não se encontravam dentro de um intervalo de tempo adequado para correlacioná-los com as imagens por RM. Por questões de delineamento do estudo, o IADC foi escolhido como o padrão de referência. As vantagens deste índice incluem a ampla utilização em artigos científicos, o fácil cálculo, além do baixo custo. Entretanto, é um escore não aceito universalmente, pois é baseado predominantemente na avaliação subjetiva dos sintomas clínicos (BEST et al., 1976; GIROMETTI et al., 2008). Além disso, não foi realizada a comparação entre a ERM realizada em diferentes campos magnéticos (1.5T e 3.0T) devido a questões éticas.

8 CONCLUSÃO

A ERM de 3 Tesla obteve alta sensibilidade com a metodologia proposta neste estudo para a detecção de atividade inflamatória intestinal na Doença de Crohn, mediante a avaliação do espessamento parietal, edema mural e ralce parietal ao contraste. A enterorressonância de 3 Tesla é viável para o estudo da atividade inflamatória em pacientes com Doença de Crohn e foi bem tolerada pelos pacientes.

9 PERSPECTIVAS

O manejo clínico da DC, novas modalidades de tratamento e o impacto potencial da medicina personalizada permanecem temas de intenso interesse à medida que se expande a compreensão da fisiopatologia da doença.

A crescente compreensão genética da DC poderá, possivelmente, classificar a DC em subtipos, com base em marcadores genéticos, bem como utilizando marcadores sorológicos e biomarcadores microbianos.

Pelo caráter progressivo e destrutivo desta afecção, que acarreta danos irreversíveis ao trato gastrointestinal, observa-se um consenso crescente de que o objetivo final do manejo do paciente com DC seja alcançar o controle completo da atividade inflamatória e alterar o curso natural da doença.

A modificação da microbiota intestinal pode ser uma forma mais fisiológica de abordagem sustentada para o tratamento da DC. Medidas alternativas para a promoção da regulação da atividade celular, a restauração funcional da barreira mucosa e a eliminação do antígeno desencadeante podem ter importância aumentada na manutenção da remissão.

A cicatrização da mucosa pode tornar-se o objetivo terapêutico padrão e poderá ser o foco para as condutas. A terapia biológica com diferentes mecanismos de ação estará disponível; quando não houver resposta ao tratamento com uma droga, haverá, provavelmente, outras opções terapêuticas. Biossimilares têm o potencial de tornar os medicamentos biológicos mais acessíveis aos pacientes com DC (D'HAENS et al., 2014).

10 REFERÊNCIAS

AAMODT G, et al. The association between water supply and inflammatory bowel disease based on a 1990–1993 cohort study in southeastern Norway. **Am J Epidemiol**; v.168, p. 1065-1072, 2008.

AKISIK, F. M. et al. Abdominal MR imaging at 3.0 T. **Radiographics**, v. 27, n. 5, p. 1433-44; discussion 1462-4, Sep-Oct 2007.

ALLEZ, M.; LÉMANN, M. Role of endoscopy in predicting the disease course in inflammatory bowel disease. **World J Gastroenterol**, v. 16, n. 21, p. 2626-32, 2010.

AMITAI, M. M. et al. Magnetic resonance enterography in Crohn's disease: a guide to common imaging manifestations for the IBD physician. **J Crohns Colitis**, v. 7, n. 8, p. 603-15, Sep 2013.

ANNESE, V. et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 7, n. 12, p. 982-1018, 2013.

BAUMGART, D. C.; SANDBORN, W. J. Crohn's disease. **Lancet**, v. 380, n. 9853, p. 1590-605, Nov 3 2012.

BENITEZ, J.-M. et al. Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring. **Gut**, v. 62, n. 12, p. 1806-1816, 2013.

BERNSTEIN, C. N. et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. **Inflamm Bowel Dis**, v. 16, n. 1, p. 112-24, Jan 2010.

BEST, W. R. et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. **Gastroenterology**, v. 70, n. 3, p. 439-44, Mar 1976.

BLONSKI, W.; BUCHNER, A. M.; LICHTENSTEIN, G. R. Inflammatory bowel disease therapy: current state-of-the-art. **Curr Opin Gastroenterol**, v. 27, n. 4, p. 346-57, Jul 2011.

BUHMANN-KIRCHHOFF, S. et al. Functional cine MR imaging for the detection and mapping of intraabdominal adhesions: method and surgical correlation. **Eur Radiol**, v. 18, n. 6, p. 1215-1223, 2008.

BUHNER, S. et al. Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? **Gut**, v. 55, n. 3, p. 342-7, Mar 2006.

-
- BUISINE, M. P. et al. Abnormalities in mucin gene expression in Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 5, n. 1, p. 24-32, Feb 1999.
- CHATU, S.; SUBRAMANIAN, V.; POLLOK, R. C. Meta-analysis: diagnostic medical radiation exposure in inflammatory bowel disease. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 35, n. 5, p. 529-39, Mar 2012.
- CHOU, C. K. et al. MRI manifestations of gastrointestinal wall thickening. **Abdom Imaging**, v. 19, n. 5, p. 389-94, Sep-Oct 1994.
- COHEN, R. D. **Inflammatory Bowel Disease: Diagnosis and Therapeutics**. Humana Press, 2003. ISBN 9781603274333.
- DAMBHA, F.; TANNER, J.; CARROLL, N. Diagnostic imaging in Crohn's disease: what is the new gold standard? **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 28, n. 3, p. 421-436, 2014.
- DE COLOPROCTOLOGIA, S. B. et al. Doença de Crohn intestinal: manejo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 1, p. 10-13, 2011.
- DE CRUZ, P. et al. Mucosal healing in Crohn's disease: a systematic review. **Inflamm Bowel Dis**, p. 1-18, 2012.
- D'HAENS, G. R. et al. Future directions in inflammatory bowel disease management. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 8, n. 8, p. 726-734, 2014.
- FARMER, R.G., WHELAN, G., FAZIO, V.W. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. Relationship between the clinical pattern and prognosis. **Gastroenterology**, v. 88, p.1818-1825, 1985.
- FENG, Q. et al. Optimal b value of diffusion-weighted imaging on a 3.0 T magnetic resonance scanner in Crohn's disease. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 20, n. 35, p. 12621-7, 2014.
- FIDLER, J. L.; GUIMARAES, L.; EINSTEIN, D. M. MR imaging of the small bowel. **Radiographics**, v. 29, n. 6, p. 1811-25, Oct 2009.
- FIORINO, G. et al. Comparison between 1.5 and 3.0 Tesla magnetic resonance enterography for the assessment of disease activity and complications in ileo-colonic Crohn's disease. **Dig Dis Sci**, v. 58, n. 11, p. 3246-55, Nov 2013.
- FRANK, D. N. et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 104, n. 34, p. 13780-5, Aug 21 2007.
- FRANKE, A. et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. **Nat Genet**, v. 42, n. 12, p. 1118-25,
-

Dec 2010.

FURUKAWA, A. et al. Cross-sectional imaging in Crohn disease. **Radiographics**, v. 24, n. 3, p. 689-702, May-Jun 2004.

GEE, M. S.; HARISINGHANI, M. G. MRI in patients with inflammatory bowel disease. **J Magn Reson Imaging**, v. 33, n. 3, p. 527-34, Mar 2011.

GIROMETTI, R. et al. MRI scoring system including dynamic motility evaluation in assessing the activity of Crohn's disease of the terminal ileum. **Acad Radiol**, v. 15, n. 2, p. 153-64, Feb 2008.

GOURTSOYIANNIS, N. et al. Assessment of Crohn's disease activity in the small bowel with MR and conventional enteroclysis: preliminary results. **Eur Radiol**, v. 14, n. 6, p. 1017-24, Jun 2004.

GOURTSOYIANNIS, N. C. et al. Imaging of small intestinal Crohn's disease: comparison between MR enteroclysis and conventional enteroclysis. **Eur Radiol**, v. 16, n. 9, p. 1915-25, Sep 2006.

GOURTSOYIANNIS, N.C., PAPANIKOLAOU, N., KARANTANAS, A. Magnetic resonance imaging evaluation of small intestinal Crohn's disease. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v. 20, p.137-156, 2006.

HANAUER, S. B. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. **Lancet**, v. 359, n. 9317, p. 1541-9, May 4 2002.

HOU, J. K.; EL-SERAG, H.; THIRUMURTHI, S. Distribution and manifestations of inflammatory bowel disease in Asians, Hispanics, and African Americans: a systematic review. **Am J Gastroenterol**, v. 104, n. 8, p. 2100-9, Aug 2009.

IRVINE, E.J., et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. **Gastroenterology**. v. 106, p.287-296, 1994.

JAFFE, T. A.; MILLER, C. M.; MERKLE, E. M. Practice patterns in imaging of the pregnant patient with abdominal pain: a survey of academic centers. **American Journal of Roentgenology**, v. 189, n. 5, p. 1128-1134, 2007.

KALRA, M. K.; RIZZO, S. M.; NOVELLINE, R. A. Technologic innovations in computer tomography dose reduction: implications in emergency settings. **Emerg Radiol**, v. 11, n. 3, p. 127-8, Apr 2005.

KAMM, M. A. et al. Practical application of anti-TNF therapy for luminal Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 17, n. 11, p. 2366-2391, 2011.

KIRSNER, J. B. The historical basis of the idiopathic inflammatory bowel diseases.

Inflamm Bowel Dis, v. 1, n. 1, p. 2-26, 1995.

KRUIS, W. et al. Predictive factors for an uncomplicated long-term course of Crohn's disease: a retrospective analysis. **J Crohns Colitis**, v. 7, n. 7, p. e263-70, Aug 2013.

LAGHI, A. et al. MR imaging of the small bowel using polyethylene glycol solution as an oral contrast agent in adults and children with celiac disease: preliminary observations. **American Journal of Roentgenology**, v. 180, n. 1, p. 191-194, 2003.

LAGHI, A.; PAOLANTONIO, P.; PASSARIELLO, R. Small bowel. **Magnetic resonance imaging clinics of North America**, v. 13, n. 2, p. 331-348, 2005.

LAMB, C.A., et al. Faecal calprotectin or lactoferrin can identify postoperative recurrence in Crohn's disease. **Br J Surg**, v. 96, p. 663-674, 2009.

