



EDUARDO JUST DA COSTA E SILVA

***DIAGNÓSTICO POR IMAGEM NO TUMOR DE WILMS E NA
DOENÇA CELÍACA: LIMITES DO POSSÍVEL***

Recife, 2011

EDUARDO JUST DA COSTA E SILVA

***DIAGNÓSTICO POR IMAGEM NO TUMOR DE WILMS E NA
DOENÇA CELÍACA: LIMITES DO POSSÍVEL***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, aprovada em 25.02.2011.

Orientador- Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva

Recife

2011

Costa e Silva, Eduardo Just da

Diagnóstico por imagem no tumor de Wilms e na
doença celíaca: limites do possível / Eduardo Just da
Costa e Silva. – Recife: O Autor, 2011.

107 folhas: il., graf., quadros.; 30 cm

Orientador: Gisélia Alves Pontes da Silva

Tese (doutorado) – Universidade Federal de
Pernambuco. CCS. Saúde da Criança e do
Adolescente, 2011.

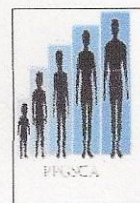
Inclui bibliografia.

1. Doença celíaca. 2. Tumor de Wilms. 3.
Diagnóstico por imagem. 4. Pediatria. I. Silva,
Gisélia Alves Pontes da. II. Título.

618.92 UFPE
CDD (20.ed.) CCS2011-056



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA
CRIANÇA E DO ADOLESCENTE



Título:

**Diagnóstico por imagem no tumor de Wilms e na
doença celíaca – Limites do possível.**

Nome:

Eduardo Just da Costa e Silva

Tese aprovada em: **25/02/2011**

Membros da Banca Examinadora:

Profª. Drª. Gisélia Alves Pontes da Silva

Profª. Drª Marília de Carvalho Lima

Profª. Drª Maria Eugênia Farias Almeida Motta

Profª. Drª Maria de Fátima Viana Vasco Aragão

Drª. Margarida Maria de Castro Antunes

**Recife
2011**

DEDICATÓRIA

***Aos meus pais, Francisco José da Costa e Silva e Sonia Maria Just da
Costa e Silva***

A Pedro Just da Costa e Silva

AGRADECIMENTOS

- **Professora Gisélia Alves Pontes da Silva.** O convívio com uma admiradora da ciência durante a graduação e na orientação do mestrado e do doutorado certamente é uma honra e um privilégio, seguidos de grande responsabilidade. Com ela aprendi a procurar sempre o conhecimento genuíno.

- **Dr. Sílvio Cavalcanti de Albuquerque,** por ser modelo de profissional a ser seguido.

- **Colegiado da Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente** pelo trabalho que fazem, com dedicação e respeito pelo conhecimento.

- **Membros da banca de avaliação, Profas. Dras. Marília de Carvalho Lima, Maria Eugênia Farias Almeida Motta, Maria de Fátima Viana Vasco Aragão e Margarida Maria de Castro Antunes,** pelos valiosos comentários.

- **Profas. Dras. Kátia Galeão Brandt, Margarida Maria de Castro Antunes e Profa. Michela Cynthia Marmo,** pelo apoio no recrutamento dos pacientes, que resultou no estreitamento produtivo de velhas amizades.

- **Prof. Dr. Emanuel Sávio C. Sarinho,** pois tudo tem um começo.

- **Médicos residentes do IMIP e HC- UFPE** pelas horas de preceptoria perdidas em benefício da minha formação pessoal.

- **Dra. Valéria de Biase,** pelo apoio incondicional.

- **Keila Juliana Carvalho Fernandes, Leandro Alvino Melo de Lima, Lucykelly Rodrigues de Almeida, Priscila de Melo Vasconcelos e Bruna Pontes Duarte,** pela ajuda na coleta de dados e pela paciência na discussão de artigos.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. Amaro Henrique Pessoa Lima

VICE-REITOR

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR DA PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. José Thadeu Pinheiro

COORDENADOR DA COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO CCS

Profa. Dra. Heloisa Ramos Lacerda de Melo

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO**

COLEGIADO

Profa. Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva (Coordenadora)

Profa. Dra. Marília de Carvalho Lima (Vice-Coordenadora)

Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz

Profa. Dra. Ana Cláudia Vasconcelos Martins de Souza Lima

Profa. Dra. Bianca Arruda Manchester de Queiroga

Profa. Dra. Claudia Marina Tavares de Arruda

Profa. Dra. Cleide Maria Pontes

Prof. Dr. Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho

Profa. Dra. Luciane Soares de Lima

Profa. Dra. Maria Eugênia Farias Almeida Motta

Profa. Dra. Maria Gorete Lucena de Vasconcelos

Profa. Dra. Mônica Maria Osório de Cerqueira

Prof. Dr. Pedro Israel Cabral de Lira

Profa. Rosemary de Jesus Machado Amorim

Profa. Dra. Sílvia Regina Jamelli

Profa. Dra. Sílvia Wanick Sarinho

Profa. Dra. Sônia Bechara Coutinho

Profa. Dra. Sophie Helena Eickmann

Maria Cecília Marinho Tenório (Representante discente- Doutorado)

Joana Lidyanne de Oliveira Bezerra (Representante discente- Mestrado)

SECRETARIA

Paulo Sérgio Oliveira do Nascimento

Julienne Gomes Brasileiro

Janaína Lima da Paz

RESUMO

Métodos complementares de diagnóstico por imagem são ferramentas de apoio à prática clínica, sendo utilizados em contextos variados, o que inclui tanto o diagnóstico de doenças, como sua avaliação. São métodos desenvolvidos por engenheiros e físicos, que procuram melhorar aspectos da qualidade da imagem, tempo de exame, segurança para técnicos e usuários. Sua aplicação clínica, entretanto, é terreno de outra área de pesquisa, a de saúde. Estabelecer os parâmetros que separam doença de variações do normal é uma das dificuldades em pesquisas na área, em parte pela importância da padronização dos critérios de interpretação. Este trabalho procurou avaliar as dificuldades encontradas nos estudos que definem parâmetros em dois cenários clínicos distintos, sendo uma neoplasia e a outra uma doença caracterizada por má digestão/absorção. Os fundamentos da formação e interpretação dos exames de imagem são apresentados em uma revisão da literatura, constando de três artigos, com ênfase nos aspectos associados à correlação das representações gráficas obtidas com os conhecimentos de fisiopatologia sobre as doenças. Foram desenvolvidos dois estudos empíricos avaliando os parâmetros de detecção ultrassonográfica abdominal da doença celíaca e de estadiamento local de tumor de Wilms por tomografia computadorizada. Os resultados mostraram que poucos parâmetros ultrassonográficos abdominais foram associados à doença celíaca, sendo relacionados à má digestão/absorção e alterações mucosas, como aumento do peristaltismo, do conteúdo líquido, do calibre e da espessura parietal das alças intestinais. O processo inflamatório não teve expressão na aparência dos linfonodos abdominais. No segundo estudo, a tomografia computadorizada em pacientes com tumor de Wilms mostrou baixas especificidade e valor preditivo positivo para detecção de disseminação ganglionar. A ausência de gânglios detectáveis e de sinais de invasão local torna improvável a sua presença. Nos dois trabalhos, a definição de parâmetros de fácil reprodução foi difícil. Baseando-se nas discussões apresentadas, verifica-se que, embora as pesquisas básicas que originam os métodos de diagnóstico por imagem sejam apoiadas na física, química e biologia, sua aplicação final é na área clínica. As pesquisas que envolvem esta aplicação devem seguir padrões próprios para este fim. Por serem representações gráficas do corpo humano, devem ser apoiadas pela fisiopatologia. Mesmo diante do conhecimento de que parâmetros definidos de interpretação dos exames são necessários, sua aplicação muitas vezes é difícil, em função do caráter subjetivo dos aspectos de imagem. Especificamente em relação aos resultados dos estudos empíricos, os achados ultrassonográficos associados à má digestão/absorção podem ser úteis na sugestão da doença celíaca, sendo necessários estudos

com maior número de pacientes para avaliar melhor outros parâmetros. O estadiamento ganglionar e local do tumor de Wilms por tomografia computadorizada apresentou melhor desempenho na exclusão de comprometimento linfonodal e invasão de órgãos adjacentes.

Palavras-Chave- Doença celiaca. Tumor de Wilms. Diagnóstico por imagem. Pediatria.

ABSTRACT

Diagnostic complementary methods are supporting tools to clinical practice, used in different scenarios, including disease diagnosis as long as evaluation. These methods are developed by physicians and engineers, looking for better image quality, time of examination, and safety for technicians and users. The clinical applicability, however, is in the field of health research. Establish parameters that differentiate disease from normal variations is one of the difficulties, in part due to the need for standardization of interpretation criteria. This work was done in order to evaluate the difficulties in studies that are performed to define parameters in two different clinical situations, being one neoplastic disease and another characterized by malabsorption. The basis of the formation and interpretation of imaging methods are presented on a literature review composed of tree texts, with emphasis on aspects related to the correlation between obtained graphic representations and the knowledge of pathophysiology of disease. Two original studies were performed in order to evaluate abdominal ultrasound parameters for detection of celiac disease and computed tomographic findings for Wilms' tumor staging. Results showed that few sonographic parameters were associated to celiac disease, mostly related to malabsorption and mucosal changing, such as peristalsis, fluid content, diameter and parietal thickness of bowel. Inflammatory response was not associated with lymph node enlargement. On the second study, computed tomography showed low specificity and positive predictive value for detection of lymph node dissemination. Absence of detectable lymph nodes or signs of local invasion made its presence improbable. In both studies, definition of parameters with good reproducibility was difficult. Based on presented discussion, basic research that originate imaging methods is supported by physics and engineering, but clinical application must be preceded by studies in the field of health research. Being graphic representations of the human body, they must be supported by pathophysiology. Evens knowing the importance of defined parameters of interpretation, it can be difficult to apply, due to subjectivity. Specifically related to our experimental results, findings related to malabsorption could be useful for detection of celiac disease, but further studies with more patients are needed. Local and lymph node staging of Wilms' tumor by computed tomography showed better performance to exclude organ invasion and ganglionar metastasis.

Keywords- Celiac disease. Wilms tumor. Diagnostic imaging. Pediatrics.

