

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Lilian Scussel Lonzetti

**Ressonância Magnética de Pulmão
na Avaliação de Imagem de Doenças
Pulmonares Intersticiais e na
Esclerose Sistêmica**

UFCSPA

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

**Porto Alegre
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Lonzetti, Lilian Scussel

Ressonância magnética de pulmão na avaliação de imagem de doenças pulmonares intersticiais e na Esclerose Sistêmica / Lilian Scussel Lonzetti. - 2020.

91 p. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-graduação em Patologia, 2020.

Orientador: Bruno Hochhegger.

1. Doenças pulmonares intersticiais. 2. Tomografia computadorizada por raios X. 3. Imagem por ressonância magnética. 4. Fibrose Pulmonar Idiopática. 5. Escleroderma Sistêmico. I. Hochhegger, Bruno. II. Título.

Lilian Scussel Lonzetti

Ressonância Magnética de Pulmão na Avaliação de Imagem de Doenças Pulmonares Intersticiais e na Esclerose Sistêmica

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de (Doutor).

Orientador: Bruno Hochegger

**Porto Alegre
2020**

Agradecimentos

Gostaria de agradecer aos meus queridos pais e o amado filho Francisco.

As minhas professoras e colegas Tatiana Freitas Tourinho, Maria Lúcia Lemos Lopes pelo incentivo e apoio nos anos em que venho trabalhando junto ao Serviço de Reumatologia da Santa Casa de Porto Alegre.

Agradeço aos pneumologistas Dr. José da Silva Moreira, Dr. Paulo José Zimmermann Teixeira e Dr. Adalberto Sperb Rubim que me despertaram o interesse no estudo das patologias pulmonares intersticiais.

Agradeço aos Residentes da Reumatologia que no Ambulatório de Esclerose Sistêmica me ajudaram a avaliar os pacientes e solicitar os exames necessários para a condução dessa Tese de Doutorado.

Agradeço especialmente ao Dr. Thiago Willers pela valorosa contribuição neste estudo.

Agradeço imensamente ao meu orientador Dr. Bruno Hochegger pela oportunidade de fazer o Doutorado no Programa de Pós-Graduação de Patologia desta Instituição.

E todas as pessoas que me ajudaram e me apoiaram em diversos momentos durante todo o tempo dedicado a este trabalho.

Agradeço a Deus por todas as oportunidades de aprendizado e por todas as pessoas que na minha jornada contribuíram para o meu crescimento pessoal.

Resumo

Introdução: Atualmente a tomografia computadorizada (TC) de tórax é o exame padrão de imagem utilizado nos pacientes com suspeita de envolvimento pulmonar na esclerose sistêmica (ES). A TC é um exame de imagem muito sensível para detecção de alterações da macroestrutura do parênquima pulmonar e da fibrose estabelecida. Entretanto, há variação na avaliação e o método é subjetivo. Nesse cenário a ressonância magnética (RM) de pulmão progrediu nos últimos anos. Evidências sugerem que a RM pode desempenhar um importante papel na avaliação da atividade da doença pulmonar intersticial (DPI), tendo como principal vantagem a combinação exclusiva de avaliação estrutural e funcional em uma única sessão de imagens.

Objetivo: Avaliar o estudo da arte da ressonância magnética nas doenças pulmonares intersticiais, e também, verificar a acurácia da RM na avaliação de atividade inflamatória não específica em relação à TC em pacientes com ES.

Material e Métodos: Fizemos dois artigos, o primeiro sobre a importância da ressonância magnética como modalidade diagnóstica para avaliação de imagem das doenças pulmonares intersticiais (DPI) e o segundo artigo sobre a acurácia da RM na identificação de atividade inflamatória não específica e fibrose quando comparada a TC.

Resultados: O protocolo de RM de tórax ideal para DPIs deve incluir sequências de retenção de respiração sem contraste, sequências de precessão livre em estado estacionário e sequências de contraste. Uma das principais aplicações da RM nas DPIs é a diferenciação entre áreas de inflamação ativa (ou seja, estágio reversível) e fibrose. A alveolite apresenta alta intensidade de sinal nas sequências ponderadas em T2 (SW) e realce precoce nas sequências de RM com contraste, enquanto as lesões fibróticas predominantes apresentam baixo sinal e realce tardio nessas sequências, respectivamente. A RM pode ser útil em doenças do tecido conjuntivo, fibrose pulmonar idiopática e sarcoidose. Mostramos também que a RM apresenta acurácia de 84,62% (IC95%: 65,13% a 95,64%) atividade inflamatória não específica e para e fibrose de 80,77% (IC95%: 60,65% a 93,45%) em relação à TC em pacientes com ES.

Conclusão: A RM pode ser útil em doenças do tecido conjuntivo, fibrose pulmonar idiopática e sarcoidose. Em pacientes com ES é um método útil de avaliação e seguimento, pelo fato de não necessitar do uso de contraste e não utilizar radiação ionizante.

Palavras-chave: doença pulmonar intersticial, tomografia computadorizada, ressonância magnética, fibrose pulmonar idiopática, esclerose sistêmica.

Abstract

Introduction: Currently, computed tomography (CT) of the chest is the standard imaging test used in patients with suspected pulmonary involvement in systemic sclerosis (SSc). CT scan is a very sensitive image to detect changes in the macrostructure of the lung parenchyma and established fibrosis. However, there is variation in the assessment and the method is subjective. In this scenario, lung magnetic resonance imaging (MRI) has progressed in recent years. Evidence suggests that MRI may play an important role in assessing the activity of interstitial lung disease (ILD), with the main advantage of the exclusive combination of structural and functional assessment in a single imaging session. Aim of study: To evaluate the study of the art of MRI in interstitial lung diseases, and also, to verify the accuracy of MRI in the evaluation of non-specific inflammatory activity in relation to CT in patients with SSc. **Materials and Methods:** We performed two articles in this thesis. One about the importance of MRI that has emerged as a diagnostic modality for image evaluation of ILD, and also, in the second article, the accuracy of MRI in identifying non-specific inflammatory activity and fibrosis when compared the CT. **Results:** The ideal chest MRI protocol for ILD should include non-contrast breath holding sequences, steady- state free precession sequences and contrast sequences. One of the main applications of MRI in ILD is the differentiation between areas of active inflammation (ie, reversible stage) and fibrosis. Alveolitis presents high signal intensity in T2-weighted (SW) sequences and early enhancement in contrast- enhanced MRI sequences, while the predominant fibrotic lesions show low signal and delayed enhancement in these sequences, respectively. MRI can be useful in connective tissue diseases, idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. We also show that MRI has an accuracy of 84.62% (95% CI: 65.13% to 95.64%) and nonspecific inflammatory activity and fibrosis of 80.77% (95% CI: 60.65% to 93.45%) in relation to CT in patients with SSc. **Conclusion:** MRI can be useful in connective tissue diseases, idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. And for patients with SSc, it is a useful method of evaluation and follow-up because it not requires the use of contrast in these patients.

Keywords: interstitial lung disease; computed tomography; magnetic resonance imaging; idiopathic pulmonary fibrosis; systemic sclerosis.

Lista de abreviaturas

Antitopo-I: anticorpos anti DNA-topoisomerase I

ACE: anticorpos anti-centrômero

ACR: *American College of Rheumatology*

Anti-NOR-90: anti-corpos -anti -NOR-90

Anti-PM-Scl: anticorpos-anti-PM-Scl

Anti-RNAP: anticorpos anti -RNA polimerase

Anti-Th/To: anticorpos anti TH/To

CCL18: *ligante 18 de quimiocina C-C*

CENP-A, CENP-B, CENP-C: proteínas do cinetocore

CREST: calcinose, Raynaud, esclerodactilia, Telangiectasias

CPU: capilaroscopia microscópica periungueal

CPT: capacidade pulmonar total

CVF: capacidade vital forçada

DLCO: difusão pulmonar

DPI: doença pulmonar intersticial

DPII: doença pulmonar intersticial idiopática

EEM: espectro eletromagnético

ES: esclerose sistêmica

EULAR: *European League Against Rheumatism*

FPI: fibrose pulmonar idiopática

HAP: hipertensão arterial pulmonar

LOXL-2: lisil-oxidase-like 2

MMP-1: *metaloproteinase-1*

PINE: pneumonia intersticial não específica

PIU: pneumonia intersticial usual

RM: ressonância magnética

TC: tomografia de tórax

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO	10
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
3. OBJETIVOS	43
4. ARTIGOS CIENTÍFICOS REDIGIDOS EM INGLÊS.....	44
4.1 ARTIGO 1	44
4.2 ARTIGO 2.....	72
5. CONCLUSÕES.....	75
6. ANEXOS.....	88
6.1. Parecer do Comitê de Ética.....	89

1. REFERENCIAL TEÓRICO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune complexa e heterogênea que acomete vários órgãos, causando a fibrose dos tecidos¹. No pulmão pode se manifestar como doença pulmonar intersticial.² As doenças inflamatórias intersticiais são desordens inflamatórias difusas, que podem cursar com injúrias repetidas ao delicado parênquima alveolar levando a fibrose progressiva.³ Independente da etiologia a fibrose é um estado de dano irreversível.^{4 5}

O acometimento pulmonar é a principal causa de morte nos pacientes com ES.⁶ Muitos pacientes com ES chegam a centros especializados em medicina respiratória, com envolvimento pulmonar extenso decorrente do diagnóstico tardio da ES acarretando a uma limitação terapêutica, devido a fibrose estabelecida, com a diminuição da qualidade de vida e prognóstico reservado dos pacientes . Quando o manejo clínico ocorre nas fases iniciais da doença, isso pode mudar a sobrevida e a qualidade de vida destes pacientes.⁷

Atualmente a tomografia computadorizada (TC) de tórax é o exame padrão de imagem utilizado nos pacientes com suspeita de envolvimento pulmonar na ES.⁸ A TC é um exame de imagem muito sensível para detecção de alterações da macroestrutura do parênquima pulmonar e da fibrose estabelecida.⁹ Entretanto, há variação na avaliação e o método é subjetivo. Novos métodos mais precisos têm sido cogitados, como a avaliação quantitativa da TC¹⁰.

Já a ressonância magnética (RM) de pulmão progrediu nos últimos anos. Evidências sugerem que a RM pode desempenhar um papel na avaliação

da atividade da doença pulmonar intersticial (DPI), tendo como principal vantagem à combinação exclusiva de avaliação estrutural e funcional em uma única sessão de imagens.^{11 12} Esta tese tem como objetivo avaliar o estudo da arte da ressonância magnética nas doenças pulmonares intersticiais, e também, verificar a acurácia da RM na avaliação de atividade inflamatória não específica em relação à TC em pacientes com ES.

Doenças Pulmonares Idiopáticas Intersticiais

As doenças pulmonares idiopáticas intersticiais (DPII) são desordens inflamatórias difusas, que podem cursar com fibrose.¹³

A fibrose pulmonar extensa compromete a função respiratória e se o dano se perpetuar por ter curso progressivo a morte é o desfecho final. A fibrose pulmonar leva a insuficiência respiratória devido a incapacidade das trocas gasosas e suas complicações.^{14,15}

As pneumonias intersticiais são um grupo de doenças difusas do parênquima pulmonar, também descrito como doenças pulmonares intersticiais. As doenças pulmonares intersticiais são doenças heterogêneas, que resultam do dano do interstício pulmonar por inflamação e fibrose e

compartilham bases genéticas.¹⁶ As DPII são agrupadas baseadas em achados clínicos, radiológicos e histopatológicos similares.¹⁷

A doença pulmonar restritiva é a alteração funcional decorrente da presença de inflamação e fibrose do interstício pulmonar, levando a redução das capacidades pulmonares. Nas alterações clínicas da doença pulmonar intersticial e os sintomas preponderantes são tosse, dispnéia, taquipnéia, e creptantes bibasais.¹⁸

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma síndrome clínico patológica marcada pela fibrose pulmonar progressiva e insuficiência respiratória. O padrão histológico é referido como pneumonia intersticial usual (PIU), que pode ser diagnosticada por um padrão específico na TC de tórax. Esse padrão pode ser também observado também nas doenças do tecido conjuntivo, nas pneumonias de hipersensibilidade e na asbestose. Sabe-se que na PIU o tempo de progressão da doença é bem menor que na DPI da ES, assim como a sobrevida. Quatro padrões de imagem podem ser identificados com o uso da tomografia de tórax na DPI, o padrão “pneumonia intersticial usual (PIU), PIU provável, padrão indeterminado para PIU e diagnóstico alternativo. A maioria dos pacientes com esclerose sistêmica se encaixam no padrão de diagnóstico alternativo pois apresentam achados de pneumonia intersticial não específica (PINE).^{19 20}

Aspectos histopatológicos das DPII

O espaço intersticial inclui o espaço entre membranas basais do epitélio e endotélio, e é o sítio principal da lesão nas DPII. Entretanto, estas desordens frequentemente afetam não somente o interstício, mas também, os espaços aéreos, vias aéreas periféricas e vasos ao longo do seu trajeto epitelial e endotelial.¹⁸

Histologicamente na PIU, focos de infiltração fibroblástica são observadas inicialmente, com o tempo estas áreas apresentam mais colágeno e menos células. Ocorre a destruição da arquitetura alveolar com a formação de espaços císticos, delimitados por pneumócitos hiperplásicos do tipo II ou epitélio bronquiolar. Na PINE, o padrão histológico é dividido no padrão celular e fibrosante. O padrão celular consiste em inflamação crônica do parênquima pulmonar, contendo linfócitos e células plasmáticas. O padrão fibrótico é constituído por lesão difusa ou em placas de fibrose intersticial no mesmo estágio de evolução. Focos fibroblásticos, faveolamento e granulomas estão ausentes.^{21 22}

Marcadores biológicos ou biomarcadores, tem sido estudados para melhorar a avaliação clínica de pacientes com DPI, como a metaloproteinase-1 (MMP-1) na disfunção de células epiteliais; a lisil-oxidase-like 2 (LOXL-2) na renovação da matriz extracelular e o ligante 18 de quimiocina C-C (CCL18) na desregulação imune.²³

Doença pulmonar intersticial nas doenças do tecido conjuntivo

As doenças do tecido conjuntivo são desordens sistêmicas autoimunes que incluem o lúpus eritematoso sistêmico, as miopatias inflamatórias, a Síndrome de Sjögren, a esclerose sistêmica, doença mista do tecido conjuntivo, além das síndromes de sobreposição que compartilham mecanismos únicos de autoimunidade sistêmica, assim como, dano órgão imune mediado.^{24,25} As doenças reumáticas autoimunes acometem mais vezes as mulheres,²⁶ e podem cursar com envolvimento pulmonar em cerca de dois terços dos casos.²⁷

O envolvimento pulmonar pode ser a primeira manifestação nas doenças do tecido conjuntivo, precedendo em anos as outras manifestações. As manifestações pulmonares relacionadas a DPI nas DTC, são classificadas pelo mesmo sistema radiológico-patológico que as outras DPII.^{28,29} Na DPI das doenças autoimunes, os padrões histológicos mais encontrados incluem a pneumonia intersticial não específica, pneumonia intersticial usual, a pneumonia organizante, o dano alveolar difuso e a pneumonia intersticial linfocítica. A PINE é o padrão mais encontrado, com exceção da DPI da artrite reumatóide onde a pneumonia intersticial usual é o padrão mais encontrado.³⁰

O envolvimento pulmonar é a principal causa de morte em pacientes com esclerose sistêmica.^{31,32} De fundamental importância é a diferenciação entre o dano pulmonar agudo alveolite e o dano já estabelecido a fibrose para determinar o curso do tratamento.³³

A ressonância magnética (RM) de pulmão progrediu nos últimos anos,³⁴ tendo como principal vantagem a sua combinação exclusiva de avaliação estrutural e funcional, em uma única sessão de imagens. Evidências sugerem que a RM pode desempenhar um papel na avaliação da atividade da doença nas DPII. Os padrões típicos, como alterações reticulares/reticulonodulares, opacidades em vidro fosco, consolidação e faveolamento, são facilmente visualizados por meio da RM.³⁵ A esclerose sistêmica é a doença do colágeno em que há a maior prevalência de DPI.³⁶