LANG, G. et al. Impact of Small Bowel MRI in Routine Clinical Practice on Staging of Crohn's Disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 9, n. 9, p. 784-794, 2015.

LEYENDECKER, J. R. et al. MR enterography in the management of patients with Crohn disease. **Radiographics**, v. 29, n. 6, p. 1827-46, Oct 2009.

LEMANN, M., et al. Fecal calprotectin and high sensitivity c-reactive protein levels to predict mucosal healing in patients with Crohn's disease. A subanalysis of the STORI study. **Gut**, v. 59, n. (suppl III), p. A80, .2010.

LOFTUS, E.; SCHOENFELD, P.; SANDBORN, W. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 16, n. 1, p. 51-60, 2002.

LOHAN, D. G. et al. MR enterography of small-bowel lymphoma: potential for suggestion of histologic subtype and the presence of underlying celiac disease. **American Journal of Roentgenology**, v. 190, n. 2, p. 287-293, 2008

MAGLINTE, D.D.T., HERLINGER, H. Single contrast and biphasic enteroclysis. In: Herlinger H, Maglinte DDT, eds. *Clinical radiology of the small intestine*. Philadelphia, Pa: Saunders, p.295-334, 1989.

MASSELLI, G. et al. Crohn disease: magnetic resonance enteroclysis. **Abdom Imaging**, v. 29, n. 3, p. 326-34, May-Jun 2004.

MCKENNA, D. et al. The use of MRI to demonstrate small bowel obstruction during pregnancy. **Br J Radiol**, v. 80, n. 949, p. e11-e14, 2007.

MOUSSATA, D. et al. Confocal laser endomicroscopy is a new imaging modality for recognition of intramucosal bacteria in inflammatory bowel disease in vivo. **Gut**, v. 60, n. 1, p. 26-33, Jan 2011

-
- O'NEILL, S. B. et al. Minimization of radiation exposure due to computed tomography in inflammatory bowel disease. **Clin Res Hepatol Gastroenterol**, v. 35, n. 2, p. 105-10, Feb 2011
- PANES, J. et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. **J Crohns Colitis**, v. 7, n. 7, p. 556-85, Aug 2013.
- PANES, J. et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 34, n. 2, p. 125-45, Jul 2011.
- PAOLANTONIO, P. et al. Adult celiac disease: MRI findings. **Abdom Imaging**, v. 32, n. 4, p. 433-440, 2007.
- PAREDES, J. M. et al. Contrast-enhanced ultrasonography: usefulness in the assessment of postoperative recurrence of Crohn's disease. **J Crohns Colitis**, v. 7, n. 3, p. 192-201, Apr 2013.
- PARKES, G. C.; WHELAN, K.; LINDSAY, J. O. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. **J Crohns Colitis**, v. 8, n. 8, p. 717-25, Aug 2014.
- PATEL, N. S. et al. Outcomes of computed tomography and magnetic resonance enterography in clinical practice of inflammatory bowel disease. **Dig Dis Sci**, v. 59, n. 4, p. 838-849, 2014.
- PRASSOPOULOS, P. et al. MR enteroclysis imaging of Crohn disease. **Radiographics**, v. 21 Spec No, p. S161-72, Oct 2001.
- RIEDER, F. et al. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review. **Gut**, p. gutjnl-2012-304353, 2013.
- SEMPERE, G. A. et al. MRI evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. **AJR Am J Roentgenol**, v. 184, n. 6, p. 1829-35, Jun 2005.
- SINHA, R. et al. Utility of high-resolution MR imaging in demonstrating transmural pathologic changes in Crohn disease. **Radiographics**, v. 29, n. 6, p. 1847-67, Oct 2009.
- SINHA, R. et al. MR enterography of Crohn disease: part 1, rationale, technique, and pitfalls. **AJR Am J Roentgenol**, v. 197, n. 1, p. 76-9, Jul 2011.
- _____. MR enterography of Crohn disease: part 2, imaging and pathologic findings. **AJR Am J Roentgenol**, v. 197, n. 1, p. 80-5, Jul 2011.
-

-
- SOKOL, H. et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 105, n. 43, p. 16731-6, Oct 28 2008.
- SPEHLMANN, M. E. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. **Inflamm Bowel Dis**, v. 14, n. 7, p. 968-76, Jul 2008.
- STAFFORD, R. J. High Field MRI: Technology, Applications, Safety, and Limitations. **The University of Texas MD Anderson Cancer Center**, 2004.
- TOLAN, D. J. et al. MR enterographic manifestations of small bowel Crohn disease. **Radiographics**, v. 30, n. 2, p. 367-84, Mar 2010.
- TUVLIN, J.A., et al. Smoking and inflammatory bowel disease: trends in familial and sporadic cohorts. **Inflamm Bowel Dis**, v. 13, p. 573-579, 2007.
- VAN ASSCHE, G. et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 4, n. 1, p. 7-27, 2010..
- VAN GEMERT-HORSTHUIS, K. et al. Feasibility of evaluating Crohn's disease activity at 3.0 Tesla. **J Magn Reson Imaging**, v. 24, n. 2, p. 340-348, Aug 2006.
- VAVRICKA, S. R. et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. **Am J Gastroenterol**, v. 106, n. 1, p. 110-9, Jan 2011.
- ZAPPA, M. et al. Which magnetic resonance imaging findings accurately evaluate inflammation in small bowel Crohn's disease? A retrospective comparison with surgical pathologic analysis. **Inflamm Bowel Dis**, v. 17, n. 4, p. 984-993, 2011.
- WILLING, B. P. et al. A pyrosequencing study in twins shows that gastrointestinal microbial profiles vary with inflammatory bowel disease phenotypes. **Gastroenterology**, v. 139, n. 6, p. 1844-1854 e1, Dec 2010.
-

ANEXOS

ANEXO A - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA PUC DO RS (CEP-PUC DO RS).

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



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo da atividade inflamatória através da ressonância magnética de 3Tesla em pacientes com suspeita Doença de Crohn

Pesquisador: Matteo Baldisserotto

Área Temática:

Versão:

CAAE: 33364414.4.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 735.411

Data da Relatoria: 18/07/2014

ANEXO B - ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO NA INFLAMMATORY BOWEL DISEASE.

Inflammatory Bowel Diseases



Magnetic resonance enterography at 3 tesla for assessment of inflammatory activity in Crohn's disease

Journal:	<i>Inflammatory Bowel Diseases</i>
Manuscript ID	IBD-15-0863
Wiley - Manuscript type:	Original Research Articles - Clinical
Date Submitted by the Author:	03-Dec-2015
Complete List of Authors:	Pacheco, Marcelo; Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Graduate Program in Medicine and Health Sciences Mattiello, Rita; Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Department of Public Health and Graduate Program in Pediatrics and Child Health Machado, Marta; Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Department of Gastroenterology, Hospital São Lucas Borba, Laura; Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Graduate Program in Medicine Baldisserotto, Matteo; Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Department of Radiology, Center for Molecular Imaging
Keywords:	Crohn disease, Magnetic resonance imaging, Enterography

SCHOLARONE™
Manuscripts

ew

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Magnetic resonance enterography at 3 tesla for assessment of inflammatory activity in Crohn's disease

Running Head: 3T MRI for assessment of inflammatory activity in Crohn's disease

Marcelo Almeida Pacheco,¹ Rita Mattiello,² Marta Brenner Machado,³ Laura Pletsch Borba,⁴ Matteo Baldisserotto⁵

¹ MD. Master's candidate, Graduate Program in Medicine and Health Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Rua Curitiba, 635, Pará de Minas, MG 35660-119, Brazil. E-mail: marcelopac@yahoo.com.br

² PhD. Department of Public Health and Graduate Program in Pediatrics and Child Health, School of Medicine, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil. Rua Nicola Mathias Falci, 151/1410, Porto Alegre, RS 91410-330, Brazil. E-mail: rita.mattiello@pucrs.br

³ MD, MSc. Department of Gastroenterology, Hospital São Lucas, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil. Rua Carlos Trein Filho, 750/303, Porto Alegre, RS 90450-120, Brazil. E-mail: mbrenner.voy@terra.com.br

⁴ Graduate Program in Medicine, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil. Rua João Caetano, 300, casa 06, Porto Alegre, RS 90470-260, Brazil. E-mail: laurapborba@gmmail.com

⁵ PhD. Department of Radiology, Center for Molecular Imaging, PUCRS Brain Institute, Porto Alegre, RS, Brazil. Av. Luiz Manoel Gonzaga, 58/1201, Porto Alegre, RS 90470-280, Brazil. E-mail: matteob@terra.com.br

Corresponding Author

Matteo Baldisserotto

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Av. Luiz Manoel Gonzaga, 58/1201

90470-280 - Porto Alegre, RS

Brazil

matteob@terra.com.br

Phone: +55-51-9982.9056

Fax: +55-51-3320.3485

Conflicts of Interest and Source of Funding

The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ABSTRACT

Background: The degree of inflammatory activity in transmural inflammation is largely unknown during Crohn's disease (CD) therapy. Magnetic resonance imaging (MRI) has high sensitivity and specificity for the assessment of disease activity, but few studies have been performed using 3.0 tesla (3T) MRI, which could improve accuracy in grading disease activity and has become more widely available.

Methods: Retrospective study of 63 consecutive patients (49% female, median age 34 years) with CD who underwent 3T MR enterography. Patients were allocated into one of two categories, using the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) as the reference standard: no activity/quiescent disease or active disease. The frequency of 10 conventional MRI findings of actively inflamed bowel and changes typical of CD were evaluated by two radiologists blinded to clinical data. Analyses were performed using the paired *t* test and Wilcoxon rank test.

Results: Mean patient age in the active and quiescent disease groups was 35.0 ± 13.2 and 34.6 ± 10.3 years respectively ($P=0.9$). Patients with active disease were more likely to have bowel wall enhancement (71% versus 44%, $P=0.03$), intramural edema (65% versus 28%, $P=0.005$), creeping fat (52% versus 16%, $P=0.004$), wall thickening > 3 mm (76% versus 44%, $P=0.01$), bowel stenosis (47% versus 12%, $P=0.006$), comb sign (39% versus 0%, $P=0.001$), and skip lesions (50% versus 12%, $P=0.003$).