SUMÁRIO

1- APRESENTAÇÃO	13
2- REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1 Diagnóstico por imagem- A expressão gráfica da fisiopatologia das doenças.....	18
RESUMO	18
ABSTRACT	19
2.1.1 Introdução	20
2.1.2 DI- O (nem sempre) longo caminho do laboratório de física para o consultório médico.....	21
2.1.2.1 O normal, o patológico e o diagnóstico por imagem	21
2.1.2.2 Os métodos de DI e a “visão” do corpo humano	22
2.1.3 Primeiro desafio- definir o normal.....	26
2.1.3.1 O normal e o anormal	27
2.1.4 Diagnóstico por imagem e doenças- o desenvolvimento de um fato científico	29
2.1.4.1 O Linfonodo.....	31
2.1.5 Conclusão.....	36
2.2 Doença celíaca- o que buscar nos métodos de diagnóstico por imagem?	37
RESUMO	37
ABSTRACT	38
2.2.1 Introdução	39
2.2.2 Diagnóstico por imagem aplicado à doença celíaca- o que procurar?	40
2.2.3 Avaliação crítica dos estudos empíricos	42
2.2.3.1 Linfonodos anormais- expressão do processo inflamatório?	45
2.2.3.2 Aspectos associados à má digestão/absorção	47
2.2.3.3 Avaliando a mucosa intestinal- buscando a correlação com os achados endoscópicos	49
2.2.3.4 Alterações do fluxo sanguíneo esplâncnico.....	50
2.2.4 Conhecer achados ultrassonográficos associados à doença celíaca- por quê?.....	51
2.2.5 Conclusão.....	52

2.3 Exames de imagem no Tumor de Wilms- Até onde ir após estabelecer o diagnóstico?	53
RESUMO	53
ABSTRACT	54
2.3.1 Introdução	55
2.3.2 O diagnóstico do tumor de Wilms - primeiro desafio.....	56
2.3.3 Estadiamento tumoral por imagem- indo além do diagnóstico	59
2.3.4 Conclusões.....	61
3- MÉTODO	62
3.1 Ultrassonografia tem algum valor na doença celíaca?.....	62
3.1.1 Local e período.....	62
3.1.2 Desenho do estudo.....	62
3.1.3 Aspectos éticos.....	62
3.1.4 Seleção dos participantes	63
3.1.5 Operacionalização	63
3.1.6 Análise dos dados.....	63
3.2 Metástases linfonodais e comportamento local de tumor de Wilms- acurácia da tomografia computadorizada	64
3.2.1 Local e período.....	64
3.2.2 Desenho do estudo.....	64
3.2.3 Aspectos éticos.....	64
3.2.4 Seleção dos participantes	64
3.2.5 Operacionalização	64
3.2.6 Análise dos dados.....	65
4- RESULTADOS	66
4.1 Ultrassonografia tem algum valor na doença celíaca?.....	67
4.1.1 RESUMO	67
4.1.2 ABSTRACT	68
4.1.3 Introdução	69

4.1.4 Material e métodos.....	70
4.1.4.1 Tipo de estudo e amostra.....	70
4.1.4.2 Exame ultrassonográfico.....	70
4.1.4.3 Análise estatística.....	71
4.1.4.4 Aspectos éticos.....	71
4.1.5 Resultados	71
4.1.6 Discussão.....	74
4.1.7 Conclusões.....	77
4.2 Metástases linfonodais e comportamento local de tumor de Wilms- acurácia da tomografia computadorizada	78
4.2.1 Resumo	78
4.2.2 Abstract	79
4.2.3 Introdução	80
4.2.4 Material e métodos.....	82
4.2.5 Resultados	84
4.2.6 Discussão.....	88
4.2.7 Conclusão.....	92
5- CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	93
6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95

1- APRESENTAÇÃO

Estabelecer diagnósticos de doenças faz parte da atividade diária da maioria dos médicos. Esta afirmação inclui os conceitos de diagnóstico e de doença, o que confere complexidade a uma atividade que, provavelmente, teve início de forma bem mais simples. É possível que, em uma época remota, os homens da antiguidade, ao procurarem a ajuda do médico, não tivessem a noção dos conceitos de doença ou diagnóstico. De forma simplificada, provavelmente seria relatada uma queixa (o que incomodava) e esperada uma resolução. Por exemplo, se havia dor, o objetivo seria o seu alívio. A causa da dor, a princípio, seria irrelevante, desde que o sintoma fosse eliminado. Mesmo atualmente, quando uma criança se sente incomodada por doença, solicita aos pais que retirem o “dodói”, não sendo comum que a criança pergunte o nome da doença.

O conceito de doença, portanto, é uma criação humana. A combinação de certos sinais e sintomas, que tendem a se repetir em indivíduos diferentes, assumindo comportamento temporal mais ou menos semelhante e que compartilham sua evolução diante de determinadas intervenções permite que sejam definidas e nomeadas estas entidades. Mas com qual objetivo? Ao enquadrar o quadro clínico de um indivíduo em uma determinada classificação (doença), pode-se prever sua evolução e propor a intervenção que se acredita ser a mais indicada. Esta busca em definir padrões para prever fenômenos é compartilhada por praticamente todas as áreas de pesquisa científica.

A medicina foi praticada por séculos antes de ser apoiada por uma ciência básica, como a biologia, mas os tratamentos propostos procuraram sempre ser coerentes com a explicação corrente para os processos mórbidos. Se a causa é um espírito maligno, a cura seria baseada em algum tipo de ritual de exorcismo; se a causa é falta de líquido, aumenta-se a ingestão de fluidos etc.

Sendo os conceitos de doenças criações humanas, é natural que seus conceitos se modifiquem ao longo do tempo, sob a influência de novas descobertas e tendências. O conjunto de sinais e sintomas que dão origem ao conceito das doenças varia com a tecnologia disponível na época e na sociedade, incluindo os exames complementares de diagnóstico.

Um método complementar de diagnóstico, como o próprio nome diz, dá continuidade ao exame clínico, acrescentando ou não informações para compor a impressão final. A idéia de incorporação progressiva dos dados destes métodos dentro dos conceitos das doenças pode ser examinada de forma simples, por exemplo, com a tomada da pressão arterial. Antes da invenção do primeiro aparelho de medida da pressão arterial, os valores deste parâmetro não eram provavelmente incluídos na lista de sinais e sintomas de doenças. Como o teste não fazia parte do exame comum (já que ainda não era disponível), pode-se dizer que, neste momento, seria um método complementar de diagnóstico. Como a aferição faz parte da avaliação clínica atual, seus dados foram progressivamente incorporados, de modo que alterações da pressão arterial são sintomas de algumas doenças. Mesmo alguns métodos complementares mais complexos, especialmente quando muito utilizados e disponíveis, podem progressivamente ter seus resultados incluídos no “quadro clínico” do paciente. Por exemplo, é comum a afirmação de que a tuberculose pulmonar em crianças é diagnosticada por uma combinação de história, epidemiologia e radiografia do tórax, uma situação na qual o exame é colocado no mesmo nível que a clínica.

Estas afirmações têm como objetivo demonstrar que existe um paralelo entre a aplicação da semiologia clínica e dos exames complementares. Ambos seguem princípios mais ou menos semelhantes. Para ter utilidade diagnóstica, um dado (seja clínico ou de exame complementar) deve ter algumas características. Por exemplo, determinado achado deve ser mais comumente encontrado em um dos dois grupos (doentes x não doentes), como, por exemplo, febre (no caso do exame físico) ou uma consolidação (no caso da radiografia de tórax). Apesar de utilizarem princípio semelhante, existe uma diferença fundamental entre a semiologia clínica e os métodos complementares de diagnóstico, relacionada ao desenvolvimento tecnológico constante (e rápido) destes últimos. O ouvido humano é o mesmo há séculos, assim como os olhos e as mãos, que são os instrumentos usados no exame físico. Aparelhos novos de diagnóstico por imagem são aprimorados de forma muito rápida, o que pode tornar, algumas vezes, parâmetros previamente definidos como inválidos ou, no mínimo, questionáveis. Não obstante, muitas vezes um aparelho sofre profundas modificações técnicas, com potencial para alterar resultados, mas o exame persiste com o mesmo rótulo. Por exemplo, o exame continua se chamando ultrassom ou tomografia computadorizada, mas é muito diferente do que era, por exemplo, cinco anos antes e esta informação frequentemente é ignorada por quem solicita o exame e recebe seu resultado.

Os sinais e sintomas que compõem a situação “doença” não necessariamente refletem o processo patológico. Por exemplo, na maioria dos pacientes com febre, o problema não é uma anormalidade nos centros de controle da temperatura corporal. Pelo contrário, estes centros estão se mostrando eficientes na sua função, sendo a hipertermia um mecanismo freqüente de combate ao processo que afeta o organismo. A doença incomoda e se faz sentir, muitas vezes por alterar parâmetros da fisiologia normal, para mais ou para menos. Em outras situações, é a doença em si que se manifesta, sendo o melhor exemplo, um tumor palpável. A expressão da doença, neste caso, é a sua presença.

Os desafios da pesquisa envolvendo métodos de diagnóstico por imagem incluem, portanto, estabelecer os parâmetros que definem doenças, distinguindo as características normais das anormais, respeitando a variedade natural da morfologia e fisiologia humanas, bem como adaptando os conhecimentos previamente adquiridos às constantes modificações tecnológicas destes métodos.

Outra dificuldade digna de nota é que os métodos de diagnóstico por imagem são desenvolvidos em laboratórios por físicos e engenheiros, utilizando a metodologia própria de pesquisa destas áreas, com objetivos relacionados a custo, qualidade da imagem, tempo de exame, proteção de pacientes e técnicos etc. Sua aplicação final, entretanto, é na clínica, o que significa que outro nível de pesquisa, posterior ao seu desenvolvimento, deverá ser posto em prática antes da sua introdução prática.

O dia a dia da interpretação de exames de imagem está impregnado destas dificuldades, mesmo quando elas não são percebidas de forma direta. Com freqüência os parâmetros definidos e aceitos por consenso para caracterizar anormalidades são de aplicação difícil na prática. Muitas vezes achados descritos como sugestivos de anormalidade são percebidos com tanta freqüência em indivíduos normais que o próprio radiologista assume individualmente a sua irrelevância. Nestes casos, é natural que o profissional procure as referências da literatura que deram suporte aos parâmetros adotados, não raro encontrando evidências fracas que deram origem a resultados que, a despeito das suas fraquezas metodológicas, foram perpetuados em outros artigos e em livros de referência.

Nesta tese, estes desafios serão ilustrados por duas situações clínicas distintas e representativas de dois grupos de doenças com fisiopatologias e apresentações clínicas/de imagem diferentes e apresentadas através de cinco artigos, sendo três de revisão e dois

originais. Cada artigo será posteriormente formatado e submetido para publicação. Portanto, as referências serão apresentadas conjuntamente no final da tese.

A revisão da literatura consta dos três artigos de revisão. Um artigo de natureza reflexiva, abordando os fundamentos dos métodos de diagnóstico por imagem, incluindo uma abordagem didática a respeito da sua relação com a fisiopatologia das doenças e as dificuldades metodológicas relacionadas à pesquisa científica neste campo, especificamente na definição dos parâmetros de normalidade e doença. São estes conceitos (normalidade e doença) e as limitações das suas definições que serão abordados nos dois artigos de revisão que virão a seguir. Em seguida, serão apresentados dois artigos abordando aspectos diferentes da aplicação dos conceitos previamente discutidos. Por um lado, será avaliado o diagnóstico por imagem em uma doença de fisiopatologia complexa (Doença celíaca) e cuja expressão na imagem será analisada baseando-se no conhecimento corrente sobre esta complexidade. Neste caso, serão considerados parâmetros que possam definir o diagnóstico. Como contraposição, o segundo par de artigos aborda uma doença cujo diagnóstico é mais direto, sendo baseado na detecção de um tumor (Wilms). Este será estudado como representante de doenças cujo diagnóstico é baseado na expressão em si da sua presença: uma massa abdominal palpável. Nesta situação, a dificuldade maior para a avaliação por imagem não é diagnosticar, pois, na grande maioria das vezes a suspeita já se faz presente, mas sim fornecer informações adicionais sobre a disseminação do tumor. Nos dois casos, os dois princípios básicos do artigo reflexivo são aplicados para expor as fragilidades dos métodos aplicados na definição dos parâmetros de normalidade/doença, assim como a ênfase na relação entre a fisiopatologia e a expressão destas condições destes.