Esclerose Sistêmica

A esclerose sistêmica (ES) ou esclerodermia foi reconhecida como uma entidade clínica e recebeu esse nome no meio do século XIX. O termo escleroderma vem do grego, “sclero” significa endurecimento e “derma” significa pele. Hipócrates foi primeiro a descrever a “doença da pele endurecida” por volta de 400 AC. A primeira descrição detalhada de um caso foi feita por Curzio de Nápoles em 1753. Em 1847, o francês Gintrac revisou cinco relatos prévios, incluindo o relato de Curzio e chamou essa condição de “sclérodemie”. No século XIX, a esclerodermia era considerada como uma doença da pele, embora alguns relatos tenham mencionado o acometimento de

outros órgãos, como achados concomitantes e não parte de um processo único. O conceito de esclerodermia como uma doença sistêmica surgiu pela primeira vez em 1945. Göetz conclui que o termo esclerodermia deveria ser abandonado, e o termo esclerose sistêmica progressiva deveria ser adotado, descrevendo a condição adequadamente até o dia em que a etiologia da doença fosse estabelecida.³⁷

A ES é uma doença sistêmica autoimune caracterizada pelo envolvimento da microvasculatura, ativação de fibroblastos e produção excessiva de colágeno, resultando em fibrose da pele e vísceras e pela presença de autoanticorpos específicos. A pele, os pulmões, o trato gastrointestinal, o coração e os rins são os principais alvos da ES.³⁸ O fenômeno de Raynaud está presente na maioria dos pacientes.³⁹ O dano na microvasculatura se reflete nas mudanças nos capilares do leito periungueal, prontamente identificados pela capilaroscopia microscópica periungueal (CPU), incluindo perda de capilares e ectasias capilares.⁴⁰

Anticorpos contra o centrômero (ACE) e contra a DNA-topoisomerase I (antitopo-I) são também fortemente associados com a ES. Fatores, hormonais, ambientais genéticos e epigenéticos modulam a expressão da ES.⁴¹ A ES é sempre considerada uma doença com envolvimento sistêmico, e os termos ES limitada e difusa, se referem à extensão do espessamento cutâneo limitado ou difuso. As manifestações clínicas da ES estão associadas a três processos patológicos: a uma vasculopatia obliterativa não inflamatória⁴², a deposição patológica de colágeno na pele e nos órgãos internos (fibrose)⁴³ e a autoimunidade.⁴⁴

Na ausência de testes diagnósticos para provar a ausência ou presença de ES, vários critérios de classificação vêm sendo propostos. O propósito dos critérios de classificação é incluir pacientes com características similares com fins de pesquisa. Critérios de classificação não são sinônimos de critérios diagnósticos, mas quase sempre refletem a lista dos critérios usados para diagnóstico. O objetivo inicial destes critérios, foi seu uso para trabalhos científicos para comparação entre os grupos, entretanto ao longo dos anos passaram a ser utilizados na prática clínica como critérios diagnósticos.⁴⁵ Os critérios mais usados para o diagnóstico de ES foram os do Colégio Americano de Reumatologia de 1980, sendo o diagnóstico feito na presença do critério maior que é esclerodermia proximal às metacarpofalangeanas, ou dois dos critérios menores, que incluem a esclerodactilia (espessamento da pele dos dedos), úlceras ou perda de substância nas polpas digitais e fibrose pulmonar nas bases pulmonares, mas estes critérios excluem muitos pacientes⁴⁶. Recentemente foram propostos novos critérios diagnósticos, que se mostraram bem mais sensíveis que os anteriores, pois incluem outras manifestações clínicas que podem ser usadas para diagnóstico na ausência da esclerodermia proximal as metacarpofalângeas.⁴⁶

Os critérios para definição de esclerose sistêmica do EULAR/ACR de 2013, se baseiam em um critério maior – esclerodermia proximal as articulações metacarpofalangeanas, e em critérios menores – esclerodactilia, úlceras ou microcicatrizes e ou perda de substância de polpas digitais, fibrose pulmonar e/ ou hipertensão pulmonar, presença de telangiectasias, fenômeno de Raynaud, presença de autoanticorpos relacionados a ES, anormalidades na circulação periungueal visualizados pela capilaroscopia periungueal⁴⁷. O s

novos critérios para o diagnóstico de ES tem uma sensibilidade 91% e especificidade de 92%, englobando muitos pacientes que antes permaneceriam sem diagnóstico^{46,48}. Precisam ser melhor estudados os pacientes com ES precoce, pacientes com fenômeno de Raynaud que apresentem achados anormais na capilaroscopia periungueal e/ou presença de certos anticorpos, são um grupo com elevado risco para o desenvolvimento de ES e doenças correlatas⁴⁹. Os pacientes com ES tem uma diminuição da sobrevida e o envolvimento pulmonar é a principal causa de morte⁵⁰. O acometimento pulmonar, que se caracteriza por fibrose pulmonar e hipertensão arterial pulmonar, se tornou o foco principal de pesquisa em ES, sendo que, entre os pacientes que morrem por doenças relacionadas à ES, 50% tem mortes relacionadas à doença pulmonar^{32,51}.

A inflamação do pulmão (alveolite) pode levar a fibrose na ES. ES/DPI é mais prevalente em pacientes com ES cutânea difusa (30–71%) do que na forma cutânea limitada (21–53%)⁵². Na esclerose sistêmica o benefício no uso de imunossupressores vem sendo demonstrado⁵³. Embora o curso clínico seja diferente da fibrose pulmonar idiopática e na DPI da ES, ambas patologias compartilham mecanismos patogênicos em comum, sendo que recentemente o uso de nintendanibe, uma droga antifibrótica mostrou-se útil para diminuir a progressão da fibrose na ES⁵⁴.

Produção de autoanticorpos na ES

Em 1980, Tan e al.⁵⁵, demonstraram a presença de autoanticorpos no soro de 43 de 45 pacientes com ES. Essa alta porcentagem de reações positivas resultou do uso de uma cultura de tecido usada como substrato (HEp-2) para detectar anticorpos antinuclear por imunofluorescência indireta. Os padrões de imunofluorescência nuclear encontrados incluíram pontilhado fino, pontilhado grosseiro, nucleolar e centromérico (ACE). Três tipos de anticorpos foram descritos nesse artigo como altamente específicos para esclerodermia: anticorpos anti-Scl-70, ACE e antinucleolares. O ACE foi descrito na esclerose sistêmica com acometimento cutâneo limitado (antiga síndrome CREST) que se caracteriza pela presença de cianose, fenômeno de Raynaud, esclerodactilia, dismotilidade esofágica e telangiectasias. O ACE identificou pacientes com doença menos severa, enquanto o anti-Scl-70 identificou pacientes com envolvimento cutâneo extenso, pulmonar e cardíaco⁵⁶, além de neoplasias⁵⁷.

Os alvos intracelulares para os anticorpos na ES são diferentes dos alvos em outras doenças do tecido conjuntivo.⁵⁸ O alvo dos anticorpos na ES são a DNA- topoisomerase I, os centrômeros dos cromossomas ou proteínas do cinetocore (CENP-A, CENP-B, CENP-C), RNA polimerase (anti-RNAP) I, II, III, e componentes nucleolares. O anti-centrômero ocorre na ES limitada⁵⁹, o anti-Scl-70, na ES difusa e o anti-RNA polimerase III, na ES com envolvimento renal⁶⁰. Embora a presença dos anticorpos ajude a estabelecer diagnósticos e definir prognósticos, não sabemos se atuam e como exercem seu papel na patogênese dessa doença.⁶¹

Os títulos de ACE tendem a permanecer inalterados ao longo do tempo, sugerindo uma resposta imune gerada por células T, persistente.⁶² Os anticorpos anti-Scl-70, entretanto, podem desaparecer em um grupo de pacientes previamente reagentes para a DNA-topoisomerase I, sendo que estes pacientes apresentariam um melhor prognóstico.⁶³

Os anticorpos que precipitam anti-RNAP I e III são específicos para ES, enquanto os anticorpos anti-RNAP II ocorrem na ES, mas não são específicos. A prevalência de anticorpos contra anti-RNAP I e III descrita na literatura é de 11,7%, predominando em pacientes com doença cutânea difusa e envolvimento renal⁶⁴.

Anticorpos contra antígenos nucleolares já descritos na ES são antifibrilarina, Th/To e PM-Scl. O anticorpo antifibrilarina ocorre em 12-48% dos pacientes com anticorpos antinucleares positivos, está associado à doença grave e a alelos HLA específicos⁶⁵. O anticorpo anti-PM-Scl é encontrado na associação de ES e miopatia inflamatória⁶⁶. Anti-NOR-90 são anticorpos contra as regiões organizadoras dos nucléolos, sítios iniciais para a nucleogênese.⁶⁷

Tomografia de Tórax

Exames de imagem tem papel fundamental no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com DPI⁶⁸. A TC é um exame de imagem muito sensível para detecção de alterações da macroestrutura do parênquima pulmonar e da fibrose estabelecida, entretanto, há variação na avaliação e o

método é subjetivo. Novos métodos mais precisos têm sido cogitados como a avaliação quantitativa da TC⁶⁹.

A doença pulmonar intersticial é diagnosticada por tomografia de tórax de alta resolução quando se identifica presença de vidro despolido, reticulações e o faveolamento, encontrado na fibrose já estabelecida⁷⁰. O padrão mais observado é o da pneumonia intersticial não específica, ocorrendo em algumas vezes achados de pneumonia intersticial usual⁷¹. A tomografia de tórax é o padrão ouro, e deve ser solicitada em todos os pacientes com diagnóstico de esclerose sistêmica⁷², pois o acometimento do pulmão pode ser silencioso e pouco sintomático, evoluindo para casos de fibrose extensa. A avaliação da TC de pulmão pode ser subjetiva ou quantitativa.

As provas de função pulmonar são realizadas, juntamente com a CT para detectar o envolvimento pulmonar.⁷³ O padrão ventilatório restritivo é o mais comumente encontrado associado a diminuição da difusão pulmonar (D_LCO), podendo ser definido pelos dados espirométricos⁷⁴. Nesta avaliação são observados os valores da capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado (VEF_1), relação VEF_1/CVF , volume residual (VR), capacidade pulmonar total (CPT) e D_LCO . No padrão ventilatório restritivo se observa uma diminuição das capacidades pulmonares, estando mantida o VEF_1 .⁷⁵

Sullivan et al.⁷⁶ demonstrou um alto risco de não diagnóstico da DPI-ES com o uso de provas de função pulmonar (PFP) isoladas, e valores normais na espirometria. Chamando a atenção a necessidade da associação com exames de imagem mesmo em pacientes assintomáticos devido a altos índices de falso negativos nas provas de função pulmonar nos pacientes com DPI-ES.

Molberg & Hoffmann-Vold⁷⁷ discutem estratégias de detecção precoce no diagnóstico do acometimento pulmonar da ES, e indicam o uso da TC de tórax para avaliar o acometimento pulmonar. O uso de PFP isoladamente como testes diagnósticos de *screening* não é indicado pelos autores, entretanto chamam a atenção ao fato de que uma TC de tórax equivale de 15 a 25 radiografias de tórax, cerca de 1,5 a 25 mSy.⁷⁷

Estudo de Launay et al.⁷⁸ sugere que o *screening* com TC de tórax pode classificar os pacientes com ES em dois subgrupos, o primeiro grupo com um risco muito baixo de desenvolver DPI, e o segundo no qual a DPI está presente no momento do *screening*, com risco alto de complicações .

Métodos para o diagnóstico do dano pulmonar através da TC de tórax vem sendo sugeridos. O score de Wells é um índice semi-quantificativo, que estratifica o envolvimento pulmonar através da TC tórax, podendo ser usado para definir tratamento apropriado na ES⁷⁹.

A realização de inúmeras TCs para acompanhamento dos pacientes com DPII, expõe os pacientes a altos níveis de radiação. Esta exposição à radiação está associada à um aumento no risco de neoplasias^{80,81}, por isso novos métodos de acompanhamento dos pacientes com ES precisam ser explorados⁸²⁻⁸⁴.

Ressonância Nuclear Magnética

A ressonância nuclear magnética (RM) é uma modalidade de exame de imagem não invasiva, sem radiação, que usa campos magnéticos, ondas de

radiofrequências, e os movimentos dos prótons presentes no corpo para criar imagens diferentes dependendo da quantidade de água nos tecidos. Os avanços na técnica da RM, nos últimos anos, tais como as aquisições, reconstrução mais rápida e uma maior cobertura das imagens, propiciaram um uso mais abrangente do exame⁸⁵.

Definição e princípios físicos da RM

Por definição, a RM é a propriedade física exibida por núcleos de determinados elementos que, quando submetidos a um campo magnético forte e excitados por ondas de rádio (RF) em determinada frequência (frequência de Larmor), emitem rádio sinal, o qual pode ser captado por uma antena e transformado em imagem. O núcleo do hidrogênio consiste em um único próton, com movimento spin e momento magnético, sendo mais apropriado para obtenção de imagens por RM. O processo por meio do qual o núcleo excitado retorna ao equilíbrio devido à liberação de energia para o ambiente é conhecido como relaxação. Ela ocorre por meio da relaxação spin-lattice e da relaxação spin-spin, as quais são definidas por duas constantes exponenciais de tempo T1 e T2 respectivamente⁸⁶.

Os núcleos atômicos mostram sua presença através da absorção ou emissão de ondas de rádio. A intensidade de um campo magnético é medida em Unidades de Tesla ou Gauss. Os átomos de hidrogênio excitados emitem um sinal de radiofrequência, que é medido por uma bobina receptora. Quanto mais forte for o campo magnético, maior será a quantidade de sinais de rádio

que podem ser induzidos a partir de átomos do corpo e, portanto, maior será a qualidade das imagens de ressonância, quando expostos a um campo magnético suficientemente forte.^{86,87}

As constantes de relaxação (T1 e T2) que possibilitam diferenciar tecidos. Os prótons excitados com um pulso de rádio frequência inicial, após um determinado tempo t , e um segundo pulso, levam ao surgimento de um segundo sinal. Este segundo sinal é um eco do primeiro e aparece na bobina num tempo igual a $2t$.⁸⁸

Espectro eletromagnético (EEM)

O EEM existe na natureza e permite carregar informação. Toda radiação eletromagnética é luz, que é uma partícula com comportamento de onda eletromagnética, com oscilações de campo elétrico e magnético, vibrando perpendicularmente, e a sua velocidade de propagação depende do meio⁸⁹.

O EEM abrange a radiação visível ultravioleta que causam transições eletrônicas dentro das moléculas; a radiação na região do Infravermelho que causam vibrações moleculares, a radiação na região da rádio frequência que são de baixíssima energia e causam transições de spin nuclear, que é uma rotação similar à rotação da Terra sob o seu próprio eixo, usadas na RM. O efeito da ressonância magnética nuclear fundamenta-se basicamente na absorção ressonante de energia eletromagnética na faixa de frequências das ondas de rádio. Ao contrário das ondas de RX descobertas em 1895, que são raios de alta energia, ionizantes, a ondas de radiofrequência não causa lesão

aos tecidos, são consideradas não-ionizantes. A radiação ionizante transporta energia e ocasiona a perda de elétrons nos átomos, fazendo com que se torne carregado eletricamente (ionizado) ⁸⁹.

Segurança da RM

A segurança da RM é superior à TC em relação aos riscos dos raios-x, pois ela não expõe o corpo a radiações ionizantes, que tem a propriedade de danificar o DNA, levando a aberrações cromossômicas⁹⁰. Entretanto riscos associados a RM são descritos: objetos cotidianos podem se transformar em projéteis, a deposição de energia pode causar queimaduras, diferentes campos podem induzir estimulação nervosa, e ruídos altos podem levar à perda auditiva. Como o aparelho da RM se comporta como um grande ímã, sérios danos aos tecidos podem ocorrer quando objetos metálicos condutores, estão presentes no corpo dos pacientes submetidos a RM. Os metais eletro condutores são a prata, o ouro, o cobre, o ferro ⁹⁰.

Assim pacientes que realizaram micro pigmentação e tatuagem, com tintas que contenham pigmentos artificiais com componentes metálicos, não podem realizar o exame. A presença de metais no pigmento pode induzir queimaduras, pelo superaquecimento dos metais. Da mesma forma pacientes com marcapasso e outras estruturas metálicas como pinos não podem realizar o exame.⁹¹

Histórico da RM

A História da RM inicia com Nikola Tesla, que descobriu o campo magnético rotativo, em 1882, em Budapeste, Hungria. Em 1938, Isidor Isaac Rabi descreveu o fenômeno quântico apelidado de ressonância magnética nuclear (RMN), ganhando o prêmio Nobel de Física em 1944. Em 1946, Edward Purcell e Felix Bloch, independentemente estudaram as propriedades de ressonância magnética de átomos e moléculas em sólidos e líquidos, recebendo por estes estudos o Nobel de Física de 1952. Em 1956, a “Unidade de Tesla” foi proclamada. Todos os aparelhos de ressonância magnética são calibrados em “Unidades de Tesla”⁹².