Conclusion: Magnetic resonance enterography at 3 tesla has high sensitivity for assessment of bowel wall thickening, edema, and enhancement. It is a feasible imaging modality for assessment of inflammatory activity in patients with Crohn's disease.

Keywords: Crohn disease, magnetic resonance imaging, enterography

INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) is a chronic systemic inflammatory process of unknown etiology, incurable by clinical or surgical treatment, which primarily affects the gastrointestinal tract. Diagnosis of CD is established by combined analysis of clinical, endoscopic, radiological, laboratory, and histological data. The disease follows a markedly episodic course, with exacerbations (flares) interspersed with periods of remission.^{1,2}

The main clinical challenge in CD management consists of defining the means of achieving high rates of mucosal healing of inflamed bowel.³ Depending on the clinical setting, different combinations of imaging methods, biomarkers, and endoscopy can be used to monitor CD.⁴

Endoscopy allows assessment of colonic and distal ileal mucosal healing, an outcome associated with longer periods of remission.³ Biomarkers are an appealing alternative for assessment of small-bowel and colonic inflammation. The main biomarkers used in clinical practice are C-reactive protein (CRP) and fecal calprotectin, a reduction in serum levels of which has been clearly demonstrated in patients who respond to pharmacological treatment.⁴

Use of magnetic resonance (MR) enterography in CD has grown rapidly in recent years.⁵ Recently, Dambha et al. stated that MR enterography is proving to be the most precise tool for assessment of disease extension and distribution, with high sensitivity and specificity for inflammatory findings.^{6,7} Moreover, this method contributes to determination of CD phenotype through the Montreal classification and of tissue damage with the Lémann score.¹ The vast majority of MR enterography studies have been performed at 1.5 tesla (1.5T). The literature suggests that few investigations have employed high magnetic field (3 tesla, 3T) MRI systems to assess inflammatory activity. The growing trend of 3T MRI has been driven by a search for better image quality, with potential benefits for patient care, as well as by commercial aspects.⁸

1
2
3 Within this context, the present study aimed to assess the sensitivity and specificity of
4
5 3T MR enterography in identifying inflammatory activity and other changes typical of CD in
6
7 a comparative analysis of patients with active vs. quiescent disease.
8
9

10 11 12 **MATERIALS AND METHODS**

13 14 **Patient selection**

15
16 This retrospective, single-center study was conducted at a university-affiliated tertiary
17
18 care center between January 2012 and April 2015. Sixty-three consecutive patients with CD
19
20 who underwent 3T MR enterography were selected.
21

22
23 Two groups were defined. The first group included symptomatic patients with active
24
25 disease and a Crohn's Disease Activity Index (CDAI) > 150. The second group comprised
26
27 asymptomatic patients with quiescent disease and CDAI < 150. All participants had received
28
29 their diagnosis of CD and were receiving follow-up at the outpatient Inflammatory Bowel
30
31 Diseases (IBD) clinic run by the gastroenterology team of a tertiary hospital, under the
32
33 coordination of specialist gastroenterologists with extensive experience in IBD. CDAI scores
34
35 were calculated by the gastroenterology team.
36
37

38
39 The exclusion criteria were history of surgery in the past year and presence of fistulas
40
41 in patients with CDAI < 150, as this finding precludes definition of inactive disease. Over the
42
43 course of the study period, the MR enterography protocol of the study facility was modified
44
45 to include new sequences. However, this modification did not lead to the exclusion of any
46
47 patient from the sample. Presence of at least the following sequences was required: coronal
48
49 T2-weighted with and without fat saturation, coronal FIESTA, and pre- and post-contrast
50
51 volumetric T1 mapping. Clinical data were collected from the hospital database. Imaging data
52
53 were retrieved from the local radiology center picture archiving and communication system
54
55 (PACS).
56
57
58
59
60

Clinical assessment and CDAI

Measurement of CD activity can be made challenging by the various distribution patterns of this disease, as well as by the presence of complications.^{9,10}

Assessment of disease activity was based on the CDAI score, which has the advantage of being the marker most commonly used for this purpose in scientific research.^{11,12}

Prior endoscopy results were available for most patients. However, combined analysis of CDAI scores and endoscopy findings was not used in this study. This was justified by the limitations inherent to retrospective study designs and by the fact that, for the majority of patients, the time between last endoscopy and MR enterography was longer than deemed appropriate by the investigators.¹¹

Magnetic resonance imaging

MR enterography technique varies across institutions.¹³ At our facility, enterography is performed using oral contrast. Bowel preparation begins with an 8-hour fast, with the objective of reducing the presence of food residue within the small bowel loops. The patient is then given a 10-mg metoclopramide tablet and ingests approximately 1500 mL of 3% mannitol solution, in aliquots, over the course of 1 hour before imaging.

Enterography is then performed in a GE Signa HDxt 3T MR scanner. All patients receive an intravenous injection of the antispasmodic agent hyoscine butylbromide (Buscopan™) to suppress peristalsis and thus improve image quality. The following sequences were used for image acquisition: Coronal T2-weighted with and without fat saturation, coronal FIESTA, pre- and post-contrast volumetric T1 mapping, and diffusion-weighted imaging.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Data collection

MR enterography findings were evaluated by a radiologist (M.B.) with 30 years of experience in diagnostic imaging of the abdomen and by a clinical fellow in abdominal imaging (M.A.P.) with 5 years of experience. Both radiologists were blinded to clinical, laboratory, and endoscopy findings.

The items assessed by the examiners were well-established features of CD described in the literature.^{6, 14, 15} Essentially, scans were evaluated for the presence of wall enhancement, mural stratification, mural edema, fat wrapping, bowel wall thickening > 3 mm, gastrointestinal tract stenosis, mesenteric vascular engorgement (comb sign), skip lesions, free fluid in the abdomen, and lymphadenopathy, according to a previous study.¹⁶ These variables are described in Table 1.

Divergences between the two examiners were resolved by consensus.

Reference standard

The diagnosis of CD was established at the outpatient IBD clinic run by the gastroenterology team of a tertiary hospital. Clinical data for each patient were obtained from the gastroenterology team via a chart review. One gastroenterologist (M.B.M) with subspecialty training and 25 years of experience in IBD management, blinded to imaging findings, classified each patient as having quiescent or active disease (stratified as mild, moderate, or severe). This classification is beyond the scope of this article. Disease duration was defined as the time from diagnosis to MR enterography.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies. Student's *t* test was used to compare means between groups. In case of data asymmetry, the Mann–

1
2
3 Whitney *U* test was used instead. Pearson's chi-square test or Fisher's exact test were used to
4
5 compare proportions. The significance level was set at 5%, and all analyses were carried out
6
7 in SPSS 21.0.
8
9

10 11 12 **ETHICAL CONSIDERATIONS**

13
14 This study was approved by the Research Ethics Committee of the facility at which it
15
16 was conducted, and written informed consent was obtained from all participants.
17
18

19 20 21 **RESULTS**

22
23 Sixty-three patients with CD were included in the analysis. Thirty-eight (60.3%) had
24
25 active disease and 25 (39.7%) were in remission. Mean patient age in the active and quiescent
26
27 disease groups was 35.0 ± 13.2 and 34.6 ± 10.3 years respectively ($P = 0.9$); 31 patients
28
29 (49.2%) were male (Table 2).
30

31
32 Twenty-nine patients in the active group (76%) and 11 (28%) in the quiescent group
33
34 had bowel wall thickening > 3 mm ($P = 0.03$). Intramural edema was found in 25 patients
35
36 (68%) in the active group (Figure 1 and 2) and 7 (28%) in the quiescent group ($P = 0.005$). In
37
38 this retrospective study, 27 patients (71%) in the active group and 11 (28%) in the quiescent
39
40 group exhibited mural enhancement ($P = 0.03$); 20 (52%) in the active group and 4 (16%) in
41
42 the quiescent group ($P < 0.004$) had mesenteric fat wrapping. Mesenteric vascular
43
44 engorgement (the "comb sign") was identified in 15 patients in the active group (39%) and
45
46 none in the quiescent group ($P = 0.001$). Skip lesions in the small bowel were found in 19
47
48 patients (50%) in the active group and 3 (12%) in the quiescent group ($P = 0.003$) (Table 3).
49

50
51 In this sample, 3T MR enterography was well tolerated. There were no cases of
52
53 significant intolerance to the volume of oral solution ingested. No scan had to be stopped due
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 to claustrophobia, and information provided before imaging ensured that patients tolerated
4
5 the increased frequency of bowel movements after the scan.
6
7

8 9 10 **DISCUSSION**

11 The present study demonstrated that 3T MR enterography has high sensitivity and
12
13 specificity for assessment of CD activity with the CDAI used as reference standard.
14

15 The most sensitive variables were those related to the bowel wall, namely: thickening,
16
17 enhancement, and edema (Tables 1 and 2). Benitez et al and Sempere et al reported these
18
19 same findings as the main parameters correlated with bowel inflammation and CD activity
20
21 and severity.^{4, 17}
22
23

24 Skip lesions and fat wrapping, signs described in the literature as specific for CD,^{6, 18}
25
26 were also highly specific in our study; however, their sensitivity was only 50% and 52%
27
28 respectively. Stenosis, a common finding in patients with CD, was present in nearly half of
29
30 patients with active disease but in only 3 patients in remission. However, isolated stenosis
31
32 with bowel wall thickening carries a vast differential diagnosis, which includes infections;
33
34 radiation enteritis; neutropenic enteritis in immunocompromised patients; and malignancies
35
36 such as lymphoma, carcinoid tumor, and adenocarcinoma, which are more frequent in
37
38 patients with CD, although only rarely affect the small bowel.⁶
39
40
41

42 Free fluid in the abdominal cavity and lymphadenopathy were the least valuable signs
43
44 when assessed in isolation. The comb sign had high specificity but low sensitivity, and may
45
46 be found adjacent to inflamed bowel segments. Large-bowel involvement was similar in the
47
48 two groups, and may be present in isolation or associated with small-bowel inflammation.
49
50

51 Other recent studies^{19, 20} reported higher sensitivity and specificity values, but using as
52
53 reference standard the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) guideline or
54
55 clinical information combined with endoscopy and laboratory findings. We believe the
56
57
58
59
60