Os artigos originais, contendo os dados primários dos estudos empíricos da tese, irão abordar estas duas situações clínicas, sendo avaliados os desempenhos dos exames de imagem, procurando redefinir os parâmetros já estudados por outros autores e utilizando os conceitos apresentados no artigo reflexivo para minimizar erros metodológicos. Alguns parâmetros não avaliados previamente na literatura, como Dopplerfluxometria dos linfonodos na doença celíaca, serão também incluídos, no mesmo contexto.

2- REVISÃO DA LITERATURA

RESUMO

Métodos complementares de diagnóstico são ferramentas que auxiliam a prática clínica, sendo dependentes desta última e nunca a precedendo. Os exames de diagnóstico por imagem representam um grupo com características peculiares, por gerarem imagens do interior do corpo humano pela aplicação de princípios físicos que variam em função do método específico. A formação de representações gráficas detalhadas são atrativos que frequentemente induzem à solicitação de exames cujo benefício real pode ser mínimo ou inexistente, além de determinar custo e exposição a agentes físicos com potenciais efeitos indesejados. Conhecer os princípios da interpretação da imagem, sua relação com as bases da anatomofisiopatologia e sua acurácia na detecção de anormalidades é a base para a aplicação coerente destas ferramentas. O princípio inicial a ser considerado é que as imagens de estruturas normais devem ser diferentes das estruturas anormais, seja na sua **Anatomia, Composição** ou **Função/fisiologia**. Cada método desenvolvido aplica seus princípios físicos peculiares para avaliar estes parâmetros, sendo importante conhecer qual aspecto é melhor avaliado por qual exame. Por exemplo, radiografias convencionais avaliam bem anatomia, mas pouco informam sobre função, ao passo que a medicina nuclear avaliar a função e oferece poucos dados anatômicos. Partindo deste conhecimento, a correlação da imagem com a anatomofisiopatologia se torna possível e coerente. A partir deste momento, surge a necessidade de construir o conhecimento sobre os limites que separam o normal do anormal, desafio presente desde o início da prática médica. Grande parte das dificuldades desta tarefa reside na variação natural dos aspectos anatomofisiológicos da normalidade. Estudos de acurácia, com o objetivo de identificar o desempenho dos métodos de diagnóstico na detecção de doença devem seguir padrões metodológicos definidos na literatura, no intuito de garantir a reprodução dos seus resultados na prática clínica.

Palavras-chave- Diagnóstico por imagem. Sensibilidade e especificidade. Metodologia.

ABSTRACT

*Complementary diagnostic methods are tools that support clinical practice, being dependent on this latter, never preceding it. Diagnostic imaging studies comprise a peculiar group, as they generate images of the inner body, applying physical principles according to the specific method. The formation of detailed graphic representations are extractives that frequently motivate clinicians to obtain these studies, even when there would be no real benefit, generating costs and exposition to physical agents with potential collateral effects. Knowing the principles of image interpretation, its relation with the basis of pathophysiology and accuracy for detection of abnormalities is the base to correct application of these tools. The basic principle is that normal images must be different from de abnormal ones, with respect to **Anatomy, Composition** or **Function**. Each method applies it's specific physical principles to evaluate these parameters, and it's important to know what aspect is better evaluate by each method. Conventional radiographs evaluate well anatomy, but give little information about function, but nuclear medicine give a lot of information about function and less about anatomy. Starting from this knowledge, image correlation with pathophysiology becomes possible and makes sense. After this, there is the need to construct the knowledge about the limits between normal and abnormal, a challenge present since the beginning of medical practice. Accuracy studies, aimed to identify the performance of imaging methods in detecting disease, must follow standardized methods of research, in order to warrant reproducibility of their results on clinical practice.*

Keywords- Diagnostic imaging. Sensitivity and specificity. Methodology.

2.1.1 Introdução

Métodos complementares de diagnóstico (MCD) são utilizados no cotidiano da prática médica. O próprio termo indica que representam ferramentas que complementam a tarefa de obter-se um diagnóstico. Deduz-se ainda que, sendo complementares, são precedidos de outra abordagem que, neste caso, seria a clínica, ao englobar a história da doença e o exame físico. Outro fator a considerar é o caráter dependente dos MCD, uma vez que não possuem vida própria, pois sozinhos não seriam suficientes para compor um diagnóstico dissociado da clínica. Assim sendo, devem ser precedidos por esta última e nunca antecipá-la. Estas duas observações não são, de fato, sempre respeitadas.

A idéia inicial de que os MCD seriam auxiliares diagnósticos, embora aplicada na maioria dos casos, deve ser um pouco mais explorada, já que pode assumir outras facetas. Por exemplo, um paciente com diagnóstico já firmado de uma neoplasia pode ser submetido a um exame de imagem para avaliar a extensão ou disseminação do tumor (estadiamento tumoral). Neste caso a intenção não é diagnosticar (o que já foi feito), mas sim adicionar informações que serão potencialmente úteis ao tratamento e ao estabelecimento de um prognóstico. Seriam diagnósticos secundários (diagnóstico de metástase, de invasão local etc). De modo semelhante, um exame complementar pode ser utilizado para avaliar a resposta de um paciente a um determinado tratamento (“diagnosticar a melhora”).

Para cumprir este objetivo, são necessários conhecimentos sobre em que aspectos os exames de pessoas saudáveis diferem dos de pessoas doentes.

Dentro deste contexto, os exames de diagnóstico por imagem (DI) apresentam, além das dificuldades discutidas, aspectos que são peculiares. A tecnologia envolvida associada à formação de representações gráficas do corpo humano, cada vez mais parecidas com figuras de livros de anatomia e de patologia, é um atrativo que ocupa tanto o imaginário dos médicos quanto dos pacientes. Consequentemente, muitas vezes estes aspectos interferem na decisão da solicitação de um exame mais do que a possibilidade de um real benefício que possa trazer ao diagnóstico. As conseqüências desta prática podem incluir gastos desnecessários e atrasos na investigação, bem como exposição a efeitos indesejados relacionados aos princípios físicos dos métodos discutidos a seguir.

O objetivo deste texto introdutório é revisar os aspectos relacionados às bases físicas dos métodos atualmente disponíveis de DI, fazendo uma correlação com teorias relacionadas às bases dos processos patológicos. Serão discutidas também questões relacionadas às definições de doença e normalidade, tomando os linfonodos como exemplo de estruturas do corpo que podem sofrer grandes variações de aparência tanto em processos normais como anormais. Especificamente serão avaliados os aspectos associados aos linfonodos abdominais, por serem avaliados exclusivamente pelos métodos de DI, não sendo acessíveis ao exame físico (diferentemente, por exemplo, dos cervicais, avaliados por ambos) e por serem frequentemente relatados em exames de imagem de crianças em vários contextos clínicos. Será feita ainda uma breve discussão sobre a gênese do conhecimento em métodos complementares de diagnóstico.

2.1.2 DI- O (nem sempre) longo caminho do laboratório de física para o consultório médico

Os DI representam uma modalidade de MCD que utiliza um grupo de métodos que procura expressar um fenômeno orgânico por meio da formação de uma representação gráfica do corpo, na qual seria identificada uma anormalidade. Esta noção, entretanto, não é clara o bastante para definir o que é e o que não é um método de DI. Por exemplo, o exame microscópico de um fragmento do corpo ou as imagens geradas por um método de escopia (endoscopia digestiva, histeroscopia etc) seguem, em princípio, o mesmo conceito, mas não são considerados métodos de DI. Outra característica dos DI é que não compartilham entre si os princípios físicos que aplicam. A radiografia convencional, a medicina nuclear e a tomografia computadorizada, por exemplo, utilizam radiação, o que não acontece com a ultrassonografia e a ressonância magnética. Agrupar todos os métodos de DI no termo radiologia é inadequado. O termo, entretanto, é frequentemente utilizado.

2.1.2.1 O normal, o patológico e o diagnóstico por imagem

Para que se proponha que um dado método complementar seja capaz de detectar uma doença, é necessário que seja demonstrado que, de algum modo, seus resultados são diferentes quando é aplicado a indivíduos normais ou portadores da doença. Há vários desafios na construção deste conhecimento, que serão discutidos a seguir.

Antes de iniciar esta discussão, é necessário examinar de forma sumária as características de cada método de diagnóstico por imagem, com ênfase na relação entre a cronologia do seu surgimento e o acréscimo de informações fornecido por cada método.

Dividiremos estas informações nas seguintes classes:

- **Anatomia**- relacionadas à disposição anatômica de tecidos (normais ou anormais), bem como suas características macroscópicas. Exemplos incluem a ausência de um órgão, sua topografia e dimensões, a presença de uma massa etc.*
- **Composição de tecidos**- dizem respeito a qualquer informação sobre a estrutura microscópica de tecidos. Exemplos- um tecido é composto por gordura? possui calcificações? etc.*
- **Função**- relacionadas à fisiologia de um tecido (Aumentada? Diminuída? Ausente?).*

São estas informações que irão refletir as características do interior dos corpos humanos examinados.

2.1.2.2 Os métodos de DI e a “visão” do corpo humano

A radiografia convencional surgiu após Röntgen, em 1895 descobrir a capacidade dos raios X de criarem representações gráficas dos ossos do corpo humano de indivíduos vivos (Francisco, Maymone et al., 2005; Lima, Afonso et al., 2009). O método produzia, portanto, fotografias do interior do corpo humano (radiografias). Seriam, portanto, representações estáticas de estruturas que o olho desarmado não consegue ver em organismos sem violar a integridade física dos tecidos opacos que as recobrem. É fácil

entender que a informação básica fornecida por este método diz respeito à classe **anatomia**, pois pode ser identificada a posição e o tamanho de um órgão, a presença de uma estrutura anormal (ou ausência de uma estrutura normal) etc. A radiografia convencional produz uma imagem em escala de cinza com tons que são agrupados em classes ditas densidades. A identificação de uma destas densidades poderia sugerir a matéria de que é feito o tecido que gerou a imagem. Por exemplo, se uma estrutura é visualizada em uma radiografia e apresenta a chamada densidade de gordura, supõe-se a presença de gordura em suas partes ou no todo. Neste caso, a informação é da classe da **composição de tecidos**. Como a imagem é estática, pouca ou nenhuma informação é obtida sobre a **função**. Entretanto, algumas informações funcionais podem ser obtidas por técnicas especiais.