As primeiras imagens com RM foram produzidas no início da década de 1970. Os primeiros estudos com RM foram feitos em 1971 por Raymond Damadian RV⁹², demonstrando que as constantes de relaxação da água eram bastante diferentes em tumores malignos de ratos quando comparados a tecidos normais e o primeiro sujeito humano vivo foi retratado em 1977. Paul Lauterbur demonstrou em 1973 que era possível usar a RM para criar imagens, e juntamente com Sir Peter Mansfield ganhou o Nobel de Medicina em 2003.

Em 1981 – foram publicados primeiros estudos usando RMN em pacientes. Ao longo da década de 80, os aparelhos de RM começaram a ser comercializadas, tornando-se o seu uso comum ao longo dos anos⁹³.

Muitas limitações restringiram o uso da RM ao longo dos anos. A intensidade limitada do sinal foi umas das dificuldades, causada porque a densidade dos pulmões é bem menor do que a de outros tecidos moles. Como a intensidade do sinal é dependente da densidade dos prótons, o sinal nos

pulmões é dez vezes menor do que nos outros tecidos. Os movimentos fisiológicos do coração e pulmão também podem levar a perda do sinal, prejudicando a qualidade das imagens⁹⁴.

A RM tem sido indicada no estudo do parênquima pulmonar em várias doenças, tendo sido inicialmente utilizada/idealizada de neoplasias e posteriormente utilizado para detecção de nódulos pulmonares: carcinomas, metástases, invasões mediastinais, suplementando informações morfológicas aos achados da TC de tórax^{95,96}.

O primeiro autor a descrever um possível uso para a RM em pacientes com doença pulmonar intersticial foi McFadden em 1987, investigando a possibilidade do uso da RM de tórax para distinguir pacientes com alveolite daqueles com fibrose pulmonar estabelecida, supondo que a intensidade de imagem ou sinal se correlacionaria com a densidade da água, devido ao uso de hidrogênio para a aquisição de imagens médicas⁹⁷.

Em um artigo de 1992, a RM de tórax foi comparada a TC de tórax em 25 pacientes, com doença infiltrativa pulmonar, pacientes com pneumonia intersticial, sarcoidose e pneumonia de hipersensibilidade, além de outras condições que foram estudados. Neste estudo a RM foi inferior a CT para alterações anatômicas relacionadas a fibrose, entretanto para avaliação de opacidades em vidro fosco, que são áreas de opacificação do espaço aéreo, a RM foi comparável a TC de tórax⁹⁸.

Protocolos de Imagem

Na RM, imagens em T1, destacam o tecido adiposo dentro do corpo. O tempo das sequências de pulso de radiofrequência usadas para fazer imagens T2 resulta em imagens que destacam gordura e água dentro do corpo. Imagens T2 são um mapa de energia de prótons dentro de tecidos gordurosos e à base de água do corpo. O tecido gorduroso é distinguido do tecido à base de água comparando-se com as imagens T1 – qualquer coisa que seja brilhante nas imagens T2, mas escura nas imagens T1 é tecido à base de fluidos⁹⁹.

Os achados da RM são correlacionados a TC de tórax, podendo ser observados com a mesma riqueza de detalhes morfológicos descritos através do grau de contraste entre T1 e T2. Assim alterações do parênquima pulmonar descritos pela CT de tórax, como captura de ar, atelectasias, bronquiectasia, cavitação, consolidação, enfisema, opacities em vidro fosco, sinal de halo, espessamento de septo interlobular, massas, micetoma, nódulos, fibrose progressiva, sinal de halo reverso e padrão de árvore em brotamento, podem ser visualizados da mesma forma pela RM de tórax¹⁰⁰.

A RM vem sendo estudada como um exame alternativo na avaliação da DPI devido a sua capacidade de distinguir entre lesões predominantemente inflamatórias e lesões fibróticas. Sabendo-se que as DPI causam danos no parênquima pulmonar, alternando áreas de inflamação e de fibrose¹⁰¹.

O protocolo para RM do pulmão, recomenda scanners padrão com força de campo de 1,5 tesla (T). Este protocolo é indicado para a RM de pulmão no auxílio ao diagnóstico tratamento e acompanhamento de pacientes com

nódulos pulmonares, doença tromboembólica pulmonar, estadiamento de metástases, hipertensão pulmonar, fibrose cística, e avaliação de pacientes com pneumonia⁹⁴.

RM de tórax nas DPI nas DTC

A RM de tórax vem sendo estudada como método alternativo para os pacientes com doenças inflamatórias difusas do pulmão, como é o caso da ES e outras doenças do tecido conjuntivo. A RM de tórax é método diagnóstico que não utiliza a radiação e vem sendo aprimorada a tal ponto que podemos distinguir padrões de inflamação no pulmão, de doença em atividade, que não podem ser avaliados pela TC de tórax. A importância da detecção da atividade inflamatória deve-se ao fato de que neste caso o tratamento impede a progressão da doença ou o estabelecimento da fibrose. Pacientes com sinais de atividade inflamatória na RM se beneficiaram de medicamentos que atuem na origem do processo inflamatório, na autoimunidade¹⁰².

A RM obtém imagens detalhadas e não expõe o paciente a radiação ionizante, como ocorre na CT de tórax⁸⁶. Na avaliação por RM de tórax variáveis preditoras de atividade inflamatória atual são o hipersinal em T2 e o realce tardio pelo meio¹⁰⁴. A diferenciação entre o padrão fibrótico e inflamatório predominante é crucial para definir o tratamento. Müller et al¹⁰⁵ estudaram 24 pacientes com DPI-ES através da CT e RM de tórax, obtendo

na detecção de DPI, através da RM uma sensibilidade de 100% (82,35%–100%); e uma especificidade de 60% (14,66–94,73)¹⁰⁵.

Caravan et al.¹⁰⁶, fazendo uma revisão sobre novos métodos de imagem como a TC de tórax quantitativa e a RM de tórax usados para doenças pulmonares intersticiais com fins prognósticos, de função e informação molecular, revisam a sua aplicação na doença intersticial relacionada a DPI-ES. Concluindo que, com os avanços em relação a técnica, a RM pode detectar a presença de DPI-ES com alta acurácia, sem o uso de radiação ionizante, que traz uma grande vantagem em relação a TC¹⁰⁶. A RM de tórax é também uma potencial ferramenta no diagnóstico da HAP da ES¹⁰⁷.

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699.
2. Distler O, Volkman ER, Hoffmann-Vold AM, Maher TM. Current and future perspectives on management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(10):1009-1017.
3. Cottin V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):26-32.
4. Wick G, Grundtman C, Mayerl C, et al. *The Immunology of Fibrosis*. Vol 31.; 2013.
5. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease - Mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol*.

- 2014;10(12):728-739.
6. Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1897-1905.
 7. Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1327-1339.
 8. Denton CP, Wells AU, Coghlan JG. Major lung complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(9):511-527.
 9. Mohning MP, Richards JC, Huie TJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: The radiologist's role in making the diagnosis. *Br J Radiol.* 2019;92(1099):1-10.
 10. Walsh SLF, Calandriello L, Silva M, Sverzellati N. Deep learning for classifying fibrotic lung disease on high-resolution computed tomography: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(11):837-845.
 11. Lonzetti L, Zanon M, Pacini GS, et al. Magnetic resonance imaging of interstitial lung diseases: A state-of-the-art review. *Respir Med.* 2019;155.
 12. Muller NL, Mayo JR, Zwirerich C V. Value of MR imaging in the evaluation of chronic infiltrative lung diseases: Comparison with CT. *Am J Roentgenol.* 1992;158(6):1205-1209. doi:10.2214/ajr.158.6.1590107
 13. Meyer KC. Pulmonary fibrosis, part I: epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(5):343-359.
 14. Chanda D, Otoupalova E, Smith SR, Volckaert T, De Langhe SP, Thannickal VJ. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis. *Mol Aspects Med.* 2019;65(July):56-69.

15. Young IH, Bye PTP. Gas exchange in disease: Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, cystic fibrosis, and interstitial lung disease. *Compr Physiol*. 2011;1(2):663-697. doi:10.1002/cphy.c090012
16. Borie R, Le Guen P, Ghanem M, et al. The genetics of interstitial lung diseases.
17. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46(4):976-987.
18. Hunninghake, Gary W, Rosas IO. Interstitial Lung Disease. In: Jameson, Fauci, Kasper, Hauser, Longo L, ed. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20 th. McGraw-Hill Education; 2018:1999-2009.
19. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138-153.
20. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68.
21. Husain AN. The Lung. In: KUMAR R, ABBAS A, ed. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. ninth edit. Elsevier Saunders; 2015:669.
22. Flaherty KR, Travis WD, Colby T V., et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1722-1727.
23. Wuyts WA, Papiris S, Manali E, et al. The Burden of Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease: A DELPHI Approach. *Adv Ther*. 2020.

24. Olson AL, Brown KK. Connective tissue disease-associated lung disorders. 2009;225-250.
25. Carvalho MAP, ed. Reumatologia Diagnóstico e Tratamento. In: Reumatologia Diagnóstico e Tratamento. 5 edição. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan; 2019:16-33.
26. Billi AC, Kahlenberg JM, Gudjonsson JE. Sex bias in autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(1):53-61.
27. Moreira JS, Moreira AL S, Lonzetti LS TTF. Doenças Reumáticas Autoimunes. In: Corrêa da Silva L, ed. Pneumologia , Princípios Básicos. primeira e. Porto Alegre: ArtMed; 2012:552-559.
28. Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, Seki S. State-of-the-Art Imaging of the Lung for Connective Tissue Disease (CTD). *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(12).
29. Wild JM. Imaging pathophysiological changes in the lungs in IPF with xenon magnetic resonance imaging. *Thorax*. 2018;73(1):1.
30. De Lauretis A, Veeraraghavan S, Renzoni E. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: How does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chron Respir Dis*. 2011;8(1):53-82.
31. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):940-944.
32. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld J-P, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):154-167.
33. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, et al. Tracking impact of

- interstitial lung disease in systemic sclerosis in a complete nationwide cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):1258-1266.
34. Kauczor H-U, Ley-Zaporozhan J, Ley S. Imaging of Pulmonary Pathologies: Focus on Magnetic Resonance Imaging. *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(5):458-463.
 35. Hochegger B, de Souza VVS, Marchiori E, et al. Chest magnetic resonance imaging : a protocol suggestion *. 2015;48(6):373-380.
 36. Wuyts WA, Cottin V, Spagnolo P, Wells AU. Pulmonary.
 37. Meyer O. [Clinical, serological and immunogenetic studies of systemic sclerosis: a French response to the paper of JP Maddison]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1991;58(5):371-373.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1647545>. Accessed July 26, 2020.
 38. Allanore Y, Simms R, Distler O, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2015;1(April).
 39. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med*. 2016;375(6):556-565.
 40. Cutolo M, Grassi W, Cerinic MM. Raynaud's Phenomenon and the Role of Capillaroscopy. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3023-3030.
 41. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(7):753-764.
 42. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: Evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum*. 2013;65(8):1953-1962.
 43. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE.

- Pathogenesis of systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2015;6(JUN).
44. Choi MY, Fritzler MJ. Progress in understanding the diagnostic and pathogenic role of autoantibodies associated with systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016.
 45. LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-1576.
 46. Lonzetti LS, Joyal F, Raynaud JP, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: Addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma [1] (multiple letters). *Arthritis Rheum.* 2001;44(3):735-736.
 47. Kayser C, Bredemeier M, Caleiro MT, et al. Position article and guidelines 2018 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the indication, interpretation and performance of nailfold capillaroscopy. *Adv Rheumatol.* 2019;59(5).
 48. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737-2747.
 49. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very early systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(4):101428.
 50. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: The French ItinérAIR-Sclérodemie study. *Rheumatology.* 2009;48(3):304-308.
 51. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary

- complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(6):1625-1635.
52. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: A report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):754-763.
53. Denton CP. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2016;16(1):55-60. doi:10.7861/clinmedicine.16-1-55
54. Perelas A, Silver RM, Arrossi A V., Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):304-320.
55. Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, Fritzler MJ, Peebles C. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anticentromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum.* 1980;23(6):617-625.
56. Liaskos C, Marou E, Simopoulou T, et al. Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity.* 2017;50(7):414-421.
57. Weiner ES, Earnshaw WC, SeneAcal J -L, Bordwell B, Johnson P, Rothfield NF. Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase i. a study of 355 patients. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):378-385.
58. Kuwana M. Circulating anti-nuclear antibodies in systemic sclerosis: Utility in diagnosis and disease subsetting. *J Nippon Med Sch.*

- 2017;84(2):56-63.
59. Perosa F, Favoino E, Favia IE, et al. Subspecificities of anticentromeric protein A antibodies identify systemic sclerosis patients at higher risk of pulmonary vascular disease. *Med (United States)*. 2016;95(25).
 60. Koenig M, Dieudé M, Sénécal JL. Predictive value of antinuclear autoantibodies: The lessons of the systemic sclerosis autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2008;7(8):588-593.
 61. Sénécal J-L, Hoa S, Yang R, Koenig M. Pathogenic roles of autoantibodies in systemic sclerosis: Current understandings in pathogenesis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2020;5(2):103-129.
 62. Perosa F, Prete M, Di Lernia G, Ostuni C, Favoino E, Valentini G. Anti-centromere protein A antibodies in systemic sclerosis: Significance and origin. *Autoimmun Rev*. 2016;15(1):102-109.
 63. Hénault J, Tremblay M, Clément I, Raymond Y, Sénécal JL. Direct binding of anti-DNA topoisomerase I autoantibodies to the cell surface of fibroblasts in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2004;50(10):3265-3274.
 64. Kayser C, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis: Unanswered questions. *Front Immunol*. 2015;6(MAR):2-7.
 65. Yang JM, Hildebrandt B, Luderschmidt C, Pollard KM. Human scleroderma sera contain autoantibodies to protein components specific to the U3 small nucleolar RNP complex. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):210-217.
 66. Koschik RW, Fertig N, Lucas MR, Domsic RT, Medsger TA. Anti-PM-scl antibody in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*.

- 2012;30(SUPPL.71).
67. Imai H, Fritzler MJ, Neri R, Bombardieri S, Tan EM, Chan EKL. Immunocytochemical characterization of human NOR-90 (upstream binding factor) and associated antigens reactive with autoimmune sera - Two MR forms of NOR-90/hUBF autoantigens. *Mol Biol Rep.* 1994;19(2):115-124.
 68. Distler O, Assassi S, Cottin V, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease.
 69. Weatherley ND, Eaden JA, Stewart NJ, et al. Experimental and quantitative imaging techniques in interstitial lung disease. *Thorax.* 2019;74(6):611-619.
 70. Silva CIS, Müller NL, Hansell DM, Lee KS, Nicholson AG, Wells AU. Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: Changes in pattern and distribution of disease over time. *Radiology.* 2008;247(1):251-259.
 71. Chung JH, Cox CW, Montner SM, et al. CT Features of the Usual. 2018;(February):307-313.
 72. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(2):e71-e83.
 73. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res.* 2019;20(1):1-10. doi:10.1186/s12931-019-0980-7
 74. Tarantino AB, ed. *Doenças Pulmonares.* 6ed. Rio de Janeiro:

- Guanabara-Koogan; 2008:98-109.
75. Vandevorde J, Verbanck S, Schuermans D, et al. Forced vital capacity and forced expiratory volume in six seconds as predictors of reduced total lung capacity. *Eur Respir J.* 2008;31(2):391-395.
 76. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, et al. Pulmonary function tests: High rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(12):3256-3261.
 77. Molberg Ø, Hoffmann-Vold AM. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Progress in screening and early diagnosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(6):613-618.
 78. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33(9):1789-1801.
 79. Sambataro D, Sambataro G, Pignataro F, et al. Quantification of ground glass opacities can be useful to describe disease activity in systemic sclerosis. *Diagnostics.* 2020;10(4):1-11.
 80. Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors: 1958–1998. *Radiat Res.* 2007;168(1):1-64.
 81. Chung JH, Little BP, Forssen A V., et al. Proton MRI in the evaluation of pulmonary sarcoidosis: Comparison to chest CT. *Eur J Radiol.* 2013;82(12):2378-2385.
 82. Buzan MTA, Wetscherek A, Heussel CP, et al. Texture analysis using proton density and T2 relaxation in patients with histological usual interstitial pneumonia (UIP) or nonspecific interstitial pneumonia (NSIP).