1
2
3 accuracy of 3T MR enterography will improve when clinical information combined with
4
5 endoscopy and laboratory findings or the ECCO guidelines are used as the gold standard for
6
7 comparison. The use of different reference standards may have contributed to the slightly
8
9 lower sensitivity and specificity values found in this study.
10

11
12 The present investigation did not set out to compare 1.5T versus 3.0T MR
13
14 enterography. Our examiners had experience with both magnetic fields and considered the
15
16 images as having excellent quality for interpretation and identification of the selected
17
18 inflammation parameters, with no negative impact on evaluation of scans (Figure 1).
19

20
21 The examiners in this study were two blinded radiologists. Despite the difference in
22
23 experience between the examiners, both provided similar evaluations. The results of
24
25 interobserver agreement analysis were consistent with excellent agreement between the two
26
27 examiners, with kappa coefficients ranging from 0.93 to 1.00 ($P < 0.001$).
28

29
30 In a recent article, Benitez et al argued that MR enterography is the gold standard for
31
32 assessment of young patients with CD who require numerous follow-up scans, as it does not
33
34 expose patients to ionizing radiation.⁴ In CD, this modality can be used to evaluate the
35
36 presence of inflammatory activity, analyze disease extension, and locate disease-related
37
38 changes. Complications associated with mural inflammation, such as stenosis, adhesions, and
39
40 abscess formation, can also be identified. In addition, this method has an important role to
41
42 play in preoperative planning.⁴ Pelvic MR enterography has superseded other techniques and
43
44 is now considered the most valuable method for evaluation of perianal fistula.^{7,20} It can also
45
46 be used to rule out CD in patients with symptoms of this condition but a low index of
47
48 suspicion.⁶ The advantages of 3T MR enterography include its ability to demonstrate both
49
50 mural and extramural abnormalities and the possibility of evaluating areas not accessible to
51
52 colonoscopy and ileoscopy. In addition, as compared to computed tomography (CT), MR
53
54 enterography provides higher resolution and contrast between soft tissues, which enables
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

superior visualization of the characteristics of fibrotic and inflammatory tissues.²⁰

Disadvantages include geographically heterogeneous availability, more time-consuming interpretation, longer scan duration, potential for claustrophobia, and increased cost. Furthermore, pediatric patients may require general anesthesia, and it is contraindicated in some patients (e.g., pacemaker recipients).

This study has some methodological limitations. Due to the retrospective design, we did not have access to endoscopic findings recent enough for adequate comparison with MRI. Also for design-related reasons, the CDAI was selected as the reference standard, as its use in clinical trials is widespread. Furthermore, it is easily calculated and inexpensive. However, this score is not universally accepted, as it is based predominantly on subjective assessment of clinical symptoms.²¹ Due to ethical issues, we did not compare MR enterography at 1.5T versus 3.0T.

CONCLUSION

Magnetic resonance enterography at 3 tesla has high sensitivity for assessment of bowel wall thickening, edema, and enhancement. 3T MR enterography is a feasible imaging modality for assessment of inflammatory activity in patients with Crohn's disease.

REFERENCES

1. Baumgart DC, Sandborn WF. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380:1590–1605.
2. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:112-124.
3. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, et al. Mucosal healing in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:429-444.
4. Benitez JM, Meuwis MA, Reenaers C, et al. Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring. *Gut*. 2013;62:1806-1816.
5. Higgins PD, Fletcher JG. Characterization of inflammation and fibrosis in Crohn's disease lesions by magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:441-443.
6. Tolan DJ, Greenhalgh R, Zealley IA, et al. MR enterographic manifestations of small bowel Crohn disease. *Radiographics*. 2010;30:367-384.
7. Dambha F, Tanner J, Carroll N. Diagnostic imaging in Crohn's disease: what is the new gold standard? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014;28:421-436.
8. Akisik FM, Sandrasegaran K, Aisen AM, et al. Abdominal MR imaging at 3.0 T. *Radiographics*. 2007;27:1433-1444; discussion 1462-1434.
9. Sociedade brasileira de coloproctologia, Colegio brasileiro de cirurgia digestiva, Sociedade brasileira de patologia, et al. Intestinal Crohn's disease: management. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57:10-13.
10. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013;7:556-585.
11. Kamm MA, Ng SC, De Cruz P, et al. Practical application of anti-TNF therapy for luminal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:2366-2391.

- 1
2
3 12. Patel NS, Pola S, Muralimohan R, et al. Outcomes of computed tomography and
4
5 magnetic resonance enterography in clinical practice of inflammatory bowel disease. *Dig Dis*
6
7 *Sci.* 2014;59:838-849.
- 8
9 13. Leyendecker JR, Bloomfeld RS, DiSantis DJ, et al. MR enterography in the management
10
11 of patients with Crohn disease. *Radiographics.* 2009;29:1827-1846.
- 12
13 14. Sinha R, Verma R, Verma S, et al. MR Enterography of Crohn Disease: Part 1 Rationale
14
15 Technique and Pitfalls. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197:76-79.
- 16
17 15. Sinha R, Verma R, Verma S, et al. MR enterography of Crohn disease: part 2, imaging
18
19 and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197:80-85.
- 20
21 16. Leyendecker JR, Bloomfeld RS, DiSantis DJ, et al. MR enterography in the management
22
23 of patients with Crohn disease. *Radiographics.* 2009;29:1827-1846.
- 24
25 17. Sempere GA, Martinez Sanjuan V, Medina Chulia E, et al. MRI evaluation of
26
27 inflammatory activity in Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:1829-1835.
- 28
29 18. Sinha R, Rajiah P, Murphy P, et al. Utility of high-resolution MR imaging in
30
31 demonstrating transmural pathologic changes in Crohn disease. *Radiographics.*
32
33 2009;29:1847-1867.
- 34
35 19. Lang G, Schmiegel W, Nicolas V, et al. Impact of Small Bowel MRI in Routine Clinical
36
37 Practice on Staging of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9:784-794.
- 38
39 20. Amitai MM, Ben-Horin S, Eliakim R, et al. Magnetic resonance enterography in Crohn's
40
41 disease: a guide to common imaging manifestations for the IBD physician. *J Crohns Colitis.*
42
43 2013;7:603-615.
- 44
45 21. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity
46
47 index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976;70:439-444.
- 48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Magnetic resonance (MR) enterography of a 47-year-old man with active Crohn's disease (CD), including coronal T2-weighted sequences with and without fat saturation (**A** and **B**) and post-contrast T1-weighted imaging (**C**). Panels **A** and **B** show thickening and mural edema affecting an extensive segment of the ileum, as well as fat wrapping. Panel **C** shows anomalous mural contrast enhancement. Despite medical therapy, the patient developed bowel obstruction requiring surgical treatment. The surgical specimen clearly demonstrates areas of bowel stenosis interposed with dilated segments (**D**).

Figure 2. Representative MR enterography images from a 24-year-old female, with a long-standing diagnosis of severe Crohn's disease, on biologic therapy for 2 years. **A)** Coronal post-contrast T1-weighted volumetric images obtained before treatment, showing evidence of inflammation and stenosis (arrow) in an ileal segment. **B)** Coronal post-contrast T1-weighted volumetric images obtained at the same level after 2 years of therapy, showing resolution of inflammatory findings but persistent stenosis (arrow). **C)** Coronal post-contrast T1-weighted volumetric images obtained before treatment, showing evidence of inflammation and stenosis (arrow) in two ileal segments. **D)** Coronal post-contrast T1-weighted volumetric images obtained at the same level after 2 years of therapy, showing resolution of inflammatory findings but persistent stenosis. **E)** Coronal post-contrast T1-weighted volumetric images showing multiple enlarged mesenteric lymph nodes (arrows). **F)** Coronal post-contrast T1-weighted volumetric images obtained at the same level after 2 years of therapy, showing reductions in lymph node volume (arrows).

TABLES

Table 1. Parameters of interest for assessment of bowel inflammation in Crohn's disease and corresponding MR enterography findings.

Condition	MR enterography parameter	Definition
Acute inflammation	Wall thickening	Bowel wall thickness > 3 mm
	Mural enhancement	Bowel wall segment exhibiting greater contrast enhancement as compared to healthy segments
	Mural edema	Hyperintensity ("bright signal") on fat-suppressed T2-weighted sequences
	Post-contrast mural stratification	Visualization of two or three distinct layers after contrast infusion, reflecting submucosal edema and mucosal/serosal enhancement
	Mesenteric vascular engorgement (comb sign)	Dilatation of vasa recta adjacent to the inflamed bowel segment
	Lymphadenopathy	Lymph node > 1.0 cm in the short-axis diameter
	Fat wrapping	Increased mesenteric fat, producing a mass effect, manifested as anatomic displacement of the mesenteric vasculature or fat surrounding the abdominal viscera. It is frequently asymmetric and preferentially involves the mesenteric border of the intestine, although fibrofatty proliferation surrounding loops of bowel is common.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 2. Patient demographics

Patients	Active disease group	Quiescent disease group	P
Number of patients	38	25	-
Percentage of patients with CD	100%	100%	-
Age in years, mean (\pm standard deviation)	35.0 (\pm 13.2)	34.6 (\pm 10.3)	0.912
Men (%)	20 (52.6)	11 (44.0)	0.680
Disease duration in years, median (IQR)	4 (1–7)	3 (1–8)	0.873

CD, Crohn's disease; IQR, interquartile range

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

Table 3. Imaging findings

Variable	Active disease	Quiescent disease	P	Sn	Sp	PPV	NPV
Wall thickening, n (%)	29 (76.3)	11 (44)	0.019	76.31	56.0	72.5	60.9
Mural enhancement, n (%)	28 (73.7)	11 (44)	0.035	73.7	56.0	71.8	58.3
Mural stratification, n (%)	23 (60.5)	9 (36)	0.099	60.5	64.0	71.9	51.6
Mural edema, n (%)	25 (65.8)	7 (28)	0.007	65.8	72.0	78.1	58.1
Fat wrapping, n (%)	20 (52.6)	4 (16)	0.008	52.6	84.0	83.3	53.8
Comb sign, n (%)	15 (39.5)	0	0.001	39.5	100	100	52.1
Lymphadenopathy, n (%)	6 (15.8)	6 (24)	0.517	15.8	76.0	50.0	37.3
Free fluid, n (%)	3 (7.9)	4 (16.0)	0.421	7.9	84.0	42.9	37.5
Stenosis, n (%)	18 (47.4)	3 (12)	0.008	47.4	88.0	85.7	52.4
Skip lesions, n (%)	19 (50)	3 (12)	0.005	50.0	88.0	86.4	53.7
LI, n (%)	5 (13.2)	5 (20)	0.5	13.2	80	50	37.7