Duas inovações ampliaram a capacidade da radiografia convencional logo após o seu surgimento: a fluoroscopia e os meios de contraste radiológicos. Thomas Edison desenvolveu, em 1896, o primeiro equipamento de fluoroscopia (Lima, Afonso et al., 2009). A possibilidade de examinar radiografias em movimento (tempo real) trouxe alguns benefícios em relação ao exposto acima. Tanto a **anatomia** quanto a **composição de tecidos** puderam ser melhor avaliadas, pois o paciente poderia ser posicionado da forma ideal durante a exposição de determinada área do corpo. No entanto, foi no aspecto **funcional** que este método trouxe maior benefício, pois tornou possível examinar movimentos que traduzem a função de alguns órgãos. A avaliação fluoroscópica da posição da patela durante a flexão do joelho pode fornecer informações sobre a dinâmica deste osso durante o movimento em pacientes com instabilidade patelar, do mesmo modo que a observação da movimentação diafragmática visualizada durante o ciclo respiratório pode revelar uma paralisia (Maldaque e Malghem, 1989).

Os exames radiológicos contrastados surgiram logo após a descoberta dos raios x, utilizando substâncias radiopacas introduzidas no corpo, tornando aparentes estruturas que normalmente não têm representação (ou têm muito pouca representação) em radiografias convencionais. Esta modalidade trouxe contribuições nas classes **anatomia** e **função**. Na primeira, é fácil entender sua contribuição, já que melhora a visualização de alguns órgãos. A **função** de certos órgãos passou a ser avaliada, como o peristaltismo daqueles possuidores deste tipo de movimento ou a função renal, com a urografia excretora (Dyer, Chen et al., 2001). Não houve acréscimo significativo no que diz respeito à avaliação da **composição de tecidos**.

A ultrassonografia médica surgiu no final da década de 1940, introduzindo imagens médicas não relacionadas aos raios-x. Ao produzir imagens em tempo real, possibilitou avaliação de **função** em vários sistemas. Permite, por exemplo, estudar as contrações do músculo cardíaco, peristaltismo intestinal, movimentação diafragmática, entre outras. Um exemplo é a avaliação do padrão de peristaltismo intestinal na doença celíaca(Rettenbacher, Hollerweger et al., 1999; Fraquelli, Colli et al., 2004; Bartusek, Valek et al., 2007). No quesito **anatomia** o método trouxe benefício considerável, pois as imagens geradas são seccionais do corpo, o que elimina a sobreposição de estruturas, que é uma das limitações da radiografia convencional. Assim, estruturas de difícil visualização radiográfica, como a vesícula biliar e os rins, tornaram-se de fácil identificação. A **composição de tecidos** é melhor do que na radiografia convencional, pois muitas estruturas que apresentam densidades radiográficas semelhantes têm ecotexturas diferentes. Um exemplo simples desta situação é na caracterização de um nódulo palpável na mama. Nestes casos, determinar se a lesão é cística ou sólida é fundamental, pois no primeiro caso pressupõe-se a benignidade e, na segunda situação, tanto lesões benignas quanto malignas são possíveis. As duas lesões são semelhantes na mamografia (que utiliza raios-x), mas facilmente diferenciadas por ultrassonografia(Hall, 1997).

O primeiro aparelho de ultrassonografia a aplicar o princípio Doppler foi desenvolvido no Japão por Satomura no final da década de 1950(Maulik, 2005). A técnica tem como principal característica a capacidade de acrescentar à imagem da ultrassonografia informações relativas ao movimento de micropartículas, na maioria das vezes avaliando o fluxo sanguíneo no interior dos vasos. É possível verificar se existe movimento do sangue, determinar sua direção, velocidade e uma série de indicadores numéricos que caracterizam as propriedades físicas do fluxo. A informação é relacionada basicamente à **função**. Um exemplo simples é o uso adjunto da avaliação do fluxo sanguíneo cerebral por Doppler na caracterização de morte encefálica(Kassab, Majid et al., 2007). Informações no quesito **anatomia** são menos marcantes, mas incluem avaliação de posição e distribuição de vasos, bem como identificação e estimativa de estenoses (alteração de forma).

A tomografia computadorizada (TC) surgiu no final da década de 1960, através da descoberta de Godfrey Hounsfield, pesquisador da Electric & Musical Industries (EMI), financiada pelas extensas verbas derivadas do sucesso recente de um grupo musical emergente na ocasião (The Beatles)(Goodman, 2010). O método produz imagens geradas por raios x, que se apresentam na forma de cortes axiais do corpo. Portanto, apresenta grande

vantagem no quesito **anatomia**, pois elimina a sobreposição de órgãos. Esta propriedade já havia sido obtida com a ultrassonografia, conforme exposto anteriormente, de modo que, a princípio, o método não traria vantagem neste aspecto. Entretanto, a ultrassonografia é limitada por não atravessar ossos, calcificações e gás. Nota-se, portanto, que a TC trouxe grande benefício na avaliação anatômica das estruturas intracranianas, retroperitoneais, ósseas e os pulmões. Informações sobre **composição de tecidos** são também muito mais precisas com a TC, pois é possível realizar a medida objetiva do valor de atenuação dos tecidos, caracterizando, assim, sua natureza dentro de um espectro. O uso de contraste iodado injetável permite avaliar a **função** de alguns órgãos, como os rins, de forma análoga à da urografia excretora.

O surgimento das técnicas de imagem por ressonância magnética (RM) se deu no início da década de 1970, sendo o método baseado na avaliação do comportamento de moléculas, usualmente o hidrogênio, quando exposto a campos magnéticos (Malcolm, 2006). O hidrogênio em diferentes tecidos tem comportamentos distintos, o que permite a determinação da **composição de tecidos** que o órgão tem (gordura, sangue, líquido etc), sendo esta uma grande vantagem do método. Em relação à TC, que, conforme discutido anteriormente, já possuía esta capacidade, a RM trouxe maior precisão, diferenciando tecidos que, pela TC, seriam semelhantes. No quesito **anatomia**, o método trouxe vantagens em relação aos precedentes, devido à capacidade de gerar imagens em múltiplos planos. A propriedade do método de caracterizar tecidos permitiu diferenciar estruturas anatômicas normais. Esta mesma capacidade trouxe benefícios na avaliação da **composição de tecidos**. A princípio, com as técnicas convencionais de RM, a avaliação de **função** era feita de forma semelhante à da TC. O desenvolvimento posterior das sequências de cineRM e RM funcional ampliou o espectro de aplicações na área funcional. A cineRM (de forma análoga à fluoroscopia na radiologia convencional) permite, por exemplo, a avaliação da contratilidade do músculo cardíaco, ao gerar imagens que reproduzem os movimentos do ciclo cardíaco. A RM funcional avalia indiretamente o fluxo sanguíneo regional de partes do corpo, como o cérebro, partindo do pressuposto de que alterações da atividade dos tecidos locais (neurônios) induzem modificações deste fluxo (Freilich e Gaillard, 2010; Leach e Holland, 2010). Desta forma, a avaliação é basicamente relacionada à **função**.

A medicina nuclear se baseia na introdução de substâncias radioativas no corpo humano (radiofármacos) que podem ser detectados por aparelhos externos ao paciente (Malcolm, 2006; Williams, 2008). Estes radiofármacos são órgão-específico e sua

concentração no tecido-alvo é condicionada ao funcionamento normal destes órgãos. A avaliação é, desta forma, relacionada à **função**, oferecendo pouca informação sobre **anatomia e composição de tecidos**. O desenvolvimento das técnicas de imagem molecular partiu do mesmo princípio, com o uso de radiofármacos que avaliam processos bioquímicos celulares, sendo a tomografia de emissão de pósitrons (PET), com o uso do radiofármaco FDG (fluordesoxiglicose) o exemplo mais conhecido. Em 1998 surgiu o primeiro protótipo de um equipamento que incorporava um aparelho de TC a um detector de PET (Blodgett, Meltzer et al., 2007). Esta tecnologia (PET/CT) permitiu acoplar a avaliação **anatômica** da TC com a **funcional** da medicina nuclear. Ao utilizar um radiofármaco que apresenta afinidade por tecidos com alta utilização de glicose (propriedade comum, embora não exclusiva, de células de tumores malignos), trouxe o benefício de avaliar os tecidos do corpo combinando o melhor de duas técnicas distintas.

Os conceitos apresentados mostram as principais propriedades gerais dos métodos atualmente em uso clínico no diagnóstico por imagem. O entendimento de como estes métodos pode indicar a presença de processos patológicos requer, inicialmente, uma discussão breve sobre a patologia em si.

2.1.3 Primeiro desafio- definir o normal

Esta questão remete ao proposto por Canguilhem (REF), segundo o qual existiriam as disciplinas que estudam o normal e suas contrapartidas (ex. fisiologia/fisiopatologia). No caso da radiologia, poderíamos imaginar duas disciplinas: radiologia/radiopatologia, o que, de fato, não existe. Muitos livros e publicações, entretanto, tratam da questão da radiologia do normal.

A radiologia teve seu surgimento em novembro 1895, com a descoberta das propriedades sobre o corpo humano dos raios X por Röntgen (Francisco, Maymone et al., 2005). Três meses depois, em fevereiro de 1896, Röntgen enviou ao British Medical Journal a radiografia de um braço fraturado. Percebe-se que, logo após seu surgimento, esta técnica foi aplicada ao diagnóstico do patológico. Para uma aplicação destes métodos de diagnóstico na detecção de doenças, é necessário, inicialmente, determinar o que caracterizaria um exame como anormal.

Assim, surge a necessidade inicial do estabelecimento dos exames que seguem um padrão “normal” e dos que seguem um padrão “patológico”. Como os DI produzem representações gráficas dos corpos humanos examinados, é de se esperar que as características de um exame anormal sejam, pelo menos em parte, reflexo das alterações descritas em textos de patologia. Assim, se uma doença se caracteriza, do ponto de vista anatomopatológico, por apresentar o aumento de tamanho de determinado órgão do corpo, espera-se que os DI mostrem este aumento. Serão discutidas, de forma breve, as formas pelas quais o corpo humano pode expressar, no aspecto anatomopatológico, doenças, no intuito de introduzir o estudo da contrapartida nos exames de DI. Os aspectos relacionados à psicopatologia não serão abordados, sendo a discussão limitada às doenças ditas somáticas.

2.1.3.1 O normal e o anormal

Analisaremos inicialmente as duas vertentes que predominaram até o século XIX sobre a origem das doenças, ambas baseadas na unicausalidade: teorias ontológica e dinâmica(Oliveira e Egry, 2000; Canguilhem, 2006). A primeira delas, teoria ontológica, admite que a doença é produzida por um fator externo ao organismo que o afeta de forma autônoma. Na abordagem dinâmica, a doença é o efeito de alguma forma de desequilíbrio, sendo sua expressão condicionada à busca do organismo por sua restauração à condição de normalidade. Broussais afirmou que a doença seria a expressão da função de órgãos acima de limiares que definiriam a normalidade(Coelho e Almeida Filho, 1999). Na maioria das vezes, os médicos entendem as doenças segundo um destes conceitos.