- PLoS One. 2017;12(5):1-11.
83. Puderbach M, Hintze C, Ley S, Eichinger M, Kauczor HU, Biederer J. MR imaging of the chest: A practical approach at 1.5 T. *Eur J Radiol.* 2007;64(3):345-355.
 84. Lutterbey G, Grohé C, Gieseke J, et al. Initial experience with lung-MRI at 3.0 T: Comparison with CT and clinical data in the evaluation of interstitial lung disease activity. *Eur J Radiol.* 2007;61(2):256-261.
 85. Ley S, Kauczor HU. MR Imaging/Magnetic Resonance Angiography of the Pulmonary Arteries and Pulmonary Thromboembolic Disease. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2008;16(2):263-273.
 86. Hage MCFNS, Iwasaki M. Imagem por ressonância magnética: Princípios básicos. *Cienc Rural.* 2009;39(4):1287-1295.
 87. Pooley RA. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. *Radiographics.* 2005;25(4):1087-1099.
 88. Mazzola AA. Ressonancia magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Rev Bras Física Médica.* 2009;3(1):117-129.
 89. Ribeiro EL, Pessoa MB. Os efeitos da radiação eletromagnética na vida do ser humano: uma análise do paradigma ambiental. *Rev Tecnol e Soc.* 2007;3(5):15-31.
 90. Mettler FA, Voelz GL. Major radiation exposure - What to expect and how to respond. *N Engl J Med.* 2002;346(20):1554-1561.
 91. Panych LP, Madore B. The physics of MRI safety. *J Magn Reson Imaging.* 2018;47(1):28-43.
 92. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science.*

- 1971;171(3976):1151-1153.
93. Edelman RR. The history of MR imaging as seen through the pages of radiology. *Radiology*. 2014;273(2):S181-S200.
 94. Hochhegger B, de Souza VVS, Marchiori E, et al. Chest magnetic resonance imaging : a protocol suggestion *. 2015;48(6):373-380.
 95. Kurihara Y, Matsuoka S, Yamashiro T, et al. MRI of pulmonary nodules. *Am J Roentgenol*. 2014;202(3):210-216.
 96. Guimaraes MD, Hochhegger B, Santos MK, et al. Magnetic resonance imaging of the chest in the evaluation of cancer patients: state of the art. *Radiol Bras*. 2015;48(1):33-42.
 97. McFadden RG, Carr TJ, Wood TE. Proton magnetic resonance imaging to stage activity of interstitial lung disease. *Chest*. 1987;92(1):31-39.
 98. Muller NL, Mayo JR, Zwirwich C V. Value of MR imaging in the evaluation of chronic infiltrative lung diseases: Comparison with CT. *Am J Roentgenol*. 1992;158(6):1205-1209.
 99. Santos MK, Elias J, Mauad FM, Muglia VF, Trad CS. Magnetic resonance imaging of the chest: Current and new applications, with an emphasis on pulmonology. *J Bras Pneumol*. 2011;37(2):242-258.
 100. Barreto MM, Rafful PP, Rodrigues RS, et al. Correlation between computed tomographic and magnetic resonance imaging findings of parenchymal lung diseases. *Eur J Radiol*. 2013;82(9):e492-e501.
 101. Yi CA, Lee KS, Han J, Man PC, Myung JC, Kyung MS. 3-T MRI for differentiating inflammation- and fibrosis-predominant lesions of usual and nonspecific interstitial pneumonia: Comparison study with pathologic correlation. *Am J Roentgenol*. 2008;190(4):878-885.

102. McSweeney PA, Nash RA, Sullivan KM, et al. High-dose immunosuppressive therapy for severe systemic sclerosis: Initial outcomes. *Blood*. 2002;100(5):1602-1610.
103. Tepper SJ. Computed tomography - An increasing source of radiation exposure: Commentary. *Headache*. 2008;48(4):657.
104. Pinal-Fernandez I, Pineda-Sanchez V, Pallisa-Nuñez E, et al. Fast 1.5 T chest MRI for the assessment of interstitial lung disease extent secondary to systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(9):2339-2345.
105. Müller C de S, Warszawiak D, Paiva E dos S, Escuissato DL. Ressonância magnética pulmonar é semelhante à tomografia de tórax para detectar inflamação em pacientes com esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(5):419-424.
106. Montesi SB, Caravan P. Novel Imaging Approaches in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. 2019.
107. Meyer GMB, Spilimbergo FB, Atmayer S, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in the Assessment of Pulmonary Hypertension: Initial Experience of a One-Stop Study. *Lung*. 2018;196(2):165-171.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar o estado da arte da ressonância magnética nas doenças pulmonares intersticiais.

3.2 Objetivo específico

Verificar a acurácia da ressonância magnética na avaliação de atividade inflamatória não específica em relação à tomografia computadorizada em pacientes com esclerose sistêmica.

4. ARTIGOS CIENTÍFICOS REDIGIDOS EM INGLÊS

4.1 ARTIGO 1

**Magnetic resonance imaging of interstitial lung diseases:
A state-of-the-art review**

Lilian Lonzetti, Matheus Zanon, Gabriel Sartori Pacini, Stephan Altmayer,
Diogo Martins de Oliveira, Adalberto Sperb Rubin, Fernando Ferreira Gazzoni,
Marcelo Cardoso Barros, Bruno Hochegger

Enviado e publicado na Revista “Respiratory Medicine”

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.07.006>

QUALIS MEDICINA II – A2

Full Title Page**Magnetic resonance imaging of interstitial lung diseases: a state-of-the-art review**

Lilian Lonzetti, MD^a, Matheus Zanon, MD^b; Gabriel Sartori Pacini^b; Stephan Altmayer, MD^{b,c}, Diogo Martins de Oliveira^c; Adalberto Sperb Rubin, MD, PhD^d, Fernando Ferreira Gazzoni, MD^b; Marcelo Cardoso Barros, MD^{b,c,d}; Bruno Hochhegger, MD, PhD^{b,c,d}

- a. Department of Rheumatology, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Porto Alegre, Brazil and Pathology Graduate Program Federal University of Health Sciences of Porto Alegre – Porto Alegre, Brazil
- b. Medical Imaging Research Lab, LABIMED, Department of Radiology, Pavilhão Pereira Filho Hospital, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Porto Alegre, Brazil
- c. School of Medicine, Postgraduate Program in Medicine and Health Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, Brazil,
- d. Department of Pulmonology, Pavilhão Pereira Filho Hospital, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Porto Alegre, Brazil

Addresses:

- a. Department of Rheumatology, Irmandade da Santa Casa de Misericordia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil - R. Sarmento Leite, 245, Porto Alegre, Brazil. Postcode 90050-170
- b. Medical Imaging Research Lab, LABIMED, Department of Radiology, Pavilhão Pereira Filho Hospital, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Av. Independência, 75, Porto Alegre, Brazil. Postcode 90020160

- c. School of Medicine, Postgraduate Program in Medicine and Health Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil - Av. Ipiranga, 6681, Porto Alegre, Brazil. Postcode 90619-900
- d. Department of Pulmonology, Pavilhão Pereira Filho Hospital, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Av. Independência, 75, Porto Alegre, Brazil. Postcode 90020160

E-mails (in authorship order): lilianlonzetti@hotmail.com,
mhgzanon@hotmail.com, gabrielsartorip@gmail.com,
stephanaltmayer@gmail.com, oliveira.diogo1@hotmail.com,
arubin@terra.com.br, gazzoni4@gmail.com, macardosob@gmail.com,
brunoho@ufcspa.edu.br

Competing interests: Declarations of interest: none

Abstract word count: 124

Main text word count: 3592

Number of figures (total number of images): 8 (24)

Corresponding Author

Name: Bruno Hochegger

Degree: MD, PhD; Professor of Radiology

Institutional affiliation: Federal University of Health Sciences of Porto Alegre

Email: brunoho@ufcspa.edu.br

Telephone number: (+55) 5132148504

Fax number: (+55) 5132148385

Institutional address: R. Sarmiento Leite, 245, Porto Alegre, Brazil. Postcode 90050-170

Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) has been emerging as an imaging modality to assess interstitial lung diseases (ILD). An optimal chest MRI protocol for ILDs should include noncontrast breath-holding sequences, steady-state free precession sequences, and contrast-enhanced sequences. One of the main MRI applications in ILDs is the differentiation between areas of active inflammation (i.e. reversible stage) and fibrosis. Alveolitis presents high signal intensity on T2-weighted sequences (WS) and early-enhancement on contrast-enhanced MR sequences, while fibrotic-predominant lesions present low signal and late-enhancement in these sequences, respectively. MRI can be useful in connective tissue diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, and sarcoidosis. The aim of this state-of-the-art review was to perform a state-of-the-art review on the use of MRI in ILDs, and propose the optimal MRI protocols for imaging ILDs.

Keywords: interstitial lung disease; computed tomography; magnetic resonance imaging; idiopathic pulmonary fibrosis; connective tissue disease; sarcoidosis.

Main manuscript

1. Introduction

Interstitial lung diseases (ILD) are a heterogeneous group of disorders characterized by diffuse damage of the lung parenchyma, affecting mainly the most peripheral and delicate interstitium in the alveolar walls (1-3). There are more than 200 ILDs described, including infectious, immunologic, environmental, toxic and genetic mechanisms, whereas an etiological agent cannot be identified in many ILDs (1-4).

Diffuse ILDs mostly encompass inflammatory processes of the lung interstitium, which comprehends the space between the epithelial and endothelial basement membranes (1, 4-6). However, these disorders frequently affect not only the interstitium, but the airspaces, peripheral airways, and vessels along with their respective epithelial and endothelial linings (5, 6). A repeated injury may lead to progressive interstitial fibrosis, either in the form of abnormal collagen deposition or proliferation of fibroblasts capable of collagen synthesis (1, 7). Regardless of the underlying etiology, lung fibrosis is considered an irreversible process, representing a cardinal feature of many ILDs (4-6). Significant pulmonary fibrosis compromises respiratory function and may lead to respiratory failure and death if the injury continues with progressive amount of fibrosis.

Computed tomography (CT) has been the gold standard imaging method for ILDs evaluation. As clinical presentation and histopathologic patterns can show significant overlap in ILDs, and significant heterogeneity of disease throughout the lung may be present, chest CT is considered critical tool in the initial evaluation of ILDs (8, 9). However, CT is associated with ionizing radiation exposure, what should be a concern especially for patients with ILD as multiple CT scans might be necessary through the chronic course of these pathologies.

With recent technical developments, magnetic resonance imaging (MRI) has been emerging as an imaging modality to assess the chest. Combining functional and morphological information, MRI has been arising as a radiation-

free alternative, comparable to CT in many instances (10, 11). However, evidence available in the literature is weak for the use of MRI in the assessment of ILD (12). The aim of this study was to perform a state-of-the-art review on the main applications of MRI in ILD, and discuss the optimal MRI protocols for evaluating these diseases.

2. Chest MRI Protocol

A standard chest MRI protocol is mainly based on non-contrast breath-holding sequences and takes approximately 15 minutes (13). The imaging protocol usually begins with a gradient echo (GRE) localizer during inspiration (two-dimensional fast low-angle shot, 2D-FLASH). After this localizer sequence, a coronal T2-weighted is usually the first sequence to be acquired using single shot techniques (e.g., Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo spin Echo imaging, HASTE, by Siemens; Single-shot fast spin echo, SS-FSE, by General Electrics, GE) (13, 14). T2-weighted HASTE is useful to demonstrate pulmonary infiltrates, mucus and fluid accumulation and inflammatory bronchial thickening. Air-space infiltrates are demonstrated as hyperintense areas on the T2-weighted images contrasting against the dark background of the normal lung parenchyma (11). Fast T2-weighted spin-echo sequences with respiratory triggering are a reasonable alternative to patients that cannot cooperate or breath-hold (15-17). Following T2-HASTE, a transverse T1-weighted sequence is obtained using spoiled three-dimensional (3D) GRE (e.g., volumetric interpolated breath-hold examination, VIBE, by Siemens). T1-3D-GRE is helpful for the evaluation of pulmonary nodules, masses, consolidations, and mediastinum (13). However, T1-GRE images do not provide enough information about infiltrative processes for diagnostic purposes (14).

Afterwards, a steady-state free-precession GRE sequence may be acquired during free breathing (e.g., true fast imaging with steady-state precession, TrueFISP, by Siemens; fast imaging employing steady-state acquisition, FIESTA, by GE; balanced fast field echo, balanced-FFE, by Philips). Steady-state free-precession acquisitions have advantage over some single-shot fast spin echo sequences, such as HASTE, due to shorter echo and

acquisition times, lower sensitivity to motion artefacts and mixed T2/T1 contrast weighting (18). In a study that used a two-dimensional balanced steady-state free-precession sequence, MRI revealed a sensitivity of 89% in the identification of pulmonary fibrosis, depicting 75% of ground-glass opacities, 67% of traction bronchiectasis and 45% of cystic fibrosis (18). TrueFISP sequences also can display lung vessels with excellent contrast, and several studies have demonstrated a great accuracy in the detection of pulmonary embolism (19-22). As patients with ILDs are at higher risk for PE, the inclusion of a steady-state sequence is recommended (23, 24).

The standard protocol can be extended to include contrast-enhanced sequences. Post-contrast scans markedly improve the diagnostic yield of 3D-GRE sequences by clearer visualization of vascular and hilar structures, pleura, and solid nodules/masses. Contrast-enhanced images are also helpful to characterize lung fibrosis represented by late-enhancement areas in T1-weighted 3D-GRE acquisitions from 1 to 10 minutes after contrast administration (6, 25-27). T1-weighted 3D-GRE sequences with the use of parallel imaging and echo sharing allow for short acquisition times of approximately 1.5s for a 3D dataset (so-called 4D or 3D + t) needed to visualize perfusion during the peak enhancement of the lung parenchyma (13).

In patients with ILDs at moderate-advanced stages, breath-hold might be problematic, and some techniques to prolong breath-hold may be necessary, such as the use of nasal cannula for oxygen delivery, hyperventilation of the patient before sequence acquisition, and reduction in the number of phase encoding steps of the sequence (27). Parallel imaging techniques are recommended as they allow substantial improvement in image acquisition speed by using arrangements of multiple coils to acquire additional information along the phase encoding direction (13, 14). When parallel imaging techniques are not available, multi-breath hold acquisitions can be used instead. ECG is not required on a routine basis, but ECG-triggered sequences can be planned when it is necessary to enhance details of structures close to the heart. Half-Fourier acquisition or ultra-short echo times (UTE) are recommended (28). UTE sequences can limit signal decay and produce high signal-to-noise and high-resolution images. Using a UTE of 192 μ s, Ohno and colleagues found an excellent diagnostic performance of MRI in the identification of ILD and/or

pulmonary fibrosis, with no significant difference compared to standard or low-dose CT (29).

Another sequence using UTE that has been investigated for chest MRI is the pointwise encoding time reduction with radial acquisition (PETRA) sequence, which is a noiseless prototype hybrid approach to UTE three-dimensional imaging capable of achieving the shortest possible encoding time for a given imaging unit (30, 31). Dournes et al. investigated the use of PETRA sequence with respiratory gating in healthy lung MR imaging compared to conventional T1-weighted VIBE and found significant differences in the visibility of fine lung structures, such as lung fissures, bronchi, and small vessels (31). Despite significantly higher cardiac and respiratory motion artefacts with PETRA, all bronchi could be visualized up to the sub-segmental generation in this sequence, whereas conventional VIBE segmental could only identify all bronchi up to the lobar generation (31). The authors also included three patients with cystic fibrosis and found a 100% agreement between the CT and PETRA-MR images, despite motion artefacts due to moderate-severe dyspnea (31). However, till now, the PETRA sequence has not been investigated in ILD. Chest magnetic resonance elastography (MRE) is another technique that has also been studied as a promising biomarker of ILDs. This non-invasive technique can quantify the topographical distribution of shear stiffness in tissues and is already widely used in the assessment of liver fibrosis (32). In a study by Marineli et al., MRE could quantitatively differentiate healthy controls and patients with ILDs, as the parenchymal shear stiffness was increased in fibrotic zones of the lung at both the residual volume and the total lung capacity (Figure 1) (33).

3. Evaluation of inflammation and fibrosis predominant lesions

Many ILD have a clinical course characterized by an alternation of acute exacerbations and chronic stable disease, with variable degrees of inflammation and fibrosis (1, 6, 25). Differentiation of inflammation and fibrosis-predominant lesions is important to predict prognosis of ILDs which could determine specific target-treatments. The presence of alveolitis in ILDs, a marker of active disease,

could predict response to treatment with immunosuppressive or anti-inflammatory drugs, while fibrotic changes are irreversible. At high-resolution CT, areas of active inflammation and fibrosis can have similar patterns, presenting as ground-glass opacities for example, and lung biopsy might be required.