LI, large intestine

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

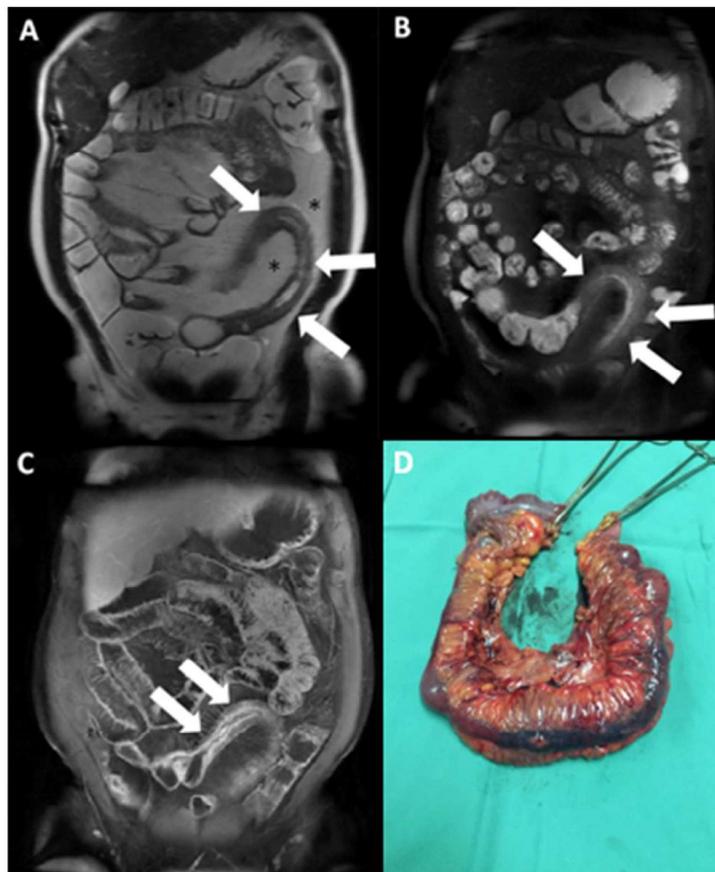


Figure 1. Magnetic resonance (MR) enterography of a 47-year-old man with active Crohn's disease (CD), including coronal T2-weighted sequences with and without fat saturation (A and B) and post-contrast T1-weighted imaging (C). Panels A and B show thickening and mural edema affecting an extensive segment of the ileum, as well as fat wrapping. Panel C shows anomalous mural contrast enhancement. Despite medical therapy, the patient developed bowel obstruction requiring surgical treatment. The surgical specimen clearly demonstrates areas of bowel stenosis interposed with dilated segments (D).
99x121mm (300 x 300 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

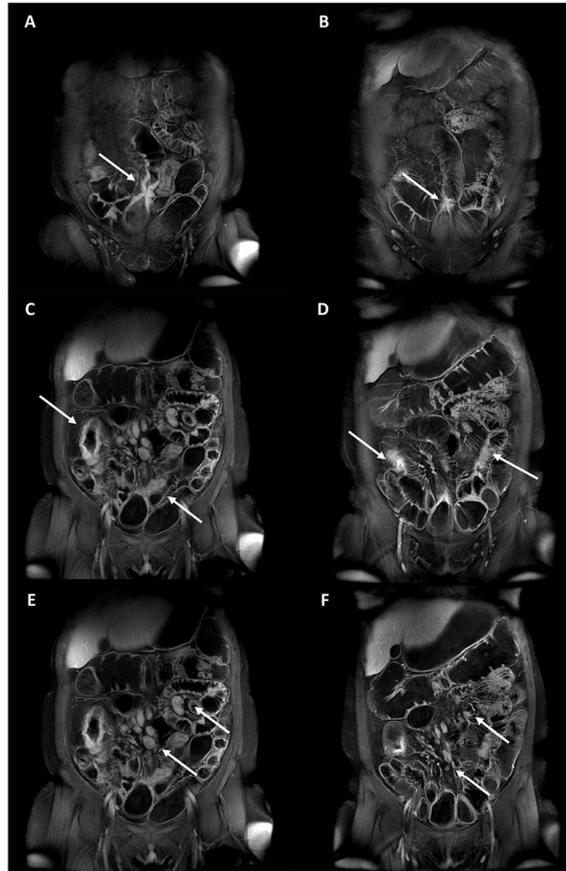


Figure 2. Representative MR enterography images from a 24-year-old female, with a long-standing diagnosis of severe Crohn's disease, on biologic therapy for 2 years. A) Coronal post-contrast T1-weighted volumetric images obtained before treatment, showing evidence of inflammation and stenosis (arrow) in an ileal segment. B) Coronal post-contrast T1-weighted volumetric images obtained at the same level after 2 years of therapy, showing resolution of inflammatory findings but persistent stenosis (arrow). C) Coronal post-contrast T1-weighted volumetric images obtained before treatment, showing evidence of inflammation and stenosis (arrow) in two ileal segments. D) Coronal post-contrast T1-weighted volumetric images obtained at the same level after 2 years of therapy, showing resolution of inflammatory findings but persistent stenosis. E) Coronal post-contrast T1-weighted volumetric images showing multiple enlarged mesenteric lymph nodes (arrows). F) Coronal post-contrast T1-weighted volumetric images obtained at the same level after 2 years of therapy, showing reductions in lymph node volume (arrows).
99x153mm (300 x 300 DPI)

ANEXO C - ARTIGO SUBMETIDO À PUBLICAÇÃO NA EUROPEAN RADIOLOGY

European Radiology

Magnetic resonance enterography at 3 tesla for assessment of inflammatory activity in Crohn's disease --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	EURA-D-16-00235
Full Title:	Magnetic resonance enterography at 3 tesla for assessment of inflammatory activity in Crohn's disease
Article Type:	Original Article
Funding Information:	
Abstract:	<p>Objective: Magnetic resonance imaging (MRI) has high sensitivity and specificity for the assessment of disease activity, but few studies have been performed using 3.0 tesla (3T) MRI.</p> <p>Methods: Retrospective study of 63 consecutive patients (49% female, median age 34 years) with CD who underwent 3T MR enterography. Patients were allocated into one of two categories, using the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) as the reference standard: no activity/quiescent disease or active disease. Two radiologists blinded to clinical data evaluated the frequency of MRI findings.</p> <p>Results: Mean patient age in the active and quiescent disease groups was 35.0±13.2 and 34.6±10.3 years respectively (P=0.9). Patients with active disease were more likely to have bowel wall enhancement (71% versus 44%, P=0.03), intramural edema (65% versus 28%, P=0.005), creeping fat (52% versus 16%, P=0.004), wall thickening > 3 mm (76% versus 44%, P=0.01), bowel stenosis (47% versus 12%, P=0.006), comb sign (39% versus 0%, P=0.001), and skip lesions (50% versus 12%, P=0.003).</p> <p>Conclusion: 3T MR enterography is a feasible and highly sensitive for assessment of inflammatory bowel activity.</p>
Corresponding Author:	Matteo Baldisserotto, M.D., Ph.D. Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul Porto Alegre, RS BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Pontificia Universidade Catolica do Rio Grande do Sul
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Matteo Baldisserotto, M.D., Ph.D.
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Matteo Baldisserotto, M.D., Ph.D. Rita Matiello, Ph.D. Marcelo Pacheco, M.D. Laura P Borba, Medical Student Marta B Machado, M.D., Ph.D.
Order of Authors Secondary Information:	
Author Comments:	<p>Dr. Maximilian F. Reiser Editor-in-Chief European Radiology</p> <p>Dear Dr. Reiser,</p> <p>We have submitted an article entitled "Magnetic resonance enterography at 3 tesla for</p>

	<p>assessment of inflammatory activity in Crohn's disease," which we would like you to consider for publication in European Radiology</p> <p>.</p> <p>The manuscript has not been submitted to any other journals, and will not be submitted elsewhere while under consideration by European Radiology. If the paper is accepted for publication in the journal, it will not be published elsewhere, either in similar form or verbatim, without permission of the publisher.</p> <p>All authors declare that they have no conflicts of interest. In addition, all authors have read and approved the manuscript as submitted, are qualified for authorship, believe the submission represents honest work and take full responsibility for the reported findings.</p> <p>We look forward to hearing from you regarding the status of our manuscript. In the meantime, please feel free to contact us if you need any additional information.</p> <p>Sincerely,</p> <p>Matteo Baldisserotto Av. Luiz Manoel Gonzaga, 58/1201 90470-280 - Porto Alegre, RS Brazil matteob@terra.com.br Phone: +55-51-9982.9056 Fax: +55-51-3320.3485</p>
Opposed Reviewers:	

Title Page (Title, Authors, Institutions, Contact Information)

Magnetic resonance enterography at 3 tesla for assessment of inflammatory activity in Crohn's disease

Running Head: 3T MRI for assessment of inflammatory activity in Crohn's disease

Marcelo Almeida Pacheco,¹ Rita Mattiello,² Marta Brenner Machado,³ Laura Pletsch Borba,⁴ Matteo Baldisserotto⁵

¹ MD. Master's candidate, Graduate Program in Medicine and Health Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Rua Curitiba, 635, Pará de Minas, MG 35660-119, Brazil. E-mail: marcelopac@yahoo.com.br

² PhD. Department of Public Health and Graduate Program in Pediatrics and Child Health, School of Medicine, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil. Rua Nicola Mathias Falci, 151/1410, Porto Alegre, RS 91410-330, Brazil. E-mail: rita.mattiello@pucrs.br

³ MD, MSc. Department of Gastroenterology, Hospital São Lucas, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil. Rua Carlos Trein Filho, 750/303, Porto Alegre, RS 90450-120, Brazil. E-mail: mbrenner.voy@terra.com.br

⁴ Graduate Program in Medicine, PUCRS, Porto Alegre, RS, Brazil. Rua João Caetano, 300, casa 06, Porto Alegre, RS 90470-260, Brazil. E-mail: lauraborba@gmmail.com

⁵ PhD. Department of Radiology, Center for Molecular Imaging, PUCRS Brain Institute, Porto Alegre, RS, Brazil. Av. Luiz Manoel Gonzaga, 58/1201, Porto Alegre, RS 90470-280, Brazil. E-mail: matteob@terra.com.br

Corresponding Author

Matteo Baldisserotto

Av. Luiz Manoel Gonzaga, 58/1201

90470-280 - Porto Alegre, RS

Brazil

matteob@terra.com.br

Phone: +55-51-9982.9056

Fax: +55-51-3320.3485

Name and street address of the institution from which the work originated:

Imaging Molecular Center, Brain Institute and School of Medicina, Pontificia

Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, RS, Brazil.