Ao expressar as alterações patológicas relacionadas a doenças, utilizam-se com frequência formas de medida (tamanho, peso etc) oriundas dos conceitos da física, no sentido de definir limites da normalidade, capazes de tornar evidentes condições anormais, sendo esta uma forma de expressão da abordagem dinâmica.

A presença de um parasita no intestino seria exemplo clássico de uma teoria ontológica de doenças, já que não é o reflexo de um desequilíbrio, mas sim da presença de um fator externo ao ser doente.

As questões discutidas anteriormente dizem respeito à expressão patológica da doença, com seu reflexo nas alterações das imagens de indivíduos. Na prática clínica diária, entretanto, uma informação deste tipo pode ser entendida como insuficiente, já que o clínico (e por que não dizer o paciente?) buscam a resposta a duas perguntas mais específicas: “Estou doente? Se estou doente, que doença eu tenho?”. Uma prova de que a patologia e a imagem seriam insuficientes é que respostas como “O seu fígado está grande (**anatomia/forma**)” não respondem a nenhuma das duas perguntas. É própria dos organismos vivos a variação. Pode-se dizer que a normalidade é freqüentemente mais suscetível a variações do que a anormalidade. Explicando melhor: Se observarmos 10 indivíduos normais tomados ao acaso, possivelmente suas semelhanças de fisionomia serão menos evidentes do que se selecionarmos 10 indivíduos portadores, por exemplo, de uma dada trissomia. Do mesmo modo, 10 radiografias de tórax de indivíduos normais apresentarão variações consideráveis em vários pontos (e serão semelhantes em outros). Mas 10 radiografias de tórax de indivíduos com uma atelectasia do lobo inferior do pulmão direito serão suscetíveis a estas mesmas quantidades de semelhanças e diferenças, acrescentando as semelhanças decorrentes das características da atelectasia.

Se, dito isso, concluimos que variar é o normal (e a repetição foge à norma), espera-se que muitas imagens do corpo humano que não se enquadram nos padrões predominantes, embora reflitam alterações anatômicas, fisiológica ou de composição de tecidos, não necessariamente implicam em **doença**. Doença, portanto, não é a fuga da norma.

Em sua tese de doutorado, Canguilhem (1945) explorou as definições de normal e anormal, concluindo que o normal é o que respeita a regra e que este é justamente o estado que a terapêutica visa restabelecer, pois é considerado a regra pelo interessado (o doente)(Canguilhem, 2006). No entanto, persiste a dúvida: anormal é patológico? Fugir à regra significa ter um significado patológico? Este autor, entretanto, utiliza o termo patológico e doente com certa similaridade, como se fossem a mesma coisa.

Segundo Camargo Jr.(1993), existe um “arcabouço genérico de construção discursiva” das doenças baseado em três eixos: o explicativo, o morfológico e o semiológico(Camargo Jr, 1993), sendo que esta divisão de paradigmas pode ser útil à nossa discussão. Este autor explica que o primeiro eixo é o mais relacionado à fisiopatologia, ao experimento procurando causalidade e efeito. O morfológico, que busca a característica da lesão é terreno da patologia, sendo o que mais se relaciona aos exames complementares. De

fato, o pensamento deste autor é coerente com o que foi previamente discutido, já que o exame complementar em questão (DI) identifica doenças ao caracterizar alterações de **forma, função e composição**. O termo morfológico poderia ser substituído por morfofuncional, com benefício do entendimento mais amplo da sua essência. O eixo semiológico é o que se relaciona à clínica, definindo doenças como grupos de sinais e sintomas.

Percebe-se neste ponto uma dificuldade própria de qualquer pesquisa que envolva o uso de métodos de diagnóstico por imagem para detectar doenças.

2.1.4 Diagnóstico por imagem e doenças- o desenvolvimento de um fato científico

Segundo o exposto anteriormente, as dificuldades relacionadas às pesquisas envolvendo os DI são grandes. Obter medidas de vários parâmetros dos corpos humanos por meio dos DI e realizar comparações com o objetivo de identificar parâmetros de normalidade é uma atividade impregnada de conceitos morfológicos (ou morfofuncionais). Tais estudos são comumente denominados estudos de acurácia.

Uma situação comum em pesquisa médica é a avaliação da performance diagnóstica (acurácia) de um novo teste diagnóstico (Lu, Jin et al., 2003). Nestes casos, o novo teste é comparado a um exame cuja acurácia já é conhecida através de estudos anteriores (exame de referência). Estudos deste tipo são denominados ESTUDOS DE ACURÁCIA e são fundamentais na avaliação de novas propostas diagnósticas (Bossuyt, Reitsma, Bruns, Gatsonis, Glasziou, Irwig, Moher et al., 2003). Convém ressaltar que aqui, entende-se por teste qualquer método de se obter informações adicionais sobre o estado de saúde do paciente, incluindo dados da história clínica, do exame físico, exames laboratoriais, imagens, exames funcionais ou histopatológicos (Bossuyt, Reitsma, Bruns, Gatsonis, Glasziou, Irwig, Lijmer et al., 2003). Este teste é avaliado quanto à sua capacidade de fornecer uma informação cuja natureza pode ser ausência/presença de uma doença, estadiamento de uma condição, critério de cura etc (Bossuyt, Reitsma, Bruns, Gatsonis, Glasziou, Irwig, Moher et al., 2003).

As razões para o surgimento de um novo teste são várias. Evidentemente o teste diagnóstico novo deve ter algum “atrativo” em relação ao padrão de referência. Esta

“vantagem” pode residir não necessariamente na sua acurácia. Por exemplo, às vezes é interessante desenvolver um teste mais barato, ainda que menos específico, mas que seja sensível o suficiente para servir como método de triagem(Lu, Jin et al., 2003). Outras vantagens podem ser disponibilidade local das ferramentas para aplicação do método, possibilidade de realização em leitos de hospitais (portabilidade), menores efeitos colaterais, menor desconforto etc. Às vezes, ainda, pode-se supor que o novo teste é superior em acurácia ao teste padrão.

Existem vários métodos de se avaliar a performance de um teste diagnóstico e as observações expostas no parágrafo anterior tornam claro que a forma de realizar o estudo vai depender fundamentalmente da questão a ser respondida(Sackett e Haynes, 2002). É a questão condutora que vai definir o método correto de se conduzir o estudo de acurácia, incluindo critérios de seleção e tipo de análise estatística. Do contrário, o estudo se torna um campo fértil para o surgimento de erros de interpretação. Por exemplo, ao se avaliar a performance de um teste que se acredita que será útil como método de triagem para uma doença, a população estudada não deve ser a de indivíduos já com estágio avançado da doença(Bossuyt, Reitsma, Bruns, Gatsonis, Glasziou, Irwig, Moher et al., 2003).

Infelizmente, apesar da importância evidente de se realizar estudos rigorosos na determinação da acurácia de novos testes diagnósticos, a literatura tem revelado que grande número de publicações a respeito não é de boa qualidade científica(Bossuyt, Reitsma, Bruns, Gatsonis, Glasziou, Irwig, Lijmer et al., 2003; Bossuyt, Reitsma, Bruns, Gatsonis, Glasziou, Irwig, Moher et al., 2003; Smidt, Rutjes et al., 2005). A qualidade das informações publicadas nestes estudos sobre o método empregado também é pobre, o que dificulta o julgamento do leitor a respeito da sua confiabilidade. Estes erros metodológicos com frequência podem gerar estimativas otimistas da acurácia do teste estudado, com potencial para determinar adoção prematura de exames, que poderão levar a decisões médicas equivocadas(Bossuyt, Reitsma, Bruns, Gatsonis, Glasziou, Irwig, Moher et al., 2003).

*Como resultado desta deficiência, propostas de padronização dos métodos de estudo de acurácia e das informações fornecidas aos leitores têm sido lançadas, a exemplo das **checklists** também usadas em outros tipos de estudos(Smidt, Rutjes et al., 2005). Em 2003, guias da forma de descrição de estudos de acurácia (Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy - STARD) foram publicados simultaneamente em oito jornais médicos(Bossuyt, Reitsma, Bruns, Gatsonis, Glasziou, Irwig, Moher et al., 2003; Smidt,*

Rutjes et al., 2005). Esta proposta (STARD) é direcionada à forma de descrever o estudo, e não ao seu desenho. Sua utilidade reside em gerar estudos com informação metodológica suficiente para permitir ao leitor julgar sua qualidade e, assim, determinar a relevância dos resultados para a sua prática profissional.

Um ponto particularmente difícil neste processo de definir metodologias de estudo em DI diz respeito à interpretação, frequentemente subjetiva, dos resultados. Mesmo a obtenção de resultados aparentemente de fácil reprodução é sujeita a variações intra e interobservadores. Por exemplo, um parâmetro que pode parecer de fácil padronização é a medida de um órgão. No entanto, algumas dificuldades são fáceis de entender. Em primeiro lugar, as estruturas do corpo são tridimensionais e a maioria dos exames de imagem produz imagens bidimensionais. Sendo as estruturas tridimensionais, as opções seriam definir um diâmetro como padrão de medida (longitudinal, transversal ou anteroposterior) ou avaliar o tamanho por volume. A primeira opção nem sempre é acurada, pois um órgão pode crescer com formatos diferentes. A segunda alternativa pode parecer mais atraente, mas o formato complexo de muitas estruturas do corpo torna o cálculo de volume uma tarefa difícil. Por outro lado, o volume de uma estrutura pode variar com o tempo. Se um método se propõe a medir o volume do pulmão, há que se considerar se a avaliação foi feita, por exemplo, na inspiração ou na expiração.

Estas dificuldades respondem pela grande variação dos resultados em trabalhos que avaliam o desempenho dos métodos de DI. As medidas de linfonodos abdominais normais em crianças é um exemplo de parâmetro abordado na literatura com grande variação de resultados, aspecto que será abordado a seguir, como estudo de caso.

2.1.4.1 O Linfonodo

A avaliação por imagem dos linfonodos abdominais, levando-se em conta o previamente discutido, serve como modelo de um estudo de caso das dificuldades relacionadas ao desenvolvimento do conhecimento em diagnóstico por imagem.

No dicionário Stedman, o verbete linfonodo tem a seguinte definição:

“Um dos numerosos corpos redondos, ovais ou com formato de feijão localizados ao o de vasos linfáticos, variando muito em tamanho (1-25 mm de diâmetro) e usualmente apresentando uma área de depressão, o hilo, em um dos lados, através do qual entram vasos sanguíneos e emergem eferentes linfáticos. A estrutura consiste de uma cápsula fibrosa e trabéculas internas dando suporte a tecido linfático e seios linfáticos; tecido linfóide é arranjado em nódulos no córtex e cordões na medula, com vasos aferentes penetrando em vários pontos da periferia. ”(Stedman, 2003).