Usually, lesions with high metabolic activity, such as inflammation and tumors, are associated with high water content within the tissues. For this reason, active alveolitis could be demonstrated on T2-weighted MRI as areas of high signal, whereas fibrotic-predominant lesions would present a low signal (Fig. 1 and 2). The presence of high signal intensity lesions has been reported as a helpful predictor of treatment response and prognosis (34).

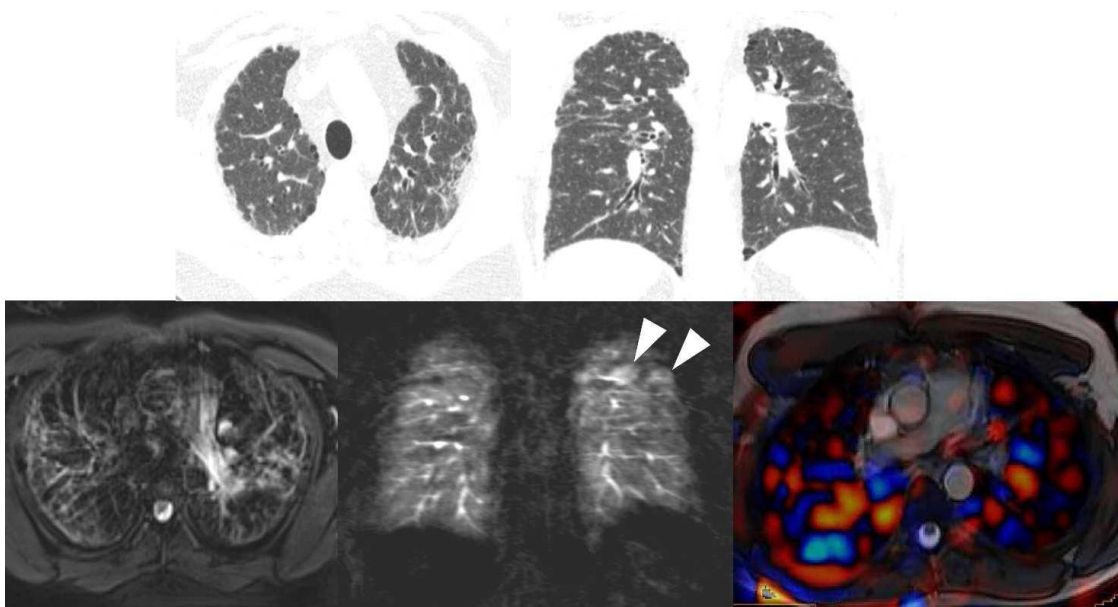


Fig 1. 61-year-old woman with non-specific interstitial pneumonia. high-resolution CT (HRCT) axial (A) and coronal (B) images demonstrate diffuse reticulation and traction bronchiectasis, and mild ground-glass opacities in the left upper lobe. In the MRI, the corresponding areas of ground-glass opacities are seen as hyperintense lesions in the axial T2-weighted sequence (C). In the T1-weighted post-gadolinium sequence, these areas demonstrate an early enhancement (arrowheads) in the early acquisitions (D) most likely zones of active inflammation, which were further confirmed through left upper lobe biopsy. Combined MRI magnitude and elastogram axial images (E) demonstrate an increased parenchymal shear stiffness in the areas of fibrosis.

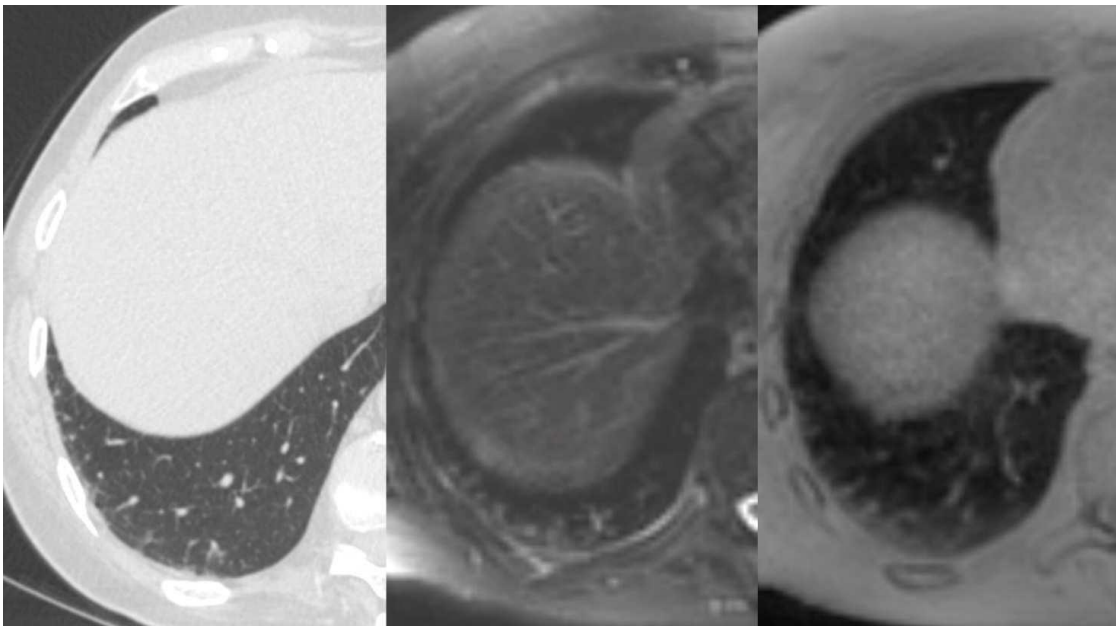


Fig 2. 47-year-old man with rheumatoid arthritis. High-resolution CT image (A) shows mild subpleural interlobular septal thickening. T2-weighted MRI (B) shows mild hyperintense areas along with the subpleural interlobular septal thickening, which were further confirmed as active inflammation in histopathology. These findings could also be seen in the PETRA sequence (C), despite the known limitation of this MRI sequence in susceptible areas to respiratory motion, such as the lung bases.

Contrast-enhanced MRI sequences are also useful in the evaluation of ILDs. In previous series, early-enhanced lesions were an accurate indicator of active disease, while late-enhancement was a characteristic of fibrotic-predominant lesions (25, 27, 35). Molecules of gadolinium can freely diffuse across the capillary's endothelium into the extravascular spaces of lung interstitium and later reenter the intravascular space (36, 37). Inflammatory-predominant lesions present an increased extravascular interstitium volume and increased angiogenesis, what would explain the earlier and faster enhancement on MR images compared to normal lung interstitium (25). On the other hand, late enhancement associated with fibrotic-predominant lesions might be a result of the destruction of the lung interstitium microvasculature due to fibrosis, impairing contrast washout (Fig. 3). In a recent proof-of-concept study, Lavelle et al. tested a segmented inversion-recovery turbo low-angle shot MRI sequence (turboFLASH) to evaluate lung fibrosis, adjusting the inversion times

individually to null the blood pool in the pulmonary artery, hence nulling the signal from contrast within the pulmonary circulation. They found significantly higher late-enhanced MRI signal for lung fibrosis, presenting a 204.8% higher signal compared to the normal lung (27).

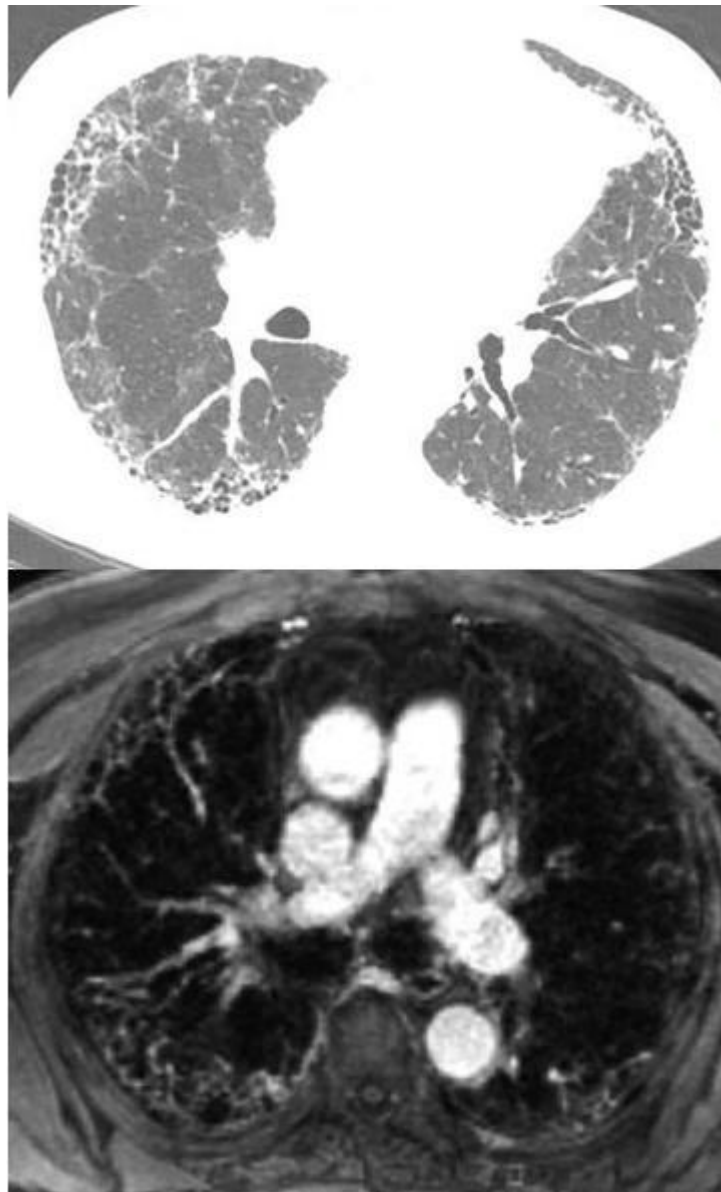


Fig 3. 64-year-old man with idiopathic pulmonary fibrosis. CT axial image (A) and T1- weighted VIBE post-gadolinium images (B) demonstrate late enhancement in the subpleural zones of lung fibrosis.

4. Magnetic resonance imaging in specific interstitial lung diseases

4.1. Connective tissue diseases

Several connective tissue diseases (CTD) can course with lung involvement, such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, systemic sclerosis, Sjogren syndrome, dermatomyositis, polymyositis, and mixed connective tissue disease (38, 39). ILD usually is the most common pulmonary complication in CTD and can be the first complication of these diseases, preceding in years other manifestations (38, 39).

Parenchymal pulmonary abnormalities found in CTD-related ILDs (CTD-ILD) are classified with the same pathologic-radiologic system than other ILD (40). Non-specific interstitial pneumonia (NISP) and usual interstitial pneumonia (UIP) are the most common patterns described in patients with CTD-ILD (41). In NISP, both interstitial inflammation and fibrosis can occur at the same time (42) (Fig. 4). MRI has also been shown to accurately detect inflammation areas within lung tissue of patients with systemic sclerosis with great agreement with CT findings (43) (Fig. 5). In a study by Pinal-Fernandez et al., MRI presented an area under the curve of 0.96 to detect ILD in systemic sclerosis, also presenting good intra- and inter-reader agreement and good significant correlations to forced vital capacity, diffusing capacity of carbon monoxide, and HRCT (44).

The use of quantitative MR imaging in patients with CTD-related ILD has also been investigated. In a 3T scanner, Ohno et al. used echo times lower than 100 μ s, minimizing the signal decay due to short transverse relaxation time (T_2/T_2^* star [T_2^*]) (42). The authors found significantly higher T_2^* values in patients with CTD-ILD compared to normal controls with significant correlations to pulmonary function tests and serum levels of KL-6 (a marker of pneumonitis) (42). These results suggested that quantitative MRI might be as effective as thin-section CT for assessment of disease severity in terms of pulmonary involvement in CTD patients (42). In a study by this same research group, the authors also found oxygen-enhanced MRI to be as useful as thin-section CT for pulmonary functional loss and disease severity assessment of CTD patients with ILD (45).

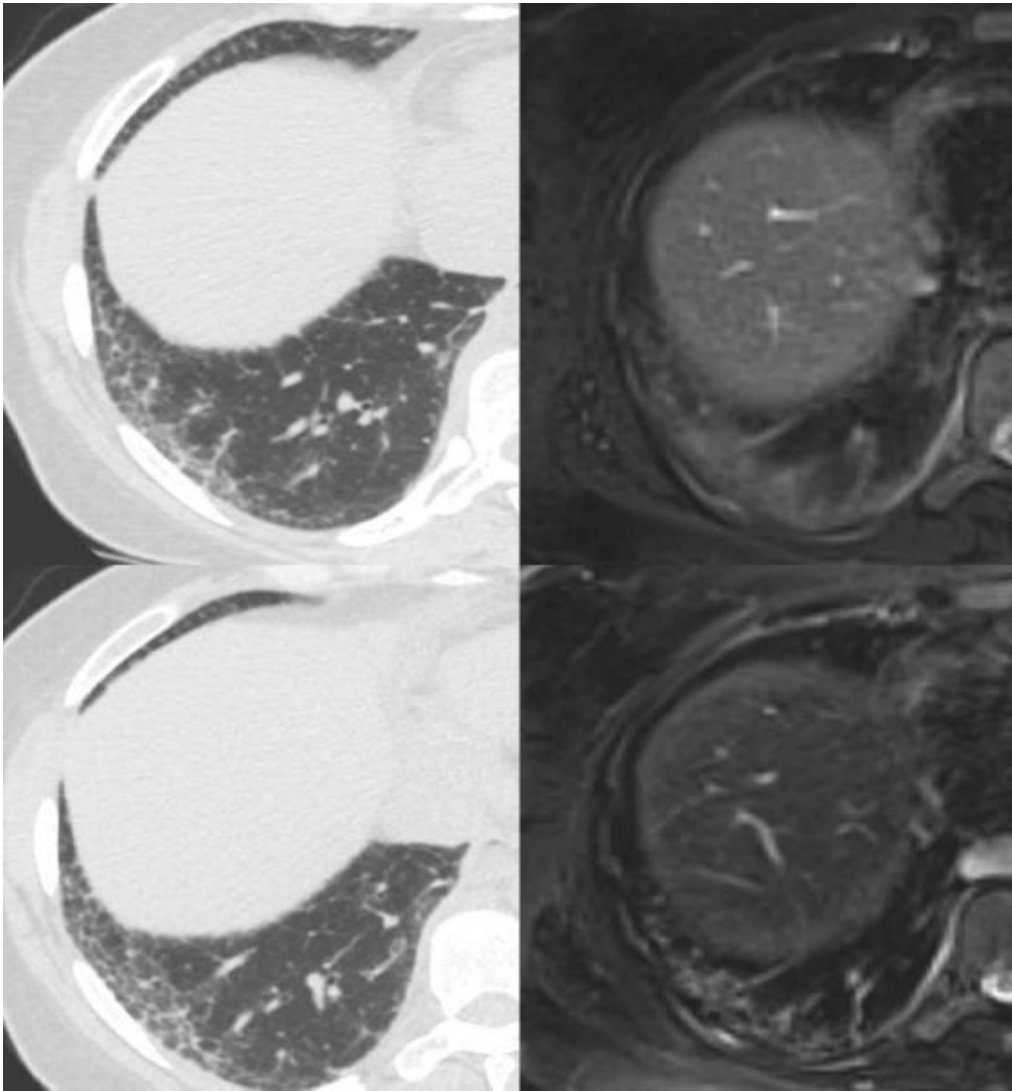


Fig 4. 58-year-old man with CTD-related ILD. HRCT axial image (A) demonstrates a probable usual interstitial pneumonia pattern with subpleural reticulation and traction bronchiectasis. T2-weighted BLADE image (B) shows areas of hyperintensity in the right lower lobe, which were confirmed as inflammatory lesions in histopathology. After a threemonth course of anti-inflammatory drugs, the findings remain mostly unaltered in the HRCT control scan (C), while in the MRI control scan (D) the hyperintense areas previously seen are resolved.