Main Document (blinded)

Magnetic resonance enterography at 3 tesla for assessment of inflammatory activity in

Crohn's disease

Objective:

Magnetic resonance imaging (MRI) has high sensitivity and specificity for the assessment of disease activity, but few studies have been performed using 3.0 tesla (3T) MRI.

Methods: Retrospective study of 63 consecutive patients (49% female, median age 34 years) with CD who underwent 3T MR enterography. Patients were allocated into one of two categories, using the Crohn's Disease Activity Index (CDAI) as the reference standard: no activity/quiescent disease or active disease. Two radiologists blinded to clinical data evaluated the frequency of MRI findings.

Results:

Mean patient age in the active and quiescent disease groups was 35.0 ± 13.2 and 34.6 ± 10.3 years respectively ($P = 0.9$). Patients with active disease were more likely to have bowel wall enhancement (71% versus 44%, $P = 0.03$), intramural edema (65% versus 28%, $P = 0.005$), creeping fat (52% versus 16%, $P = 0.004$), wall thickening > 3 mm (76% versus 44%, $P = 0.01$), bowel stenosis (47% versus 12%, $P = 0.006$), comb sign (39% versus 0%, $P = 0.001$), and skip lesions (50% versus 12%, $P = 0.003$).

Conclusion:

3T MR enterography is a feasible and highly sensitive for assessment of inflammatory bowel activity.

Keywords:

Crohn disease; Crohn's disease activity index; inflammatory bowel disease; magnetic resonance imaging; enterography.

Key points:

- 3T MR enterography is accurate for assessment inflammatory activity in Crohn Disease.
- 3T MR enterography is a feasible for assessment of inflammatory bowel activity.
- Bowel wall thickening, edema, and enhancement are sensitive for assessment inflammatory activity.

INTRODUCTION

Crohn's disease (CD) is a chronic systemic inflammatory process of unknown etiology, incurable by clinical or surgical treatment, which primarily affects the gastrointestinal tract. Diagnosis of CD is established by combined analysis of clinical, endoscopic, radiological, laboratory, and histological data. The disease follows a markedly episodic course, with exacerbations (flares) interspersed with periods of remission (1, 2).

The main clinical challenge in CD management consists of defining the means of achieving high rates of mucosal healing of inflamed bowel (3). Depending on the clinical setting, different combinations of imaging methods, biomarkers, and endoscopy can be used to monitor CD (4).

Endoscopy allows assessment of colonic and distal ileal mucosal healing, an outcome associated with longer periods of remission (3). Biomarkers are an appealing alternative for assessment of small-bowel and colonic inflammation. The main biomarkers used in clinical practice are C-reactive protein (CRP) and fecal calprotectin, a reduction in serum levels of which has been clearly demonstrated in patients who respond to pharmacological treatment (4).

Use of magnetic resonance (MR) enterography in CD has grown rapidly in recent years (5). Recently, Dambha et al. stated that MR enterography is proving to be the most

1 precise tool for assessment of disease extension and distribution, with high sensitivity and
2 specificity for inflammatory findings (6, 7). Moreover, this method contributes to
3 determination of CD phenotype through the Montreal classification and of tissue damage
4 with the Lémann score (1). The vast majority of MR enterography studies have been
5 performed at 1.5 tesla (1.5T). The literature suggests that few investigations have employed
6 high magnetic field (3 tesla, 3T) MRI systems to assess inflammatory activity. The growing
7 trend of 3T MRI has been driven by a search for better image quality, with potential benefits
8 for patient care, as well as by commercial aspects (8).

9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Within this context, the present study aimed to assess the sensitivity and specificity of 3T MR enterography in identifying inflammatory activity and other changes typical of CD in a comparative analysis of patients with active vs. quiescent disease.

MATERIALS AND METHODS

Patient selection

This study was approved by the Research Ethics Committee of the facility at which it was conducted, and written informed consent was obtained from all participants.

This retrospective, single-center study was conducted at a university-affiliated tertiary care center between January 2012 and April 2015. Sixty-three consecutive patients with CD who underwent 3T MR enterography were selected.

Two groups were defined. The first group included symptomatic patients with active disease and a Crohn's Disease Activity Index (CDAI) > 150. The second group comprised asymptomatic patients with quiescent disease and CDAI < 150. All participants had received their diagnosis of CD and were receiving follow-up at the outpatient Inflammatory Bowel Diseases (IBD) clinic run by the gastroenterology team of a tertiary hospital, under the

1 coordination of specialist gastroenterologists with extensive experience in IBD. CDAI scores
2 were calculated by the gastroenterology team.
3

4 The exclusion criteria were history of surgery in the past year and presence of fistulas
5 in patients with CDAI < 150, as this finding precludes definition of inactive disease. Over the
6 course of the study period, the MR enterography protocol of the study facility was modified
7 to include new sequences. However, this modification did not lead to the exclusion of any
8 patient from the sample. Presence of at least the following sequences was required: coronal
9 T2-weighted with and without fat saturation, coronal FIESTA, and pre- and post-contrast
10 volumetric T1 mapping. Clinical data were collected from the hospital database. Imaging data
11 were retrieved from the local radiology center picture archiving and communication system
12 (PACS).
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

28 **Clinical assessment and CDAI**

29 Measurement of CD activity can be made challenging by the various distribution
30 patterns of this disease, as well as by the presence of complications (9, 10).
31
32

33 Assessment of disease activity was based on the CDAI score, which has the advantage
34 of being the marker most commonly used for this purpose in scientific research (11, 12).
35
36

37 Prior endoscopy results were available for most patients. However, combined analysis
38 of CDAI scores and endoscopy findings was not used in this study. This decision was based
39 on the fact that endoscopy cannot assess all segments of the small bowel, and thus has limited
40 value as a reference standard.
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51

52 **Magnetic resonance imaging**

53 MR enterography technique varies across institutions (13). At our facility,
54 enterography is performed using oral contrast. Bowel preparation begins with an 8-hour fast,
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 with the objective of reducing the presence of food residue within the small bowel loops. The
2 patient is then given a 10-mg metoclopramide tablet and ingests approximately 1500 mL of
3
4 3% mannitol solution, in aliquots, over the course of 1 hour before imaging.
5
6

7 Enterography is then performed in a GE Signa HDxt 3T MR scanner. All patients
8
9 receive an intravenous injection of the antispasmodic agent hyoscine butylbromide
10
11 (Buscopan™) to suppress peristalsis and thus improve image quality. The following
12
13 sequences were used for image acquisition: Coronal T2-weighted with and without fat
14
15 saturation, coronal FIESTA, pre- and post-contrast volumetric T1 mapping, and diffusion-
16
17 weighted imaging.
18
19
20
21
22

23 **Data collection**

24
25 MR enterography findings were evaluated by a radiologist (M.B.) with 30 years of
26
27 experience in diagnostic imaging of the abdomen and by a clinical fellow in abdominal
28
29 imaging (M.A.P.) with 5 years of experience. Both radiologists were blinded to clinical,
30
31 laboratory, and endoscopy findings.
32
33
34

35
36 The items assessed by the examiners were well-established features of CD described
37
38 in the literature (6, 14, 15). Essentially, scans were evaluated for the presence of wall
39
40 enhancement, mural stratification, mural edema, fat wrapping, bowel wall thickening > 3 mm,
41
42 gastrointestinal tract stenosis, mesenteric vascular engorgement (comb sign), skip lesions,
43
44 free fluid in the abdomen, and lymphadenopathy, according to a previous study (13). These
45
46 variables are described in Table 1.
47
48
49

50 Divergences between the two examiners were resolved by consensus.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Reference standard

1
2 The diagnosis of CD was established at the outpatient IBD clinic run by the
3
4 gastroenterology team of a tertiary hospital. Clinical data for each patient were obtained from
5
6 the gastroenterology team via a chart review. One gastroenterologist (M.B.M) with
7
8 subspecialty training and 25 years of experience in IBD management, blinded to imaging
9
10 findings, classified each patient as having quiescent or active disease (stratified as mild,
11
12 moderate, or severe). This classification is beyond the scope of this article. Disease duration
13
14 was defined as the time from diagnosis to MR enterography.
15
16
17
18
19
20

Statistical analysis

21
22 Categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies. Student's *t*
23
24 test was used to compare means between groups. In case of data asymmetry, the Mann–
25
26 Whitney *U* test was used instead. Pearson's chi-square test or Fisher's exact test were used to
27
28 compare proportions. The significance level was set at 5%, and all analyses were carried out
29
30 in SPSS 21.0.
31
32
33
34
35
36
37

RESULTS

38
39 Sixty-three patients with CD were included in the analysis. Thirty-eight (60.3%) had
40
41 active disease and 25 (39.7%) were in remission. Mean patient age in the active and quiescent
42
43 disease groups was 35.0 ± 13.2 and 34.6 ± 10.3 years respectively ($P=0.9$); 31 patients
44
45 (49.2%) were male (Table 2).
46
47
48
49

50
51 Twenty-nine patients in the active group (76%) and 11 (28%) in the quiescent group
52
53 had bowel wall thickening > 3 mm ($P=0.03$). Intramural edema was found in 25 patients
54
55 (68%) in the active group (Figure 1 and Figure 2) and 7 (28%) in the quiescent group
56
57 ($P=0.005$). In this retrospective study, 27 patients (71%) in the active group and 11 (28%) in
58
59
60
61
62
63
64
65