Este verbete não só informa ao leitor o que é um linfonodo, mas ainda oferece uma série de características comuns destas estruturas. Por exemplo, nota-se que eles possuem formatos variados e uma grande amplitude de tamanho. Dentro do conceito, entretanto, não está incluída a noção de normalidade, de modo que estas não são, necessariamente, características de linfonodos normais.

2.1.4.1.1 O linfonodo nos exames de diagnóstico por imagem

*Da mesma forma que um clínico palpa um órgão, definindo sua consistência, tamanho, mobilidade, superfície, entre outros parâmetros, comparando-os com o aspecto normal, definido pela prática repetida e metódica da semiologia, os métodos de diagnóstico por imagem apresentam as diversas estruturas do corpo humano, tendo como base sua aparência (densidade radiográfica no caso da radiografia, ecogenicidade no caso da ultrassonografia etc), formato, tamanho, posição, entre outros parâmetros. Nestes casos, a avaliação é morfológica (**anatomia**). O exame clínico, entretanto, nem sempre se limita à morfologia, no momento em que conta frequências (cardíaca, respiratória etc), mede temperaturas, entre outros exemplos (**função**). Do mesmo modo, em algumas modalidades de diagnóstico por imagem, não é a morfologia, mas sim a função, que é levada em conta, como na medicina nuclear. Por fim, em muitos métodos a avaliação leva em conta tanto a morfologia quanto a função, como é o caso dos estudos contrastados (incluindo a tomografia computadorizada (TC) e Ressonância Magnética) e a Ultrassonografia Doppler.*

No caso do exame físico, o instrumento de exame (mãos, ouvidos, olhos do médico) é o mesmo há séculos e, embora seja continuamente aperfeiçoado ao longo de anos de prática

clínica, tem como bases modelos de normalidade bem estabelecidos. Os exames de diagnóstico por imagem, diferentemente, evoluem de forma rápida e novas tecnologias são incorporadas à prática diária sem que antes novos parâmetros de normalidade sejam definidos. Um exemplo é o nódulo pulmonar solitário. A introdução da TC helicoidal de tórax levou à detecção de grande número de nódulos pulmonares benignos, antes não visualizados em radiografias simples. Entretanto, durante muito tempo as tomadas de decisão quanto à investigação adicional de tais nódulos foram feitas baseadas em orientações oriundas de estudos utilizando radiografias simples (Macmahon, Austin et al., 2005).

Uma parte importante da avaliação por imagem de qualquer parte do corpo é a detecção e caracterização dos linfonodos regionais. Várias doenças podem comprometer gânglios linfáticos, incluindo desde processos benignos, como infecções agudas autolimitadas, até doenças neoplásicas. Embora linfonodos superficiais possam ser avaliados por palpação, linfonodos profundos (abdominais e mediastinais) dependem de exames de imagem para a sua caracterização, de modo que o conhecimento da suas características normais e anormais é necessário. Muitos pacientes com suspeitas clínicas de doenças que podem comprometer linfonodos são examinados por imagem, de forma que caracterizar se um determinado gânglio pode ou não ser um indicador de patologia dependerá destes parâmetros. Em alguns casos, como linfonodos abdominais ou torácicos, os exames de imagem são a única expressão possível destas estruturas, pois, ao contrário, por exemplo, dos cervicais ou inguinais, não são palpáveis.

Poucos estudos avaliando as características de imagem de linfonodos em doenças abdominais são disponíveis em crianças, o que torna difícil a caracterização destas estruturas.

2.1.4.1.2 Linfonodos abdominais- características

Os linfonodos abdominais podem ser divididos em parietais e viscerais (Standring, 2008; Moore, Dalley et al., 2009). Apenas os linfonodos viscerais estão relacionados à drenagem linfática de vísceras ocas. No que diz respeito ao intestino delgado, os vasos linfáticos drenam seu conteúdo para os linfonodos mesentéricos. A drenagem linfática do íleo terminal se dá para os linfonodos íleocólicos. Todos os linfonodos mesentéricos drenam para os linfonodos mesentéricos superiores (Standring, 2008; Moore, Dalley et al., 2009).

Linfonodos são estruturas anatômicas presentes em diversos sítios orgânicos, de modo que a sua visualização em exames de imagem não indica necessariamente doença. Critérios têm sido adotados para caracterizar um linfonodo como potencialmente anormal. Um dos mais utilizados é o tamanho. Hipertrofia ganglionar é definida baseando-se no tamanho linfonodal(Puylaert, 1986; Sivit, Newman et al., 1993) o que pressupõe que as dimensões encontradas nos linfonodos estejam acima das esperadas em indivíduos normais.

Para utilização deste critério, torna-se necessária a definição das dimensões normais dos linfonodos abdominais em crianças. Um critério comumente utilizado em estudos para definir linfonodomegalia abdominal em crianças é um menor diâmetro igual ou acima de 4mm (medido ultrassonograficamente) ou 5 mm (medido por tomografia computadorizada)(Vignault, Filiatrault et al., 1990; Vassallo, Wernecke et al., 1992; Watanabe, Ishii et al., 1997; Ying, Ahuja et al., 2002; Karmazyn, Werner et al., 2005; Simanovsky e Hiller, 2007). Outro critério encontrado é maior diâmetro igual ou acima de 10mm(Ying, Ahuja et al., 2004).

Entretanto, estudos têm mostrado o achado bastante freqüente de linfonodomegalias em pacientes assintomáticos, utilizando-se estes valores de referência, conforme verificado no quadro 1(Vignault, Filiatrault et al., 1990; Vassallo, Wernecke et al., 1992; Rao, Rhea et al., 1997; Ying, Ahuja et al., 2002). A definição de linfonodomegalia abdominal em crianças, portanto, está ainda indefinida.

Quadro 1- Estudos envolvendo medidas ultrassonográficas de linfonodos abdominais em crianças

Estudo	Objetivos	Conclusão
Healy (1993)(Healy e Graham, 1993)	<i>Analisar as dimensões de linfonodos em crianças normais</i>	<i>Grande variedade de tamanhos dos linfonodos</i>
Watanabe(1997)(Watanabe, Ishii et al., 1997)	<i>Comparou tamanho, formato e ecogenicidade de linfonodos em assintomáticos, crianças com dor aguda e com gastroenterite.</i>	<i>Os grupos sintomáticos mostraram linfonodos maiores e redondos.</i>
Vayner (2003)(Vayner, Coret et al., 2003)	<i>Estudar tamanho de linfonodos de crianças com dor abdominal recorrente, comparando com grupo controle.</i>	<i>Foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os tamanhos dos linfonodos dos dois grupos.</i>
Rathaus (2005)(Rathaus, Shapiro et al., 2005)	<i>Analisar tamanho e número de linfonodos abdominais em crianças assintomáticas</i>	<i>Grande variedade de tamanho em função da faixa etária Prevalência elevada de hipertrofia ganglionar, se utilizados os valores recomendados</i>
Simanovsky(2007)(Simanovsky e Hiller, 2007)	<i>Analisar tamanho e características de linfonodos abdominais em crianças, divididas em três grupos, sendo um de dor abdominal aguda com causa conhecida; um de dor abdominal aguda sem causa definida e um terceiro grupo de indicação clínica ambulatorial variada.</i>	<i>Hipertrofias ganglionares foram comuns nos três grupos.</i>

Na avaliação ultrassonográfica de linfonodos superficiais, outros parâmetros, e não apenas o tamanho, têm sido utilizados para determinar a normalidade do linfonodo, como o formato (relação eixo longo/eixo curto), presença de hilo vascular e eco central preservados(Vassallo, Wernecke et al., 1992; Ying, Ahuja et al., 2002). Ying et al (2004) observaram que a medida dopplerfluxométrica do índice de resistência dos vasos hilares dos linfonodos cervicais pode ser útil na diferenciação das causas de linfonodomegalias(Ying, Ahuja et al., 2004). No entender dos autores, estudos sobre as características ao estudo Doppler de linfonodos mesentéricos em crianças não são disponíveis.

2.1.5 Conclusão

Os métodos DI utilizam princípios físicos para expressar imagens do interior dos corpos humanos, o que gera, ao final do processo, uma informação adicional a um contexto clínico muito mais complexo, no intuito de compor um diagnóstico final. São desenvolvidos por físicos, engenheiros e outros profissionais, com seus métodos de pesquisa e objetivos próprios, embora tenham como motivação final a aplicação em seres humanos para identificar e avaliar doenças. São, portanto, suscetíveis às mesmas dificuldades que, há séculos, muito antes do seu surgimento, chamam a atenção dos estudiosos da medicina, como a definição de normalidade e as dificuldades para a definição de padrões. Muitos trabalhos nos quais se baseiam os parâmetros atuais não utilizam este embasamento histórico-científico. Como exemplo, os critérios atuais de definição de linfonodopatia abdominal por ultrassom parecem ser inadequados, considerando-se o número crescente de estudos que mostram “aumento linfonodal” em crianças assintomáticas. Estudos adicionais são necessários em situações clínicas específicas, como doenças intestinais, estadiamento de neoplasias e acompanhamento de cura de tumores (Camargo Jr, 1993).

2.2 Doença celíaca- o que buscar nos métodos de diagnóstico por imagem?

RESUMO

Introdução- A doença celíaca é uma condição relacionada a uma vulnerabilidade genética, caracterizada por reação autoimune direcionada à mucosa do intestino delgado, desencadeada pela ingestão de glúten. Apresenta quadro clínico variado e seu diagnóstico é realizado por exame histopatológico da mucosa do intestino delgado proximal. Embora os métodos de imagem não façam parte dos critérios de diagnósticos, a ocorrência de quadros oligossintomáticos ou não-gastrointestinais não leva à suspeita inicial da doença, determinando avaliação complementar que pode incluir estes exames, especialmente ultrassonografia abdominal. Assim, o conhecimento de parâmetros deste exame que possam sugerir o diagnóstico permitirá que muitos pacientes tenham esta suspeita lembrada no início da investigação.

Objetivo- Revisar os parâmetros de diagnóstico por imagem associados à doença celíaca, especialmente a ultrassonografia abdominal.

Material e métodos- Foi realizada uma pesquisa em banco de dados MEDLINE, com os termos “celiac disease” e “imaging”, com seleção de 30 artigos incluídos na revisão.

Resultados- Os achados de imagem da doença celíaca refletem os fenômenos relacionados à má digestão/absorção (ex. dilatação do intestino delgado, aumento do peristaltismo), as modificações da mucosa (ex. alterações do número, espessura e distribuição das pregas mucosas) e o processo inflamatório (ex. linfonodomegalias e alterações do fluxo sanguíneo esplâncnico). Poucos estudos incluem crianças. Os parâmetros de interpretação das imagens nos estudos não são bem definidos, o que prejudica a reprodução dos resultados.