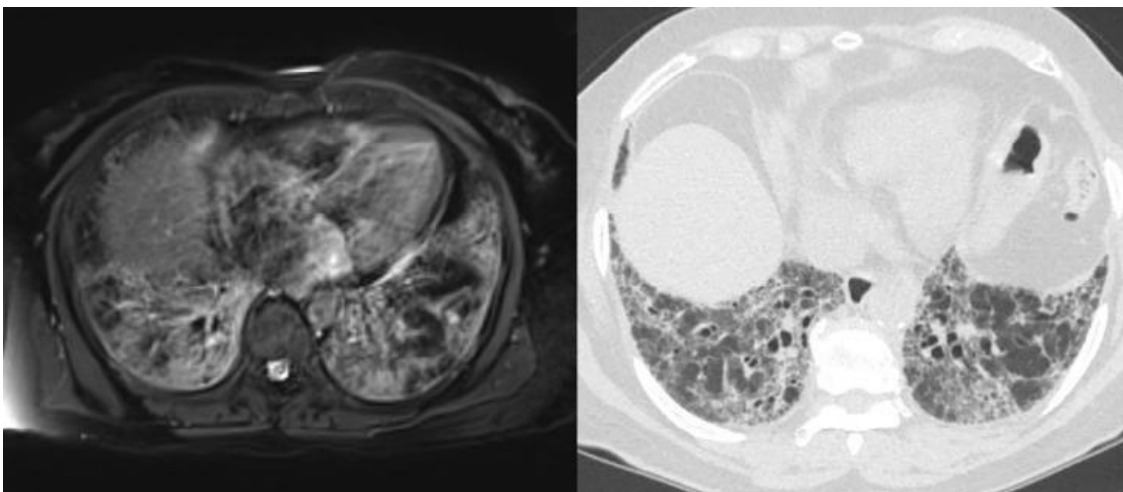


Fig 5. 80-year-old woman with systemic sclerosis. Active-inflammatory biopsy-confirmed pulmonary lesions in the lower lobes presenting hyperintensity in T2-weighted BLADE MRI (A) and ground-glass opacities in the HRCT scan (B).

4.2. Idiopathic pulmonary fibrosis

The most common form of idiopathic interstitial pneumonia is idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). The main imaging modality in IPF is HRCT which plays an essential role in the initial assessment of suspected IPF, considerably influencing subsequent management decisions. The primary role of HRCT is to distinguish chronic fibrosing lung diseases with a UIP pattern from those presenting a non-UIP pattern, suggesting an alternative diagnosis when possible (46). The presence of a typical UIP pattern on HRCT in the absence of any evidence for an alternative etiology for the ILD is enough for the diagnosis of IPF (47). In the absence of a typical UIP CT pattern, surgical lung biopsy is advised for the final diagnosis (47). However, lung biopsy is an invasive procedure, and associated mortalities rates from 2% to 7.1% have been reported in ILDs (48, 49).

Thus far, evidence on the use of chest MR imaging in IPF is weak (50). Some studies have investigated MRI as a complementary tool to HRCT that could possibly provide more data to obviate the need for invasive diagnostic procedures. A case with typical UIP HRCT pattern and the corresponding MR images demonstrating the honeycombing and reticulation is shown in Figure 6.

In a series with patients with pathologically proven UIP and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), quantitative MRI findings were able to differentiate active-inflammatory and stable-fibrotic lesions in NSIP (26). In NSIP, patients with suspected inflammatory activity presented significantly higher T2 relaxation times and proton density values than those with stable disease. However, these parameters were not able to differentiate UIP and NSIP individually, and the only significant difference between these two patterns on proton densities was for advanced lesions with dorsal location (26). The authors hypothesized that air-containing cystic lesions in UIP such as honeycombing would contribute to a lower proton density in a dorsal distribution of the lungs.

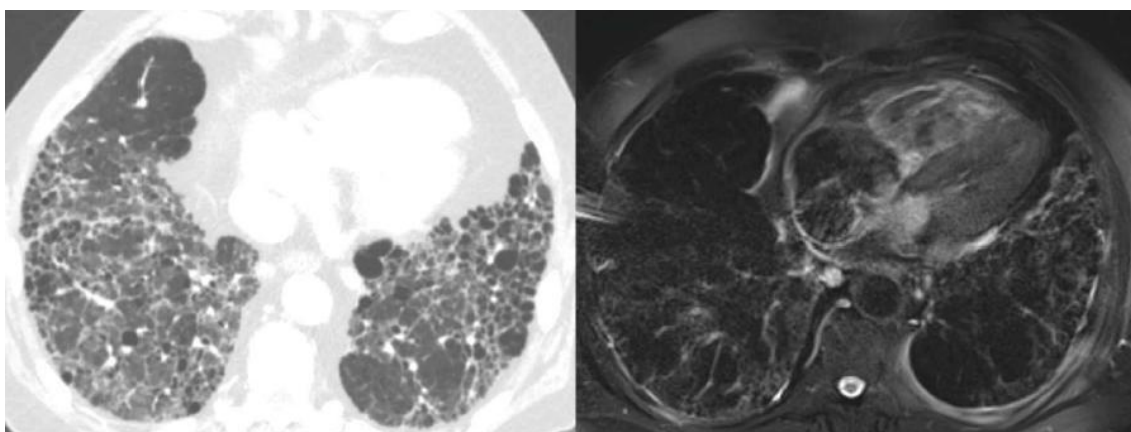


Fig 6. 61-year-old man with idiopathic pulmonary fibrosis. HRCT axial image (A) shows a typical usual interstitial pneumonia pattern with reticular opacities with subpleural and basal predominance and honeycombing. The corresponding T2-weighted MRI (B) also shows the same findings. Note that it is not possible to find any hyperintense active inflammatory lesion that could represent a reversible stage of the disease.

A promising modality that can reveal subtle changes in lung ventilation and microstructure is MRI with hyperpolarized gases, such as helium (^3He MRI) or xenon (^{129}Xe MRI) (51). Historically, one of the major drawbacks of lung MRI has been the much lower density of hydrogen protons in the lungs compared to other anatomical structures, limiting the signal available for MRI. Hyperpolarization of external gases, such as ^3He and ^{129}Xe , increase their

magnetization, allowing them to work as gaseous contrast media to image the airways and airspaces (52). Although ^3He MRI has been studied for diseases such as chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and cystic fibrosis, the use of ^3He MR imaging is not economically sustainable due to ^3He low availability and high costs, with prices per liter varying from \$800 to \$2000 (52-56). On the other hand, MRI hyperpolarized with ^{129}Xe has been demonstrated to be a well-tolerated and fast technique, allowing evaluation of the gas uptake in the microstructures of the lungs. ^{129}Xe present different resonance frequency shifts for every tissue it crosses through diffusion in the alveoli (alveolar epithelial cells, interstitial tissues, capillary endothelium, plasma, and capillary red blood cells (RBC)), which can be measured on MR spectroscopy (52, 57-59). Due to these properties, ^{129}Xe MRI has been studied for IPF assessment, providing both structural and functional information on fibrotic change and gas exchange (60-62). In a study by Wang et al., the authors found that the ratio of the signal from the ^{129}Xe uptake in RBCs by the signal of the gas uptake in the alveoli barrier was significantly reduced in patients with IPF, reflecting interstitial thickening and poor gas transfer to RBCs (61). Moreover, the ^{129}Xe indices were correlated to monoxide carbon diffusion factor (DLco), a direct marker of global gas exchange used in the assessment of ILDs, suggesting that both techniques reflect similar underlying gas exchange pathophysiology RBCs (61). Likewise, Weatherley et al. also found similar correlations, sensitive to longitudinal changes in IPF in a follow-up period of 12 months, demonstrating that ^{129}Xe MR spectroscopy maybe could be useful for diagnosing and monitoring IPF disease progression (62).

4.3. Sarcoidosis

Sarcoidosis is an inflammatory autoimmune multisystemic condition with diffuse collections of noncaseating granulomas throughout the body. In most cases, the disease affects the lungs (> 90% of patients) and the lymphatic system (about one-third of cases) (63, 64). The diagnosis of sarcoidosis is usually done as a diagnosis of exclusion when no other identifiable cause of granulomatous inflammation can be found, such as mycobacterial and atypical

mycobacterial disease and some lung mycoses, such as coccidioidomycosis and histoplasmosis (65). Non-caseating granulomas with epithelioid and giant cells are the histological hallmark of sarcoidosis (64, 65). On imaging, pulmonary sarcoidosis usually presents as perilymphatic nodularity commonly with symmetric hilar and mediastinal lymphadenopathy, and in chronic cases, lung involvement can progress to fibrosis (64, 66, 67). HRCT is one of the main imaging modalities in sarcoidosis, as it is the standard for assessment of pulmonary findings, lung fibrosis, and mediastinal lymph nodes (66, 67). HRCT presents better efficacy in assessing subtle parenchymal modifications even in the early stages of sarcoidosis that may be unnoticed in chest radiographies (66, 67).

As sarcoidosis is a chronic disease with an early onset age, between 25 to 40 years, many patients will undergo several imaging investigations, raising concerns on cumulative exposure to ionizing radiation (63, 64). As a radiation-free alternative, chest MRI applications in sarcoidosis have been widened in the previous years. Studies have reported a good correlation between MRI and HRCT in pulmonary sarcoidosis (66, 68, 69). In a study by Chung et al., MRI was comparable to HRCT in the assessment of parenchymal opacification and reticulation in sarcoidosis (66) (Fig. 7). However, MRI sensitivity for nodules evaluation and fine reticulation was lower, a limitation that might have occurred due to the inherent lower spatial resolution of MRI and the acquisition protocol adopted in the study, non-optimal for nodules assessment on MRI (13, 66, 70). In a study using late-enhanced chest MRI with individual nulling of the pulmonary blood pool signal (turboFLASH sequence), MRI could detect and determine the extension of fibrotic pulmonary sarcoid, accurately comparing to the anatomical characterization on HRCT (69).

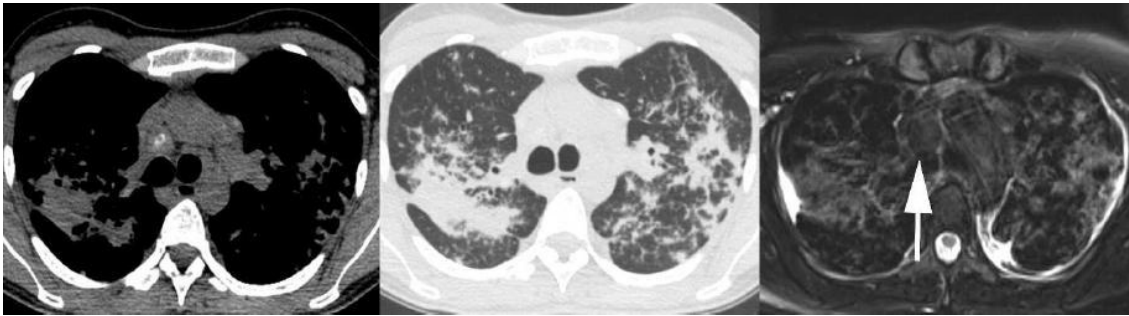


Fig 7. 42-year-old woman with pulmonary sarcoidosis. Non-contrast HRCT axial images (A and B) show reticulation, nodules, masses, and mediastinal lymphadenopathy. The same findings can be seen as hyperintense areas in T2-weighted BLADE (C). The enlarged calcified lymph node located in the right lower paratracheal station presents a hypointense core with a thin rim of hyperintensity in the T2-weighted MRI (arrow), characterizing the “dark lymph node sign”.

Another advantage is that MRI can accurately detect subtle enhancement and necrosis within mediastinal and hilar lymphadenopathy (Fig. 8). Presence of necrosis within mediastinal and hilar lymph nodes is a feature commonly found in tuberculosis but not in sarcoidosis, what can help in the differential diagnosis (67). A characteristic MRI appearance of lymphadenopathy in sarcoidosis has been described in the literature as the “dark lymph node sign” (71). This feature represents hilar and mediastinal lymph nodes with an internal hypointensity and peripheral rim of hyperintensity on T2-FSE (BLADE) and post-gadolinium 3D-GRE (VIBE) images (Fig. 7). The dark lymph node sign was present in up to 49% of patients with sarcoidosis and probably corresponds to areas of central nodal fibrosis (71).

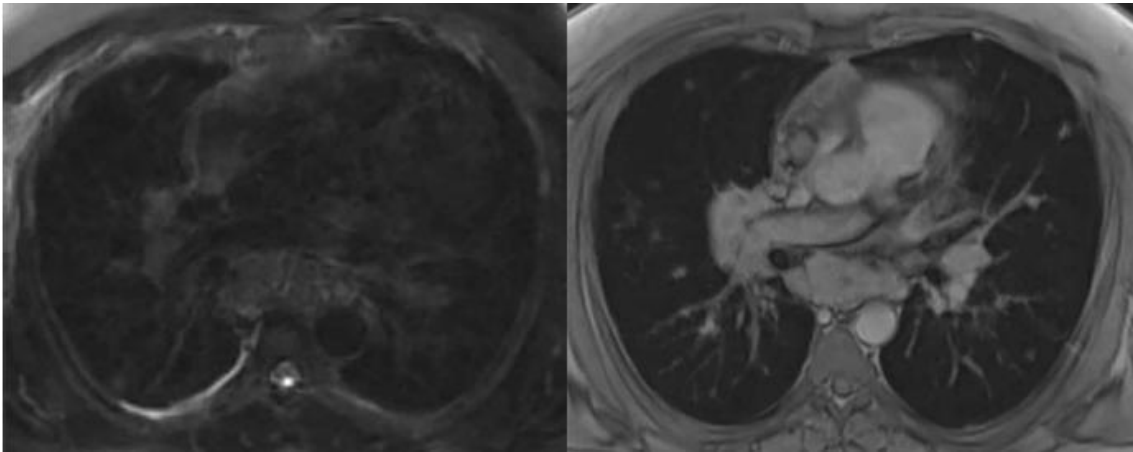


Fig 8. 37-year-old man with pulmonary sarcoidosis. MR images show enlarged lymph nodes in the subcarinal and hilar regions, presenting low signal intensity in T2-weighted BLADE (A) and prominent homogeneous enhancement in T1-weighted VIBE postgadolinium (B).

5. Summary

In this state-of-the-art review, we have discussed several applications of MRI in the evaluation of interstitial lung diseases, such as CTD, IPF, and sarcoidosis. Despite still being mostly restricted to research purposes, the field of use of MRI in thoracic imaging continuously increases with recent improvements of acquisition techniques and imaging resolution. Although more robust evidence is needed, MRI will very likely start to be featured in the management of interstitial lung diseases.

Acknowledgments: None.

Funding: none

References

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology e-book: Elsevier Health Sciences; 2017.
2. Junker K, Brasch F. Interstitial lung diseases. *Der Pathologe*. 2008;29:273-9.
3. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. *European Respiratory Review*. 2014;23(131):40-54.
4. Leslie KO. Pathology of interstitial lung disease. *Clinics in chest medicine*. 2004;25(4):657-703.
5. Travis WD, King TE, Bateman ED, Lynch DA, Capron F, Center D, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(2):277-304.
6. Lutterbey G, Grohé C, Gieseke J, von Falkenhausen M, Morakkabati N, Wattjes M, et al. Initial experience with lung-MRI at 3.0 T: comparison with CT and clinical data in the evaluation of interstitial lung disease activity. *European journal of radiology*. 2007;61(2):256-61.
7. Visscher DW, Myers JL. Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2006;3(4):322-9.
8. Elicker B, de Castro Pereira CA, Webb R, Leslie KO. Padrões tomográficos das doenças intersticiais pulmonares difusas com correlação clínica e patológica. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008;34(9):715-44.
9. Leslie K. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *Journal of clinical pathology*. 2009;62(5):387-401.
10. Wild J, Marshall H, Bock M, Schad L, Jakob P, Puderbach M, et al. MRI of the lung (1/3): methods. *Insights into imaging*. 2012;3(4):345-53.

11. Biederer J, Mirsadraee S, Beer M, Molinari F, Hintze C, Bauman G, et al. MRI of the lung (3/3)—current applications and future perspectives. *Insights into Imaging*. 2012;3(4):373-86.
12. Romei C, Turturici L, Tavanti L, Miedema J, Fiorini S, Marletta M, et al. The use of chest magnetic resonance imaging in interstitial lung disease: a systematic review. *European Respiratory Review*. 2018;27(150):180062.
13. Hochegger B, Souza VVSd, Marchiori E, Irion KL, Souza Jr AS, Elias Junior J, et al. Chest magnetic resonance imaging: a protocol suggestion. *Radiologia brasileira*. 2015;48(6):373-80.
14. Puderbach M, Hintze C, Ley S, Eichinger M, Kauczor H-U, Biederer J. MR imaging of the chest: a practical approach at 1.5 T. *European journal of radiology*. 2007;64(3):345-55.
15. Biederer J, Busse I, Grimm J, Reuter M, Muhle C, Freitag S, et al. Sensitivity of MRI in detecting alveolar infiltrates: experimental studies. *RoFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*. 2002;174(8):1033-9.
16. Leutner C, Schild H, editors. MRT des Lungenparenchyms. *RöFo- Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*; 2001: © Georg Thieme Verlag Stuttgart· New York.
17. Both M, Schultze J, Reuter M, Bewig B, Hubner R, Bobis I, et al. Fast T1- and T2-weighted pulmonary MR-imaging in patients with bronchial carcinoma. *European journal of radiology*. 2005;53(3):478-88.
18. Rajaram S, Swift AJ, Capener D, Telfer A, Davies C, Hill C, et al. Lung morphology assessment with balanced steady-state free precession MR imaging compared with CT. *Radiology*. 2012;263(2):569-77.
19. Pasin L, Zanon M, Moreira J, Moreira AL, Watte G, Marchiori E, et al. Magnetic resonance imaging of pulmonary embolism: diagnostic accuracy of unenhanced MR and influence in mortality rates. *Lung*. 2017;195(2):193-9.
20. Hosch W, Schlieter M, Ley S, Heye T, Kauczor H-U, Libicher M. Detection of acute pulmonary embolism: feasibility of diagnostic accuracy of MRI using a stepwise protocol. *Emergency radiology*. 2014;21(2):1518.