1 the quiescent group exhibited mural enhancement ($P = 0.03$); 20 (52%) in the active group
2 and 4 (16%) in the quiescent group ($P < 0.004$) had mesenteric fat wrapping. Mesenteric
3 vascular engorgement (the “comb sign”) was identified in 15 patients in the active group
4 (39%) and none in the quiescent group ($P = 0.001$). Skip lesions in the small bowel were
5 found in 19 patients (50%) in the active group and 3 (12%) in the quiescent group ($P = 0.003$)
6 (Table 3).
7
8
9
10
11
12
13

14 In this sample, 3T MR enterography was well tolerated. There were no cases of
15 significant intolerance to the volume of oral solution ingested. No scan had to be stopped due
16 to claustrophobia, and information provided before imaging ensured that patients tolerated
17 the increased frequency of bowel movements after the scan.
18
19
20
21
22
23
24

25 DISCUSSION

26 The present study demonstrated that 3T MR enterography has high sensitivity and
27 specificity for assessment of CD activity with the CDAI used as reference standard. The most
28 sensitive variables were those related to the bowel wall, namely: thickening, enhancement,
29 and edema (Tables 1 and 2). Benitez et al and Sempere et al reported these same findings as
30 the main parameters correlated with bowel inflammation and CD activity and severity (4, 16).
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

41 Skip lesions and fat wrapping, signs described in the literature as specific for CD (6,
42 17), were also highly specific in our study; however, their sensitivity was only 50% and 52%
43 respectively. Stenosis, a common finding in patients with CD, was present in nearly half of
44 patients with active disease but in only 3 patients in remission. However, isolated stenosis
45 with bowel wall thickening carries a vast differential diagnosis, which includes infections;
46 radiation enteritis; neutropenic enteritis in immunocompromised patients; and malignancies
47 such as lymphoma, carcinoid tumor, and adenocarcinoma, which are more frequent in
48 patients with CD, although only rarely affect the small bowel (6).
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 Free fluid in the abdominal cavity and lymphadenopathy were the least valuable signs
2 when assessed in isolation. The comb sign had high specificity but low sensitivity, and may
3 be found adjacent to inflamed bowel segments. Large-bowel involvement was similar in the
4 two groups, and may be present in isolation or associated with small-bowel inflammation.
5
6
7
8

9 Other recent studies (18, 19) reported higher sensitivity and specificity values, but
10 using as reference standard the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) guideline
11 or clinical information combined with endoscopy and laboratory findings. We believe the
12 accuracy of 3T MR enterography will improve when clinical information combined with
13 endoscopy and laboratory findings or the ECCO guidelines are used as the gold standard for
14 comparison. The use of different reference standards may have contributed to the slightly
15 lower sensitivity and specificity values found in this study.
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

27 The present investigation did not set out to compare 1.5T versus 3.0T MR
28 enterography. Our examiners had experience with both magnetic fields and considered the
29 images as having excellent quality for interpretation and identification of the selected
30 inflammation parameters, with no negative impact on evaluation of scans (Figure 1).
31
32
33
34
35

36 The examiners in this study were two blinded radiologists. Despite the difference in
37 experience between the examiners, both provided similar evaluations. The results of
38 interobserver agreement analysis were consistent with excellent agreement between the two
39 examiners, with kappa coefficients ranging from 0.93 to 1.00 ($P < 0.001$).
40
41
42
43
44
45

46 In a recent article, Benitez et al argued that MR enterography is the gold standard for
47 assessment of young patients with CD who require numerous follow-up scans, as it does not
48 expose patients to ionizing radiation (4). In CD, this modality can be used to evaluate the
49 presence of inflammatory activity, analyze disease extension, and locate disease-related
50 changes. Complications associated with mural inflammation, such as stenosis, adhesions, and
51 abscess formation, can also be identified. In addition, this method has an important role to
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

play in preoperative planning (4). Pelvic MR enterography has superseded other techniques and is now considered the most valuable method for evaluation of perianal fistula (7, 19). It can also be used to rule out CD in patients with symptoms of this condition but a low index of suspicion (6). The advantages of 3T MR enterography include its ability to demonstrate both mural and extramural abnormalities and the possibility of evaluating areas not accessible to colonoscopy and ileoscopy. In addition, as compared to computed tomography (CT), MR enterography provides higher resolution and contrast between soft tissues, which enables superior visualization of the characteristics of fibrotic and inflammatory tissues (19). Disadvantages include geographically heterogeneous availability, more time-consuming interpretation, longer scan duration, potential for claustrophobia, and increased cost. Furthermore, pediatric patients may require general anesthesia, and it is contraindicated in some patients (e.g., pacemaker recipients).

This study has some methodological limitations. Due to the retrospective design, we did not have access to endoscopic findings recent enough for adequate comparison with MRI. Also for design-related reasons, the CDAI was selected as the reference standard, as its use in clinical trials is widespread. Furthermore, it is easily calculated and inexpensive. However, this score is not universally accepted, as it is based predominantly on subjective assessment of clinical symptoms (20). Due to ethical issues, we did not compare MR enterography at 1.5T versus 3.0T.

CONCLUSION

In our study MRI findings of inflammatory bowel activity had an association with the CDAI. Thus, we think that the CDAI can be used as a reference standard to evaluate intestinal inflammatory activity in studies on enterography MRI. Bowel wall thickening, edema, and enhancement are very sensitive MRI imaging markers for assessment of

1 inflammatory activity in patients with Crohn's disease. 3T MR enterography is a feasible
2
3 imaging modality for assessment of inflammatory activity in patients with Crohn's disease.
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

REFERENCES

1. Baumgart DC, Sandborn WF. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380(9853):1590–1605.
2. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(1):112-124.
3. De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Moore G. Mucosal healing in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(2):429-444.
4. Benitez JM, Meuwis MA, Reenaers C, Van Kemseke C, Meunier P, Louis E. Role of endoscopy, cross-sectional imaging and biomarkers in Crohn's disease monitoring. *Gut* 2013;62(12):1806-1816.
5. Higgins PD, Fletcher JG. Characterization of inflammation and fibrosis in Crohn's disease lesions by magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol* 2015;110(3):441-443.
6. Tolan DJ, Greenhalgh R, Zealley IA, Halligan S, Taylor SA. MR enterographic manifestations of small bowel Crohn disease. *Radiographics* 2010;30(2):367-384.
7. Dambha F, Tanner J, Carroll N. Diagnostic imaging in Crohn's disease: what is the new gold standard? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28(3):421-436.
8. Akisik FM, Sandrasegaran K, Aisen AM, Lin C, Lall C. Abdominal MR imaging at 3.0 T. *Radiographics* 2007;27(5):1433-1444; discussion 1462-1434.
9. Sociedade brasileira de coloproctologia, Colegio brasileiro de cirurgia digestiva, Sociedade brasileira de patologia, Colegio brasileiro de radiologia. Intestinal Crohn's disease: management. *Rev Assoc Med Bras* 2011;57(1):10-13.
10. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* 2013;7(7):556-585.

- 1 11. Kamm MA, Ng SC, De Cruz P, Allen P, Hanauer SB. Practical application of anti-TNF
2 therapy for luminal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(11):2366-2391.
3
- 4 12. Patel NS, Pola S, Muralimohan R, et al. Outcomes of computed tomography and
5 magnetic resonance enterography in clinical practice of inflammatory bowel disease. *Dig Dis*
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
13. Leyendecker JR, Bloomfeld RS, DiSantis DJ, Waters GS, Mott R, Bechtold RE. MR
enterography in the management of patients with Crohn disease. *Radiographics*
2009;29(6):1827-1846.
14. Sinha R, Verma R, Verma S, Rajesh A. MR Enterography of Crohn Disease: Part 1
Rationale Techique and Pitfalls. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:76-79.
15. Sinha R, Verma R, Verma S, Rajesh A. MR enterography of Crohn disease: part 2,
imaging and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(1):80-85.
16. Sempere GA, Martinez Sanjuan V, Medina Chulia E, et al. MRI evaluation of
inflammatory activity in Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(6):1829-1835.
17. Sinha R, Rajiah P, Murphy P, Hawker P, Sanders S. Utility of high-resolution MR
imaging in demonstrating transmural pathologic changes in Crohn disease. *Radiographics*
2009;29(6):1847-1867.
18. Lang G, Schmiegel W, Nicolas V, Brechmann T. Impact of Small Bowel MRI in Routine
Clinical Practice on Staging of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2015;9(9):784-794.
19. Amitai MM, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U. Magnetic resonance enterography in
Crohn's disease: a guide to common imaging manifestations for the IBD physician. *J Crohns*
Colitis 2013;7(8):603-615.
20. Best WR, Becketl JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease
activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*
1976;70(3):439-444.

Table

TABLES**Table 1.** Parameters of interest for assessment of bowel inflammation in Crohn's disease and corresponding MR enterography findings.

Condition	MR enterography parameter	Definition
Acute inflammation	Wall thickening	Bowel wall thickness > 3 mm.
	Mural enhancement	Bowel wall segment exhibiting greater contrast enhancement as compared to healthy segments.
	Mural edema	Hyperintensity ("bright signal") on fat-suppressed T2-weighted sequences.
	Post-contrast mural stratification	Visualization of two or three distinct layers after contrast infusion, reflecting submucosal edema and mucosal/serosal enhancement.
	Mesenteric vascular engorgement (comb sign)	Dilatation of vasa recta adjacent to the inflamed bowel segment.
	Lymphadenopathy	Lymph node > 1.0 cm in the short-axis diameter.
	Fat wrapping	Increased mesenteric fat, producing a mass effect, manifested as anatomic displacement of the mesenteric vasculature or fat surrounding the abdominal viscera. It is frequently asymmetric and preferentially involves the mesenteric border of the intestine, although fibro-fatty proliferation surrounding loops of bowel is common.