Conclusão- Os métodos de diagnóstico por imagem podem apresentar potencial para sugerir o diagnóstico da doença celíaca, mas estudos incluindo crianças são necessários. A aplicação de critérios padronizados de interpretação das imagens é necessária nestes estudos.

Palavras-chave- Doença celíaca. Diagnóstico por imagem. Pediatria.

ABSTRACT

Introduction - Celiac disease is a genetically determined condition characterized by an autoimmune reaction against bowel mucosa, triggered by ingestion of gluten. Variable clinical manifestations are possible and diagnosis is made by histopathological specimens of proximal small bowel. Although imaging methods are not a part of diagnostic criteria, occurrence of atypical cases may not suggest the disease, and these exams can be performed, such as abdominal ultrasound. Knowing these parameters that could suggest the disease will allow many patients to be suspect at the very beginning of their investigation.

Objective- Review the diagnostic imaging parameters associated to celiac disease, specially abdominal ultrasound.

Materials and methods- A search was performed on MEDILINE database, with the terms “celiac disease” and “imaging”, with the selection of 30 articles included on this text.

Results- Imaging findings of celiac disease are related to malabsorption (ex. Small bowel dilatation, increased peristalsis), mucosal changings (ex. Number, thickness and distribution of folds) and inflammatory process (ex. Lymph node enlargement). Just a few studies include children. Parameters of interpretation are not well defined, compromising reproducibility.

Conclusion- Diagnostic imaging methods can have a role in suggesting celiac disease, but studies including children are needed. Standardized criteria of interpretation are needed.

Keywords- Celiac disease. Diagnostic imaging. Pediatrics.

2.2.1 Introdução

A doença celíaca tem origem em uma reação autoimune dirigida contra a mucosa do intestino delgado (Giovagnorio, Picarelli et al., 1998). Trata-se de uma doença associada a uma vulnerabilidade genética, sendo a reação imunológica desencadeada pela ingestão de glúten (Schuppan, Kelly et al., 2006; Bartusek, Valek et al., 2007). O padrão-ouro para o diagnóstico é o aspecto histopatológico da mucosa do intestino delgado proximal, mostrando alterações variadas, podendo chegar a atrofia, que desaparecem após período de supressão do glúten da dieta, associada a negatividade dos marcadores imunológicos (Buckley, Brien et al., 2008).

O quadro clínico é variável, incluindo sintomas relacionados à má digestão/absorção de nutrientes (diarréia, distensão abdominal etc), assim como suas conseqüências (anemia, desnutrição), bem como manifestações extra-intestinais (Kotze, 2006).

Os exames de diagnóstico por imagem (DI) não fazem parte dos critérios diagnósticos da doença. No entanto, como o quadro clínico é muito heterogêneo, é comum que a doença não seja suspeitada logo no seu início, uma vez que compartilha sinais e sintomas com outras entidades clínicas. Por outro lado, dor e distensão abdominal, anemia, perda de peso, constipação crônica e outros sintomas, isolados ou em combinação, são indicações usuais de exames de DI, especialmente a ultrassonografia. Assim, o conhecimento dos aspectos sugestivos da doença celíaca nestes exames se torna necessário, pois permitirá que muitos pacientes tenham este diagnóstico lembrado logo no início da investigação.

O objetivo desta revisão é estudar os aspectos descritos na doença celíaca em exames de diagnóstico por imagem do abdome, com ênfase na ultrassonografia abdominal. Foi realizada uma busca no banco de dados MEDLINE entre os anos 1960 e 2010, utilizando-se as palavras chave “celiac disease” e “imaging”. Foram recuperadas 198 referências. Após a leitura dos resumos (para seleção dos textos relacionados ao assunto de interesse), foram selecionados 30 artigos incluídos na revisão relacionados à avaliação de linfonodos abdominais em crianças e técnica ultrassonográfica abdominal. Consultou-se também livros de referência tradicionais em radiologia pediátrica, pediatria geral e gastroenterologia pediátrica.

2.2.2 Diagnóstico por imagem aplicado à doença celíaca- o que procurar?

O diagnóstico da doença celíaca é feito pelos critérios previamente discutidos, o que não inclui exames de imagem. No entanto, todas as modalidades de DI foram estudadas no que diz respeito à doença (Buckley, Brien et al., 2008).

A fisiopatologia da doença celíaca é complexa e inclui alterações na digestão/absorção de nutrientes, como consequência das modificações na mucosa intestinal, além das repercussões do processo inflamatório. A possibilidade de que algum exame de imagem venha a detectar uma ou mais destas modificações seria a chave para a aplicação destes métodos na investigação da doença.

Exames de imagem usualmente mostram desvios da normalidade ao verificar alterações morfológicas (**anatomia**), fisiológicas (**função**) e de **composição dos tecidos**. De fato, mesmo modalidades de exames diferentes, utilizando princípios físicos distintos, frequentemente mostram as mesmas alterações, adaptadas à sua forma particular de representação gráfica do corpo.

Dos achados descritos a princípio nos exames contrastados, muitos foram posteriormente verificados em outros métodos de DI, à medida que novas modalidades foram surgindo. Estas alterações são variadas e incluem as relacionados à má digestão/absorção em si, os devidos às alterações da mucosa, os que traduzem um processo inflamatório e os que refletem as suas complicações (Rubesin, Herlinger et al., 1989; Buckley, Brien et al., 2008).

O quadro 4.1 lista as principais alterações descritas em exames de imagem da doença celíaca, agrupados por mecanismo fisiopatológico associado. É importante destacar que, em alguns casos, a distinção entre **anatomia** e **função** é mais complexa. Por exemplo, uma linfonodomegalia pode refletir um processo inflamatório (função exacerbada), mas se manifesta, na imagem, como alteração morfológica (crescimento de uma estrutura).

Quadro 2.1

Achados descritos em exames de imagem de pacientes com doença celíaca

Má-absorção

- Dilatação do intestino delgado †

- Alterações da motilidade ‡

- Segmentação e floculação da coluna de bário ‡

- Invaginação de intestino delgado ‡

Alterações mucosas/processo inflamatório

- Modificações do número, espessura e distribuição das pregas mucosas do intestino delgado †

- LInfonodomegalias †

- Alterações do fluxo esplâncnico ‡

† Anatomia ‡ Função

Os aspectos associados à má digestão/absorção em si incluem dilatação do intestino delgado, alterações de motilidade, segmentação e floculação da coluna de bário (Rubesin, Herlinger et al., 1989; Buckley, Brien et al., 2008). Estes aspectos são inespecíficos, e podem ser encontrados em qualquer doença que comprometa a digestão/absorção de substâncias presentes no intestino.

Uma manifestação descrita por alguns autores nos diversos exames de imagem é a invaginação do intestino delgado, transitória e frequentemente assintomática, possivelmente associada a alças dilatadas e flácidas com peristaltismo alterado (Cohen e Lintott, 1978; Rubesin, Herlinger et al., 1989; Schuppan, Kelly et al., 2006; Bartusek, Valek et al., 2007; Maconi, Radice et al., 2007; Paolantonio, Tomei et al., 2007; Buckley, Brien et al., 2008; Soyer, Boudiaf et al., 2008; Masselli, Picarelli et al., 2009).

As alterações da mucosa foram descritas inicialmente em 1939, mas na década de 1980, alguns autores mostraram melhor acurácia dos estudos contrastados do intestino delgado com enteróclise, por identificarem alterações do padrão mucoso, caracterizados por redução do número de pregas no jejuno e aumento do seu número no íleo, além de uma série de sinais, como o padrão em mosaico, entre outros (Bova, Friedman et al., 1985; Herlinger e Maglinte, 1986). Estes achados indicam uma representação de aspectos relacionados à fisiopatologia da doença, pois refletem a atrofia da mucosa jejunal e uma adaptação

compensatória do íleo (“jejunização” do íleo e “colonização” do jejuno), além de inflamação da mucosa(Bova, Friedman et al., 1985; Herlinger e Maglinte, 1986). Mais recentemente, os mesmos achados têm sido verificados em exames de DI mais modernos, como enterografia/enteróclise por tomografia computadorizada e ressonância magnética, bem como ultrassonografia(Bartusek, Valek et al., 2007; Paolantonio, Tomei et al., 2007; Brown, Applegate et al., 2008; Soyer, Boudiaf et al., 2008; Masselli, Picarelli et al., 2009; Soyer, Boudiaf et al., 2009). Outros achados que refletem o processo inflamatório incluem linfonodomegalias e alterações no fluxo esplâncnico, documentadas em estudos utilizando Doppler.

As complicações da doença celíaca descritas em exames de imagem incluem, além da invaginação intestinal, jejunoileíte ulcerativa, síndrome do linfonodo cavitado e desenvolvimento de neoplasias, incluindo linfoma, adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas, que podem ser avaliados por ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética(Jones, Bayless et al., 1984; Rubesin, Herlinger et al., 1989; Arotcarena, Hammel et al., 2000; Huppert e Farrell, 2003; Huppert, Farrell et al., 2004; Mendez-Uriburu, Ahualli et al., 2006; Buckley, Brien et al., 2008; Laird, Leach et al., 2008; Keer, Jeon et al., 2010).

2.2.3 Avaliação crítica dos estudos empíricos

Embora os aspectos acima descritos sejam enfatizados por muitos autores, é necessária uma análise crítica dos estudos que introduziram estes conceitos na literatura. Os achados ultrassonográficos (incluindo o estudo Doppler) descritos e relacionados à doença celíaca e as conclusões dos autores estão incluídos no Quadro 4.2.

Quadro 2.2**Estudos avaliando achados ultrassonográficos associados à doença celíaca**

Autor	Principais aspectos avaliados	Inclui crianças/ adolescentes	Nº	Principais conclusões
Riccabona et al (1993)(Riccabona e Rossipal, 1993)	Alterações morfológicas da parede intestinal; Ascite; Derrame pericárdico	Sim	17	USG pode ser útil em crianças com má-absorção, dando suporte à indicação de biópsia.
Arienti et al (1996)(Arienti, Califano et al., 1996)	Alterações do fluxo esplâncnico	Não	22	Pacientes não tratados apresentam circulação mesentérica hiperdinâmica, por queda da resistência vascular. Estes achados são revertidos pelo tratamento.
Giovagnorio et al (1998)(Giovagnorio, Picarelli et al., 1998)	Alterações do fluxo esplâncnico	Não	25	Variações do fluxo mesentérico antes e após alimentação apresentam associação com severidade da doença e resposta ao tratamento.
Rettenbacher et al 1999)(Rettenbacher, Hollerweger et al., 1999)	Alterações morfológicas do intestino delgado; aumento do peristaltismo; alterações do fluxo esplâncnico; ascite; esteatose; linfonodomegalias	Não	11	Os achados descritos podem identificar pacientes com doença celíaca. USG pode ser uma ferramenta útil em reduzir o tempo de diagnóstico.