21. Revel MP, Sanchez O, Lefort C, Meyer G, Couchon S, Hernigou A, et al. Diagnostic accuracy of unenhanced, contrast-enhanced perfusion and angiographic MRI sequences for pulmonary embolism diagnosis: results of independent sequence readings. *European radiology*. 2013;23(9):2374-82.
22. Kalb B, Sharma P, Tigges S, Ray GL, Kitajima HD, Costello JR, et al. MR imaging of pulmonary embolism: diagnostic accuracy of contrast enhanced 3D MR pulmonary angiography, contrast-enhanced low-flip angle 3D GRE, and nonenhanced free-induction FISP sequences. *Radiology*. 2012;263(1):271-8.
23. Margaritopoulos GA, Antoniou KM, Wells AU. Comorbidities in interstitial lung diseases. *European Respiratory Review*. 2017;26(143):160027.
24. Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ, Fernandez-Perez ER, Fischer A, Solomon JJ, et al. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *European Respiratory Journal*. 2012;39(1):125-32.
25. Yi CA, Lee KS, Han J, Chung MP, Chung MJ, Shin KM. 3-T MRI for differentiating inflammation-and fibrosis-predominant lesions of usual and nonspecific interstitial pneumonia: comparison study with pathologic correlation. *American Journal of Roentgenology*. 2008;190(4):878-85.
26. Buzan MT, Wetscherek A, Heussel CP, Kreuter M, Herth FJ, Warth A, et al. Texture analysis using proton density and T2 relaxation in patients with histological usual interstitial pneumonia (UIP) or nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). *PloS one*. 2017;12(5):e0177689.
27. Lavelle LP, Brady D, McEvoy S, Murphy D, Gibney B, Gallagher A, et al. Pulmonary fibrosis: tissue characterization using late-enhanced MRI compared with unenhanced anatomic high-resolution CT. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2017;23(2):106.
28. Hochegger B, Marchiori E, Irion K. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1972.
29. Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, Seki S, Takenaka D, Yui M, et al. Pulmonary highresolution ultrashort TE MR imaging: Comparison with thin-section standard-and low-dose computed tomography for the

- assessment of pulmonary parenchyma diseases. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2016;43(2):512-32.
30. Grodzki DM, Jakob PM, Heismann B. Ultrashort echo time imaging using pointwise encoding time reduction with radial acquisition (PETRA). *Magnetic resonance in medicine*. 2012;67(2):510-8.
 31. Dournes G, Grodzki D, Macey J, Girodet P-O, Fayon M, Chateil J-F, et al. Quiet submillimeter MR imaging of the lung is feasible with a PETRA sequence at 1.5 T. *Radiology*. 2015;276(1):258-65.
 32. Mariappan YK, Glaser KJ, Hubmayr RD, Manduca A, Ehman RL, McGee KP. MR elastography of human lung parenchyma: technical development, theoretical modeling and in vivo validation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011;33(6):1351-61.
 33. Marinelli JP, Levin DL, Vassallo R, Carter RE, Hubmayr RD, Ehman RL, et al. Quantitative assessment of lung stiffness in patients with interstitial lung disease using MR elastography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017;46(2):365-74.
 34. Müller N, Mayo J, Zwirerich C. Value of MR imaging in the evaluation of chronic infiltrative lung diseases: comparison with CT. *AJR American journal of roentgenology*. 1992;158(6):1205-9.
 35. Gaeta M, Blandino A, Scribano E, Minutoli F, Barone M, Ando F, et al. Chronic infiltrative lung diseases: value of gadolinium-enhanced MRI in the evaluation of disease activity-early report. *Chest*. 2000;117(4):1173-8.
 36. Ogasawara N, Suga K, Karino Y, Matsunaga N. Perfusion characteristics of radiation-injured lung on Gd-DTPA-enhanced dynamic magnetic resonance imaging. *Investigative radiology*. 2002;37(8):448-57.
 37. Suga K, Ogasawara N, Matsunaga N, Sasai K. Perfusion characteristics of oleic acid-injured canine lung on Gd-DTPA-enhanced dynamic magnetic resonance imaging. *Investigative radiology*. 2001;36(7):386-400.
 38. Vij R, Streck ME. Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest*. 2013;143(3):814-24.
 39. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Bmj*. 2016;352:h6819.

40. Ohno Y, Koyama H, Yoshikawa T, Seki S. State-of-the-art imaging of the lung for connective tissue disease (CTD). *Current rheumatology reports*. 2015;17(12):69.
41. Kim EJ, Collard HR, King Jr TE. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: the relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest*. 2009;136(5):1397-405.
42. Ohno Y, Nishio M, Koyama H, Takenaka D, Takahashi M, Yoshikawa T, et al. Pulmonary MR imaging with ultra-short TEs: utility for disease severity assessment of connective tissue disease patients. *European journal of radiology*. 2013;82(8):1359-65.
43. Müller CdS, Warszawiak D, Paiva EdS, Escuissato DL. Pulmonary magnetic resonance imaging is similar to chest tomography in detecting inflammation in patients with systemic sclerosis. *Revista brasileira de reumatologia*. 2017;57(5):419-24.
44. Pinal-Fernandez I, Pineda-Sanchez V, Pallisa-Nuñez E, Simeon-Aznar CP, Selva-O'Callaghan A, Fonollosa-Pla V, et al. Fast 1.5 T chest MRI for the assessment of interstitial lung disease extent secondary to systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*. 2016;35(9):2339-45.
45. Ohno Y, Nishio M, Koyama H, Yoshikawa T, Matsumoto S, Seki S, et al. Oxygen enhanced MRI for patients with connective tissue diseases: comparison with thin-section CT of capability for pulmonary functional and disease severity assessment. *European journal of radiology*. 2014;83(2):391-7.
46. Kusmirek JE, Martin MD, Kanne JP. Imaging of idiopathic pulmonary fibrosis. *Radiologic Clinics*. 2016;54(6):997-1014.
47. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *The lancet Respiratory medicine*. 2017.
48. Kreider ME, Hansen-Flaschen J, Ahmad NN, Rossman MD, Kaiser LR, Kucharczuk JC, et al. Complications of video-assisted thoracoscopic lung biopsy in patients with interstitial lung disease. *The Annals of thoracic surgery*. 2007;83(3):1140-4.

49. Lettieri CJ, Veerappan GR, Helman DL, Mulligan CR, Shorr AF. Outcomes and safety of surgical lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest*. 2005;127(5):1600-5.
50. Wild JM. Imaging pathophysiological changes in the lungs in IPF with xenon magnetic resonance imaging. BMJ Publishing Group Ltd; 2018.
51. Fain SB, Korosec FR, Holmes JH, O'halloran R, Sorkness RL, Grist TM. Functional lung imaging using hyperpolarized gas MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;25(5):910-23.
52. Roos JE, McAdams HP, Kaushik SS, Driehuys B. Hyperpolarized gas MR imaging: technique and applications. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*. 2015;23(2):217-29.
53. Kramer D. For some, helium-3 supply picture is brightening. *Physics Today*. 2011;64(5):20.
54. Kirby M, Mathew L, Wheatley A, Santyr GE, McCormack DG, Parraga G. Chronic obstructive pulmonary disease: longitudinal hyperpolarized ^3He MR imaging. *Radiology*. 2010;256(1):280-9.
55. Swift AJ, Wild JM, Fischele S, Woodhouse N, Fleming S, Waterhouse J, et al. Emphysematous changes and normal variation in smokers and COPD patients using diffusion ^3He MRI. *European journal of radiology*. 2005;54(3):352-8.
56. Thomen RP, Sheshadri A, Quirk JD, Kozlowski J, Ellison HD, Szczesniak RD, et al. Regional ventilation changes in severe asthma after bronchial thermoplasty with ^3He MR imaging and CT. *Radiology*. 2014;274(1):250-9.
57. Qing K, Ruppert K, Jiang Y, Mata JF, Miller GW, Shim YM, et al. Regional mapping of gas uptake by blood and tissue in the human lung using hyperpolarized xenon-129 MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2014;39(2):346-59.
58. Patz S, Muradian I, Hrovat MI, Ruset IC, Topulos G, Covrig SD, et al. Human pulmonary imaging and spectroscopy with hyperpolarized ^{129}Xe at 0.2 T. *Academic radiology*. 2008;15(6):713-27.
59. Kaushik SS, Freeman MS, Yoon SW, Liljeroth MG, Stiles JV, Roos JE, et al. Measuring diffusion limitation with a perfusion-limited gas

- hyperpolarized ^{129}Xe gastransfer spectroscopy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of applied physiology*. 2014;117(6):577-85.
60. Stewart NJ, Leung G, Norquay G, Marshall H, Parra- Robles J, Murphy PS, et al. Experimental validation of the hyperpolarized ^{129}Xe chemical shift saturation recovery technique in healthy volunteers and subjects with interstitial lung disease. *Magnetic resonance in medicine*. 2015;74(1):196-207.
61. Wang JM, Robertson SH, Wang Z, He M, Virgincar RS, Schrank GM, et al. Using hyperpolarized ^{129}Xe MRI to quantify regional gas transfer in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2018;73(1):21-8.
62. Weatherley ND, Stewart NJ, Chan H-F, Austin M, Smith LJ, Collier G, et al. Hyperpolarised xenon magnetic resonance spectroscopy for the longitudinal assessment of changes in gas diffusion in IPF. *Thorax*. 2018:thoraxjnl-2018-211851.
63. Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, Crowson CS, Matteson EL, editors. *Epidemiology of sarcoidosis 1946-2013: a population-based study*. Mayo Clinic Proceedings; 2016: Elsevier.
64. Arkema EV, Cozier YC. *Epidemiology of sarcoidosis: current findings and future directions*. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2018;9(11):227-40.
65. Carmona EM, Kalra S, Ryu JH, editors. *Pulmonary sarcoidosis: diagnosis and treatment*. Mayo Clinic Proceedings; 2016: Elsevier.
66. Chung JH, Little BP, Forssen AV, Yong J, Nambu A, Kazlouski D, et al. Proton MRI in the evaluation of pulmonary sarcoidosis: comparison to chest CT. *European journal of radiology*. 2013;82(12):2378-85.
67. Bhalla AS, Das A, Naranje P, Goyal A, Guleria R, Khilnani GC. Dilemma of diagnosing thoracic sarcoidosis in tuberculosis-endemic regions: An imaging-based approach. Part 2. *The Indian journal of radiology & imaging*. 2017;27(4):380.
68. Gorkem SB, Köse S, Lee EY, Doğanay S, Coskun AS, Köse M. Thoracic MRI evaluation of sarcoidosis in children. *Pediatric pulmonology*. 2017;52(4):494-9.

69. Brady D, Lavelle L, McEvoy S, Murphy D, Gallagher A, Gibney B, et al. Assessing fibrosis in pulmonary sarcoidosis: late-enhanced MRI compared to anatomic HRCT imaging. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2015;109(4):257-64.
70. Luboldt W, Wetter A, Eichler K, Vogl T, Wagner T, Seemann M. Determination of the optimal MRI sequence for the detection of malignant lung nodules. *European journal of medical research*. 2006;11(8):336.
71. Chung JH, Cox CW, Forssen AV, Biederer J, Puderbach M, Lynch DA. The dark lymph node sign on magnetic resonance imaging: a novel finding in patients with sarcoidosis. *Journal of thoracic imaging*. 2014;29(2):125-9.

Highlights:

- MRI could differentiate areas of reversible active inflammation from irreversible fibrosis.
- MRI can be useful in connective tissue diseases, idiopathic pulmonary fibrosis, and sarcoidosis.
- An optimal chest MRI protocol for ILDs should include non-contrast breath-holding sequences, steady-state free-precession sequences and contrast-enhanced sequences.

Declarations of interest: none

Ethical approval: This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

4.2 ARTIGO 2

**Inflammatory Activity of Systemic Sclerosis
between CT and MRI with Interstitial Lung Disease**

Lilian Lonzetti, Marcelo Cardoso Barros, Bruno Hochegger

Será enviado para a Revista "Lung"

Title Page**MRI in Inflammatory Activity of Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease: comparison with CT findings**

Lilian Lonzetti, MD^a, Marcelo Cardoso Barros, MD^{b,c,d}; Bruno Hochhegger, MD, PhD^{b,c,d}

- a. Department of Rheumatology, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Porto Alegre, Brazil and Pathology Graduate Program Federal University of Health Sciences of Porto Alegre – Porto Alegre, Brazil
- b. Medical Imaging Research Lab, LABIMED, Department of Radiology, Pavilhão Pereira Filho Hospital, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Porto Alegre, Brazil
- c. School of Medicine, Postgraduate Program in Medicine and Health Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, Brazil,
- d. Department of Pulmonology, Pavilhão Pereira Filho Hospital, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre – Porto Alegre, Brazil

Addresses:

- a. Department of Rheumatology, Irmandade da Santa Casa de Misericordia de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil - R. Sarmiento Leite, 245, Porto Alegre, Brazil. Postcode 90050-170
- b. Medical Imaging Research Lab, LABIMED, Department of Radiology, Pavilhão Pereira Filho Hospital, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Av. Independência, 75, Porto Alegre, Brazil. Postcode 90020160
- c. School of Medicine, Postgraduate Program in Medicine and Health Sciences, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil - Av. Ipiranga, 6681, Porto Alegre, Brazil. Postcode 90619-900

^d. Department of Pulmonology, Pavilhão Pereira Filho Hospital, Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - Av. Independência, 75, Porto Alegre, Brazil. Postcode 90020160

E-mails (in authorship order): lilianlonzetti@hotmail.com,
macardosob@gmail.com, brunoho@ufcspa.edu.br

Competing interests: Declarations of interest: none

Abstract word count: 219

Main text word count: 1616

Number of figures (total number of images): 0

Corresponding Author

Name: Bruno Hochhegger

Degree: MD, PhD; Professor of Radiology

Institutional affiliation: Federal University of Health Sciences of Porto Alegre

Email: brunoho@ufcspa.edu.br

Telephone number: (+55) 5132148504

Fax number: (+55) 5132148385

Institutional address: R. Sarmiento Leite, 245, Porto Alegre, Brazil. Postcode 90050-170

**MRI in Inflammatory Activity of Systemic Sclerosis with Interstitial Lung
Disease: comparison with CT findings**

Abstract

Proposal: To assess the inflammatory activity of systemic sclerosis (SSc) lung disease through magnetic resonance imaging (MRI) and correlate the findings with the ones obtained through computed tomography (CT). **Methods:** This cross-sectional single-center study including participants were at least 18 years old with a confirmed diagnosis of SSc based on 2013 American College of Rheumatology (ACR) and European League Against Rheumatism (EULAR) criteria and recent (within the previous 3 months) pulmonary function tests and high-resolution CT performed with standard parameters. The lung MR imaging was performed with peak gradient strength and slew rate. Using the CT, as the gold standard, we calculated the accuracy for MRI findings. **Results:** The assessment of non-specific inflammatory activity, MRI has an accuracy of 84.62% (95% CI: 65.13% to 95.64%), with a sensitivity of 75.00% (95% CI: 42.81 to 94.51%) and specificity of 92.86% (95% CI: 66.13% to 99.82%) in relation to CT in patients with SSc. When we compared the findings compatible with fibrosis, MRI had an accuracy of 80.77% (95% CI: 60.65% to 93.45%). **Conclusions:** The use of chest MRI (an examination without ionizing radiation) could be a possible option in patients with SSc. Further studies, including a larger number of patients, are necessary for a better evaluation of the method in established fibrosis and acute inflammation/alveolitis.

Keywords: interstitial lung disease; computed tomography; magnetic resonance imaging; idiopathic pulmonary fibrosis; systemic sclerosis.