Table 2. Patient demographics

Patients	Active disease group	Quiescent disease group	<i>P</i>
Number of patients	38	25	-
Percentage of patients with CD	100%	100%	-
Age in years, mean (\pm standard deviation)	35.0 (\pm 13.2)	34.6 (\pm 10.3)	0.912
Men (%)	20 (52.6)	11 (44.0)	0.680
Disease duration in years, median (IQR)	4 (1–7)	3 (1–8)	0.873

CD, Crohn's disease; IQR, interquartile range

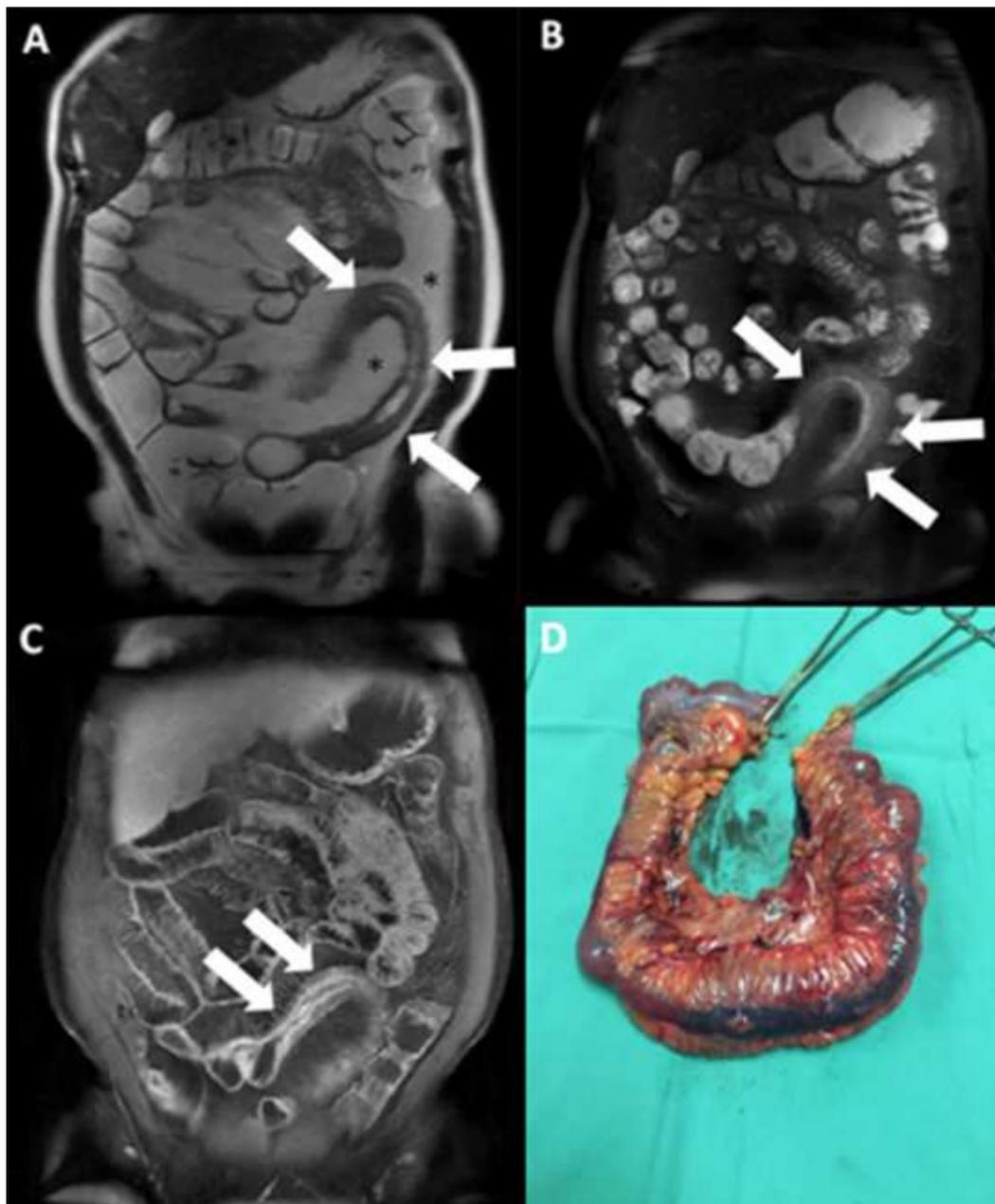
Table 3. Imaging findings

Variable	Active disease	Quiescent disease	<i>P</i>	Sn	Sp	PPV	NPV
Wall thickening, n (%)	29 (76.3)	11 (44)	0.019	76.31	56.0	72.5	60.9
Mural enhancement, n (%)	28 (73.7)	11 (44)	0.035	73.7	56.0	71.8	58.3
Mural stratification, n (%)	23 (60.5)	9 (36)	0.099	60.5	64.0	71.9	51.6
Mural edema, n (%)	25 (65.8)	7 (28)	0.007	65.8	72.0	78.1	58.1
Fat wrapping, n (%)	20 (52.6)	4 (16)	0.008	52.6	84.0	83.3	53.8
Comb sign, n (%)	15 (39.5)	0	0.001	39.5	100	100	52.1
Lymphadenopathy, n (%)	6 (15.8)	6 (24)	0.517	15.8	76.0	50.0	37.3
Free fluid, n (%)	3 (7.9)	4 (16.0)	0.421	7.9	84.0	42.9	37.5
Stenosis, n (%)	18 (47.4)	3 (12)	0.008	47.4	88.0	85.7	52.4
Skip lesions, n (%)	19 (50)	3 (12)	0.005	50.0	88.0	86.4	53.7
LI, n (%)	5 (13.2)	5 (20)	0.5	13.2	80	50	37.7

LI, large intestine

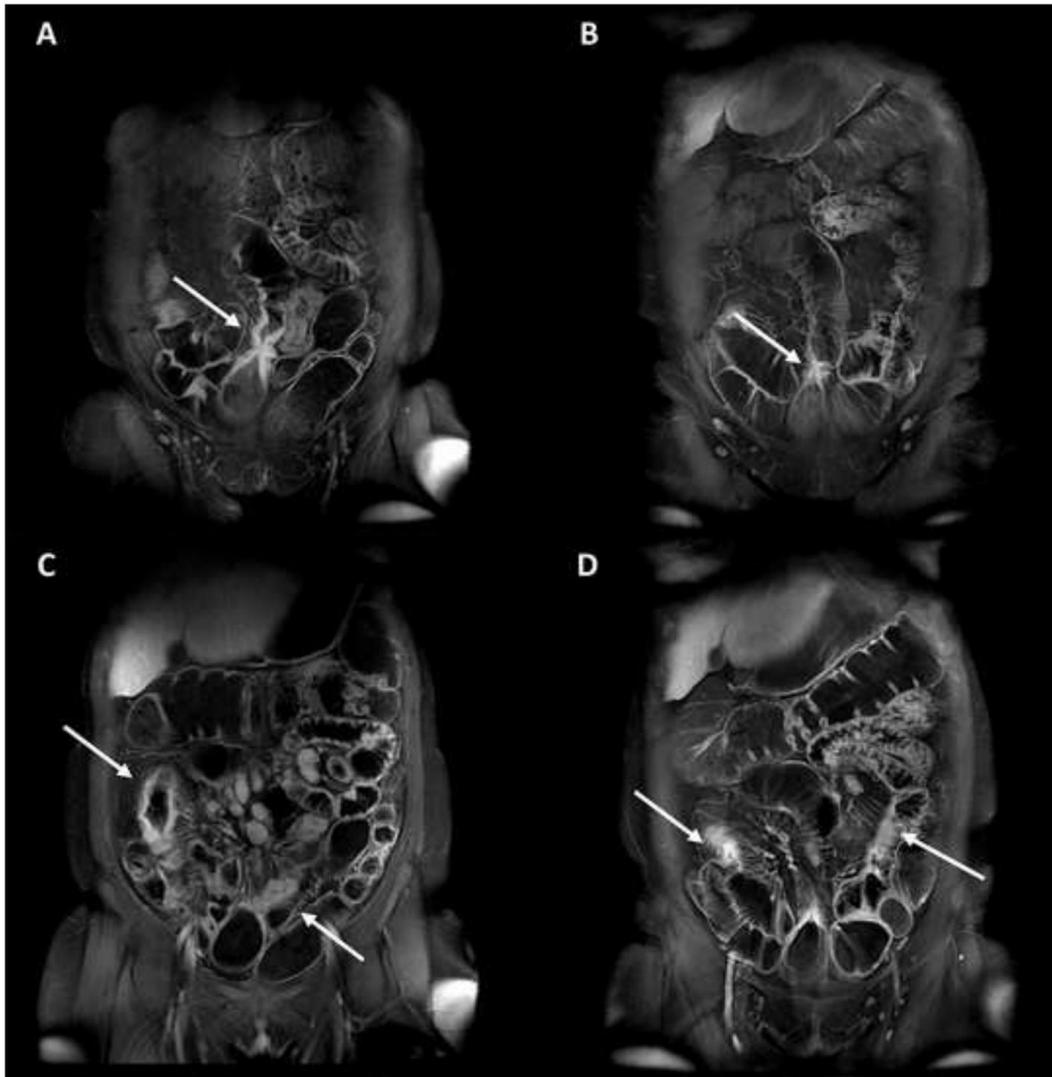
Figure

[Click here to download Figure Figure 1.tif](#)



Figure

[Click here to download Figure Figure 2.tif](#)



Disclosure Paragraph

[Click here to download Disclosure Paragraph Disclosure Paragraph \(3\).doc](#)

±

Please fill in the appropriate responses as indicated in the menu point *Additional Information*, and delete the sentences that are not applicable for your manuscript. Upload the completed Disclosure document together with your manuscript files, with the file designation „Disclosure Paragraph“.

The paragraph will be published in the acknowledgements section of your paper.

Disclosure paragraph:

- 1) The scientific guarantor of this publication is Matteo Baldisserotto.
- 2) The authors of this manuscript declare no relationships with any companies, whose products or services may be related to the subject matter of the article.
- 3) The authors state that this work has not received any funding.
- 4) Mrs. Ceres Oliveira kindly provided statistical advice for this manuscript.
- 5) Institutional Review Board approval was obtained.
- 6) *Only if the study is on human subjects:*
Written informed consent was obtained from all subjects (patients) in this study.
- 7) *Only if the study is on animals:*
Approval from the institutional animal care committee was obtained.
Approval from the institutional animal care committee was not required because XXX.
- 8) Some study subjects or cohorts have been previously reported in XXX.
- 9) Methodology:
 - retrospective
 - case-control study
 - performed at one institution