Introduction

Interstitial Lung Diseases (ILD) is a diffuse inflammatory disorders that may lead to Pulmonary Fibrosis^{1,2}. Lung involvement, including ILD, is a leading cause of death in Systemic Sclerosis (SSc)³. Few researchers have addressed the issue of using MRI for the evaluation of ILD in SSc and correlated diseases⁴. Thus far, computed tomography (CT) has been the gold standard imaging method to assess pulmonary diseases⁵. The presence of alveolitis in ILD is a marker of active disease, and it is known that alveolitis responds to treatment with immunosuppressive drugs, while fibrotic changes are irreversible^{6,7}. There is, however, a gap in the evaluation of the presence of alveolitis in CT, as it cannot always be related to active alveolitis and fibrosis may have already been established^{8,9}.

High-field Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the lung has demonstrated to be a feasible method to determine the presence of activity in patients with lung diseases, but further studies are still needed. MRI has been recently established as a valuable diagnostic modality in body imaging.¹⁰ The development of ultrafast sequences and improvements in speed and image quality, associated with its lack of ionizing radiation and versatile tissue characterization abilities, add advantages to MRI¹¹. On account of that, the objective of this work is to assess the inflammatory activity of SSc lung disease through MRI and correlate the findings with the ones obtained through CT.

Methods

This cross-sectional single-center study was approved by the Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA) ethics committee (study number, 1780557). From January 2012 to December 2019, all consecutive participants with SSc referred for cardiac MRI as part of their routine follow-up at ISCMPA (Porto Alegre, Brazil). We included participants were at least 18 years old with a confirmed diagnosis of SSc based on 2013 American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism criteria and recent (within the previous 3 months) pulmonary function tests and high-resolution CT performed with standard parameters.

Lung MR imaging was performed with a 1.5-T HDx imager (GE Healthcare, Milwaukee, Wis) with peak gradient strength and slew rate. An eight-channel cardiac receive array radiofrequency coil (GE Healthcare, Aurora, Ohio) was used throughout. A stack of axial two-dimensional bSSFP images were acquired with the fast imaging employing steady-state acquisition sequence (FIESTA; GE Healthcare) and the following parameters: repetition time msec/echo time msec, 2.8/1.0; flip angle, 50°; field of view, 48 × 43.2 cm; matrix, 256 × 256; bandwidth, 125 kHz; and section thickness, 10 mm. The lung apex to the diaphragm was covered in one breath hold. This sequence was performed at full inspiration and with a 12-second breath hold. As part of the patient work-up in evaluation of PH, these bSSFP breath-hold images serve as scout images when planning the geometry of the cine cardiac examinations used to assess right-sided heart function.

CT pulmonary angiography and thin-section CT were performed as a part of the diagnostic assessment of patients with PH by using a 64-section CT scanner (Light Speed; GE Medical Systems, Milwaukee, Wis). CT pulmonary angiography was performed during one breath hold, and the following standard acquisition parameters were used: 100 mA with automated dose reduction, 120 kV, pitch of 1, 0.5-second rotation time, and 0.625-mm collimation. The field of view was 400 × 400 mm with an acquisition matrix of 512 × 512. A total of 100 mL of intravenous contrast agent (Ultravist 300; Bayer Schering, Berlin, Germany) was administered at a rate of 5 mL/sec. CT pulmonary angiography was not performed in patients with impaired renal function or poor peripheral venous access. The CT pulmonary angiographic images were reconstructed by using a soft filter to yield contiguous 0.625-mm axial sections from the apex of the lung to the diaphragm for review. The 1.25-mm thin-section CT images were also reconstructed every 10 mm from the contrast agent–enhanced acquisition by using a high-spatial-resolution filter. For evaluation of pulmonary fibrosis, bronchial disease, and emphysema, thin-section CT images were used. CT pulmonary angiography was used to assess pleural and mediastinal disease and solid lung lesions.

The MR images were reviewed at a standard workstation (GE Healthcare) by two independent radiologists (B.H., MCB.), each with 10 years of clinical experience, who were blinded to the CT findings. The CT scans were assessed for the presence or absence of the following morphologic abnormalities: pulmonary fibrosis, pleural and mediastinal disease, solid lesions, bronchial disease, and emphysema. The criteria for positive interpretation of fibrosis on CT and MR images included one or more of the

following findings: interlobular septal thickening, intralobular interstitial thickening, honeycombing, and traction bronchiectasis or ground-glass opacity¹².

Interstitial lung changes were graded on the basis of a system previously described¹³. Each lung was divided into three zones defined as follows: the upper zone was defined as the area above the aortic arch, the middle zone was defined as the area between the aortic arch and the pulmonary veins, and the lower zone was defined as the area below the pulmonary veins. The sum of the scores for all zones for each patient was obtained (minimum score, 0; maximum score, 30).

The CT and MR images were also studied for pleural and pericardial effusions and enlarged mediastinal lymph nodes. For the purpose of this study, a short-axis transverse lymph node diameter greater than 10 mm was considered enlarged. Bronchial disease was considered mild when there was cylindrical dilatation of the bronchus, saccular dilatation was graded as moderate, and marked dilatation of bronchi was graded as severe.

Data are presented as means \pm standard deviations or frequencies with percentages. We used kappa coefficients to evaluate inter-reader agreement, rated as poor ($\kappa < 0.01$), slight ($\kappa = 0.01-0.20$), fair ($\kappa = 0.21-0.40$), moderate ($\kappa = 0.41-0.60$), substantial ($\kappa = 0.61-0.80$), and almost perfect ($\kappa = 0.81-1.00$) (12). Using the computed tomography, as the gold standard, we calculated the sensitivity, specificity and accuracy for magnetic resonance findings. In all cases, p values < 0.05 were considered to be significant (2-sided). Statistical analysis was performed using SPSS software (ver. 18; (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Twenty-six patients diagnosed with SSc according to the ACR/EULAR criteria were included in this research because they presented interstitial lung disease through chest CT. Twenty two (85%) were women and the average age was 59 ± 8 years.

In this study the inter-reader agreement was rated as substantial for non-specific inflammatory activity and for findings compatible with fibrosis respectively ($\kappa = 0.78$, 95% CI: 0.70–0.82; $\kappa = 0.65$, 95% CI: 0.61–0.73). Regarding the assessment of non-specific inflammatory activity, MRI has an accuracy of 84.62% (95% CI: 65.13% to 95.64%), with a sensitivity of 75.00% (95% CI: 42.81 to 94.51%) and specificity of 92.86% (95% CI: 66.13% to 99.82%) in relation to CT in patients with SSc.

When we evaluated the findings compatible with fibrosis, MRI had an accuracy of 80.77% (95% CI: 60.65% to 93.45%) compared to CT in patients with SSc with sensitivity of 54.55% (95% CI: 23.38 83.25%) and specificity of 100.00% (95% CI: 78.20% to 100.00%).

Discussion

In this study, we compared the findings of chest CT with MRI in SSc ILD disease. In general, our findings are consistent with findings from previous studies, indicating that MRI has a role in the evaluation of ILD in SSc. Our study

suggests that chest MRI has good sensitivity and specificity and can be used as a useful tool in the diagnosis and follow-up of patients with ILD in SSc.

The use of chest MRI for the diagnosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis has been described in the literature. Muller et al¹³, found using MRI of in patients with SSc and interstitial lung disease, a sensitivity of 100% in the assessment of PID in relation to chest CT. However, the specificity found of 60% of pulmonary MR compared to chest CT.

In SSc, organic involvement occurs in the first 5 years of the disease¹⁴. Interstitial lung disease is an early manifestation of the disease, with pulmonary involvement being the main cause of morbidity and mortality in these patients¹⁵. Early diagnosis and screening for pulmonary involvement is essential to prevent a significant loss of lung function, which is irreversible due to pulmonary fibrosis¹⁶. Chest CT is a mandatory exam for the diagnosis of interstitial lung disease in SSc¹⁷. Physical examination, chest X-rays and even pulmonary function tests have low sensitivity for the diagnosis of interstitial lung disease in SSc¹⁸.

It is known that the course of interstitial lung disease fluctuates between periods of activity and remission¹⁹. Patients with active interstitial lung disease are patients in whom immunosuppressive treatment is indicated, as there is therapeutic gain when treatment is established in the presence of inflammation before established pulmonary fibrosis²⁰. MRI is a useful test to define patients with current inflammatory activity²¹.

Chest MRI has been shown to be very useful for the assessment of thoracic pathologies due to advances in the technique with the development of ultrafast sequences, magnetic resonance imaging (MRI) has established itself

as a valuable diagnostic tool. Due to improvements in the acquisition speed and quality of images, MRI is currently an appropriate method also for the study of lung diseases²².

In patients in whom serial pulmonary parenchyma assessments are required, the use of chest MRI, an examination without ionizing radiation, would be a possible option. Further studies, including a larger number of patients, are necessary for a better evaluation of the method in established fibrosis and acute inflammation/alveolitis. Due to the increasing technological advances in relation to MRI, it appears as an option in the diagnosis and follow-up of patients. However, its role needs to be better studied, the results point to a promising future of its use.

References

1. Olson AL, Brown KK. Connective tissue disease-associated lung disorders. 2009:225-250.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68.
3. Perelas A, Silver RM, Arrossi A V., Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):304-320.
4. Lutterbey G, Grohé C, Gieseke J, et al. Initial experience with lung-MRI at 3.0 T: Comparison with CT and clinical data in the evaluation of

- interstitial lung disease activity. *Eur J Radiol.* 2007;61(2):256-261.
5. Weatherley ND, Eaden JA, Stewart NJ, et al. Experimental and quantitative imaging techniques in interstitial lung disease. *Thorax.* 2019;74(6):611-619.
 6. Tan A, Denton CP, Mikhailidis DP, Seifalian AM. Recent advances in the diagnosis and treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma): a review. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(2 Suppl 65):S66-74. .
 7. Denton CP, Ong VH. Challenges in evidence-based therapy for systemic sclerosis associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):226-227.
 8. Biederer J, Beer M, Hirsch W, et al. MRI of the lung (2/3). Why... when... how? *Insights Imaging.* 2012;3(4):355-371.
 9. Buzan MTA, Wetscherek A, Heussel CP, et al. Texture analysis using proton density and T2 relaxation in patients with histological usual interstitial pneumonia (UIP) or nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). *PLoS One.* 2017;12(5):1-11.
 10. Hochegger B, de Souza VVS, Marchiori E, et al. Chest magnetic resonance imaging : a protocol suggestion *. 2015;48(6):373-380.
 11. Rea G. Magnetic resonance imaging in the evaluation of idiopathic pulmonary fibrosis: a real possibility, or an attractive challenge? *Quant Imaging Med Surg.* 2016;6(3):331-333.
 12. Muller NL, Mayo JR, Zwirwich C V. Value of MR imaging in the evaluation of chronic infiltrative lung diseases: Comparison with CT. *Am J Roentgenol.* 1992;158(6):1205-1209.

13. Müller C de S, Warszawiak D, Paiva E dos S, Escuissato DL.
Ressonância magnética pulmonar é semelhante à tomografia de tórax para detectar inflamação em pacientes com esclerose sistêmica. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(5):419-424.
14. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2437-2444.
15. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynaud JP, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: Analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(2):154-167.
16. Didier K, Robbins A, Antonicelli F, Pham BN, Giusti D, Servettaz A.
Updates in systemic sclerosis pathogenesis: Toward new therapeutic opportunities. *Rev Med Interne.* 2019;40(10):654-663.
17. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease - Mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(12):728-739.
18. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, et al. Pulmonary function tests: High rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(12):3256-3261.
19. Walsh SLF, Calandriello L, Silva M, Sverzellati N. Deep learning for classifying fibrotic lung disease on high-resolution computed tomography: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(11):837-845.
20. Distler O, Volkman ER, Hoffmann-Vold AM, Maher TM. Current and future perspectives on management of systemic sclerosis-associated

interstitial lung disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(10):1009-1017.

21. Montesi SB, Caravan P. Novel Imaging Approaches in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. 2019.
22. Lonzetti L, Zanon M, Pacini GS, et al. Magnetic resonance imaging of interstitial lung diseases: A state-of-the-art review. *Respir Med.* 2019;155(May):79-85.

5. CONCLUSÕES

Mostramos nessa tese que a ressonância magnética pode ser uma ferramenta útil em doenças do tecido conjuntivo, fibrose pulmonar idiopática e sarcoidose. E também, na esclerose sistêmica apresentando boa acurácia nesta população na avaliação de atividade inflamatória não específica e para a fibrose em relação à TC em pacientes com ES.

Vimos que os protocolos de RM de tórax ideais para DPIs devem incluir sequências de retenção de respiração sem contraste, sequências de precessão livre em estado estacionário e sequências de contraste. Uma das principais aplicações da RM nas DPIs é a diferenciação entre áreas de inflamação ativa (ou seja, estágio reversível) e fibrose. A alveolite apresenta alta intensidade de sinal nas sequências ponderadas em T2 (SW) e realce precoce nas sequências de RM com contraste, enquanto as lesões fibróticas predominantes apresentam baixo sinal e realce tardio nessas sequências, respectivamente.

6. ANEXOS

6.1. Parecer do Comitê de Ética

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: A Avaliação da Ressonância Magnética do Pulmão na Esclerose Sistêmica

Pesquisador: Lilian Scussel Lonzetti

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 59789416.6.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.821.592

Apresentação do Projeto:

O projeto tem como temática da Avaliação da Ressonância Magnética (RM) de Pulmão na Esclerose Sistêmica (ES), um estudo retrospectivo, de 40 pacientes com doença pulmonar intersticial diagnosticados por tomografia computadorizada (TC) de tórax. Avaliação da atividade inflamatória da ES no pulmão através da RM de pulmão e correlacionar com os achados na TC de tórax.

Objetivo da Pesquisa:

O projeto de pesquisa tem como objetivos:

Objetivo Primário:

Avaliar a atividade inflamatória da ES no pulmão através da RM e correlacionar com os achados na TC de tórax.

Objetivo Secundário: Avaliar a atividade inflamatória da ES no pulmão em relação a imagem torácica e função pulmonar

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Conforme a resolução 466/12 sempre haverá riscos mínimos inerentes a pesquisa clínica. O projeto deverá obedecer os seguintes itens: será utilizado o material e dados obtidos na pesquisa

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090

UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3214-8571

Fax: (51)3214-8571

E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 1.821.592

exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo. Será garantida a manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes da pesquisa durante todas as fases da pesquisa.

Benefícios:

Possibilidade de diferenciação entre o dano pulmonar agudo, alveolite, e o dano já estabelecido, fibrose.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta-se como oportuna, visto que contempla uma diferenciação entre o dano pulmonar agudo, alveolite, e o dano estabelecido, fibrose, entre outras considerações importantes para o desenvolvimento da área médica em questão

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Sendo a avaliação retrospectiva, dispensa TCLE. Os demais documentos de confidencialidade e autorizações dos responsáveis legais, estão de acordo com o exigido

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os pesquisadores incluíram os riscos referente a pesquisa conforme solicitado anteriormente.

Considerações Finais a critério do CEP:

Após reavaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Endereço: R. Profº Annes Dias, 295 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

**IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA**



Continuação do Parecer: 1.821.592

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_765493.pdf	29/10/2016 13:10:27		Aceito
Folha de Rosto	DOCUMENTOS_3.PDF	10/09/2016 10:10:21	Lilian Scussel Lonzetti	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CONFIDENCIALIDADE.pdf	06/09/2016 20:14:39	Lilian Scussel Lonzetti	Aceito
Declaração de Pesquisadores	isencao_onus.pdf	06/09/2016 20:13:24	Lilian Scussel Lonzetti	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	material_biologico.pdf	06/09/2016 17:14:22	Lilian Scussel Lonzetti	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	prontuarios_publicacao.pdf	06/09/2016 17:13:07	Lilian Scussel Lonzetti	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	formulario.PDF	06/09/2016 17:07:06	Lilian Scussel Lonzetti	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacaochefia.PDF	06/09/2016 17:04:29	Lilian Scussel Lonzetti	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	06/09/2016 16:59:33	Lilian Scussel Lonzetti	Aceito
Cronograma	cronograma.pdf	06/09/2016 16:54:59	Lilian Scussel Lonzetti	Aceito
Orçamento	orcamentoassinaturas.pdf	06/09/2016 16:51:59	Lilian Scussel Lonzetti	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 16 de Novembro de 2016

Assinado por:

**Carlos Henrique Munhoz Olea
(Coordenador)**

Endereço: R. Profº Annes Dias,295 Hosp.Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3214-8571 **Fax:** (51)3214-8571 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br