Fraquelli et al (2004)(Fraquelli, Colli et al., 2004)	Alterações morfológicas do intestino delgado; aumento do peristaltismo; aumento de volume da vesícula biliar; ascite; linfonodomegalias	Sim	12	Os parâmetros avaliados podem indicar doença celíaca.
Dell'Aquila et al (2005)(Dell'aquila, Pietrini et al., 2005)	Alterações morfológicas do intestino delgado; linfonodomegalias; alterações do fluxo esplâncnico	Não	23	Associação positiva entre os parâmetros avaliados e o diagnóstico da doença, bem como entre alterações do fluxo mesentérico e graduação dos achados histológicos. Possível papel no acompanhamento de pacientes em tratamento.
Castiglione et al (2006)(Castiglione, Rispo et al., 2007)	Alterações morfológicas do intestino delgado; aumento do peristaltismo; ascite; linfonodomegalias, invaginação intestinal	Não	50	Associação positiva entre os achados e o diagnóstico da doença. USG pode sugerir o diagnóstico, auxiliando na indicação de investigação específica.
Bartusek et al 2007(Bartusek, Valek et al., 2007)	Associação entre os parâmetros avaliados e formas diferentes de apresentação da doença, bem como com o tratamento.	Sim	59	Verificou associação entre os parâmetros avaliados com formas diferentes de apresentação da doença, bem como com o tratamento
†Portadores de doença celíaca				

2.2.3.1 Linfonodos anormais- expressão do processo inflamatório?

A explicação para a associação de alterações de linfonodos abdominais e doença celíaca baseia-se na presença do processo inflamatório. Desta forma, seguindo a lógica previamente exposta, as alterações ultrassonográficas que podem indicar anormalidade linfonodal não devem ser limitadas ao tamanho. Outros parâmetros, como formato (**anatomia**), alterações da textura ecográfica (**composição de tecidos**) e modificações do fluxo sanguíneo (**função**) devem ser incluídas.

A observação ultrassonográfica de linfonodomegalias associadas à doença celíaca tem sido feita por alguns autores(Rettenbacher, Hollerweger et al., 1999; Fraquelli, Colli et al., 2004; Bartusek, Valek et al., 2007; Castiglione, Rispo et al., 2007). Rettembacher et al (1998) verificaram a presença de linfonodomegalias em pacientes adultos com doença celíaca(Rettenbacher, Hollerweger et al., 1999). Este artigo, embora destaque a importância do achado, não apresenta dados comparativos entre os resultados obtidos no grupo controle e de pacientes, limitando-se a indicar a presença de linfonodos aumentados em 82% (9/11) dos pacientes. Destaca ainda que a média de diâmetro anteroposterior dos linfonodos foi maior nos indivíduos com doença celíaca (7mm) do que nos controles (3,5mm), mas não há informações sobre a significância estatística da diferença. Um fato relevante que chama atenção nos resultados é que o diâmetro transversal médio dos linfonodos dos controles foi de 7mm. Não há informações sobre as médias dos demais diâmetros no grupo celíaco. Ao utilizar uma técnica de medida que inclui os diâmetros anteroposterior, transversal e longitudinal (conforme descrito nos métodos), os autores supõem uma uniformidade de orientação de gânglios abdominais em relação ao corpo, o que é improvável. Trabalhos envolvendo medidas de linfonodos por imagem mostram que os resultados têm melhor reprodutibilidade quando incluem as medidas do maior e menor diâmetro, especialmente este último. Esta limitação metodológica compromete a interpretação dos resultados.

O estudo de Fraquelli et al (2004) mostrou que o achado de linfonodomegalias teve uma especificidade de 97% para o diagnóstico de doença celíaca, sendo considerado pelos autores na conclusão como indicativo da sua importância para confirmar o diagnóstico da doença(Fraquelli, Colli et al., 2004). Tanto os indivíduos do grupo controle quanto os portadores da doença tinham quadro de diarreia crônica, anemia ou dispepsia. A análise da tabela fornecida neste artigo mostra valores preditivos positivo de 55% (23-88) e negativo de

95% (92-99). A elevada especificidade do achado surpreende, considerando-se as várias causas de linfonodomegalias abdominais, muitas delas comuns. Entretanto, na presença de um quadro clínico sugestivo pode torná-lo útil.

Castiglione et al (2006) detectaram linfonodos mesentéricos em pacientes com doença celíaca mais frequentemente do que no grupo controle, composto por pacientes com dispepsia funcional, sendo a diferença estatisticamente significativa (Castiglione, Rispo et al., 2007). A observação de linfonodos em apenas 1/50 dos indivíduos do grupo controle chama atenção, especialmente se for considerado o equipamento utilizado, com transdutor linear de 5-7 MHz. O estudo de Dell'Aquila et al (2005) compartilha esta característica, verificando-se que 95,6% dos pacientes com doença celíaca apresentaram linfonodomegalias (definidas por linfonodos com diâmetro maior que 0,3cm, não sendo especificado qual diâmetro), que não foram detectadas em nenhum dos indivíduos do grupo controle (Dell'aquila, Pietrini et al., 2005). Estes dois últimos estudos apresentam resultados de exames de adultos, sendo difícil imaginar a aplicação de seus dados em crianças, especialmente considerando-se a elevada prevalência de linfonodos visualizados em pacientes pediátricos assintomáticos em outros estudos (Healy e Graham, 1993; Rathaus, Shapiro et al., 2005; Simanovsky e Hiller, 2007).

Embora tenham avaliado linfonodos abdominais, Bartusek et al (2007) não realizaram comparação entre pacientes e controles, mas demonstraram associação entre ecogenicidade e tamanho dos linfonodos com atividade da doença, determinada por achados clínicos e de biópsia intestinal (Bartusek, Valek et al., 2007). A técnica de medida dos linfonodos, limite de diâmetro considerado normal e os parâmetros utilizados para determinar a ecogenicidade não são citados nos métodos, sendo esta uma importante limitação da interpretação dos resultados.

Nenhum dos estudos acima foi realizado exclusivamente em crianças e/ou adolescentes. Pelo contrário, apenas dois estudos o fizeram, mas incluíram faixas etárias muito variadas (16-77 anos e 7 a 70 anos) (Fraquelli, Colli et al., 2004; Bartusek, Valek et al., 2007).

Apesar das limitações expostas, a sugestão de relação entre achado ultrassonográfico de linfonodomegalia e doença celíaca é coerente do ponto de vista de plausibilidade biológica. As alterações imunológicas e inflamatórias relacionadas à doença tornam provável que existam alterações na fisiologia dos gânglios, com potencial expressão em exames de imagem. De fato, achados de biópsia de linfonodos de pacientes com doença

celíaca incluem achados inflamatórios, como histiocitose sinusal e hiperplasia reativa, além das já citadas complicações de linfoma e síndrome do linfonodo cavitado (Jones, Bayless et al., 1984; Rubesin, Herlinger et al., 1989; Arotcarena, Hammel et al., 2000; Huppert e Farrell, 2003; Huppert, Farrell et al., 2004; Brousse e Meijer, 2005; Mendez-Uriburu, Ahualli et al., 2006; Laird, Leach et al., 2008; Keer, Jeon et al., 2010). Um fato digno de nota é que alguns estudos citados sobre ultrassonografia e linfonodos não fazem referência direta ao cumprimento da dieta sem glúten dos sujeitos envolvidos. Qualquer que seja o mecanismo com potencial para produzir linfonodopatia, o componente inflamatório é provável e a exposição ao antígeno deve ser levada em consideração.

Diante do discutido, alterações do aspecto de imagem dos linfonodos abdominais são possíveis, mas os estudos são escassos, não avaliam crianças de forma específica, sendo necessários trabalhos com melhor definição de parâmetros e maior número de pacientes para caracterizar sua ocorrência e a importância desse achado. Parâmetros não relacionados ao diâmetro dos linfonodos poderão ser úteis, como alterações dopplerfluxométricas e formato, informações ainda não disponíveis na literatura.

2.2.3.2 Aspectos associados à má digestão/absorção

*Os achados ultrassonográficos que refletem a má digestão/absorção de nutrientes nos pacientes com doença celíaca incluem aumento do conteúdo líquido intestinal, do diâmetro das alças e do peristaltismo (Riccabona e Rossipal, 1993; Rettenbacher, Hollerweger et al., 1999; Fraquelli, Colli et al., 2004; Dell'aquila, Pietrini et al., 2005; Bartusek, Valek et al., 2007; Castiglione, Rispo et al., 2007), além de invaginações do intestino delgado (Bartusek, Valek et al., 2007; Castiglione, Rispo et al., 2007). Neste caso, as alterações, do ponto de vista de imagem, refletem alterações na **anatomia e função**.*

A detecção ultrassonográfica de aumento do conteúdo líquido intestinal e do diâmetro das alças no diagnóstico da doença celíaca pode ser problemática, por algumas razões. Embora os autores costumem separar os parâmetros “aumento do conteúdo líquido intestinal” e “aumento do diâmetro das alças intestinais”, analisando-os separadamente, é coerente imaginar que um se associa ao outro. De fato, um aumento do conteúdo líquido no interior das alças possivelmente produzirá uma dilatação destas, aspecto que foi enfatizado

por um dos autores(Fraquelli, Colli et al., 2004). O contrário, entretanto, não será necessariamente verdade, visto que a alça poderá aumentar de diâmetro pela presença de grande conteúdo de gás. A questão persiste, pois a ultrassonografia, ao contrário da radiografia convencional, tem grandes limitações em medir o diâmetro de uma alça repleta de gás, o que torna este parâmetro inviável.

Os estudos que avaliaram o parâmetro “aumento do diâmetro das alças intestinais”, definiram dilatação como diâmetro > 2,5cm (Rettenbacher, Hollerweger et al., 1999; Fraquelli, Colli et al., 2004; Castiglione, Rispo et al., 2007) e apenas um deles envolveu adolescentes.

O peristaltismo intestinal foi considerado aumentado na presença de mais de três ondas peristálticas por minuto em um estudo(Castiglione, Rispo et al., 2007). Rettembacher et al (1999) consideraram peristaltismo aumentado a observação de ondas peristálticas persistentes e marcadas em todo o intestino delgado(Rettenbacher, Hollerweger et al., 1999). Embora este artigo tenha destacado a dificuldade e subjetividade da avaliação deste aspecto do exame, seu modelo de avaliação do peristaltismo é citado e utilizado como referência em outro trabalho, sendo citado como “critérios previamente definidos”(Fraquelli, Colli et al., 2004). Dois estudos utilizaram o parâmetro hiperperistalse ou peristalse irregular nos resultados, mas não os caracterizaram na seção de métodos(Riccabona e Rossipal, 1993; Bartusek, Valek et al., 2007). Dell’Aquila et al (2005) compararam o número de ondas peristálticas/tempo entre pacientes e controles(Dell'aquila, Pietrini et al., 2005).

As observações acima indicam as dificuldades de se avaliar estes parâmetros por ultrassonografia. A visualização parcial do abdome (uma parte por vez) é uma limitação em relação ao trânsito intestinal. Ao se examinar o quadrante superior direito, por exemplo, apenas as alças desta localização estão sendo examinadas. Uma forma de aproximar a avaliação ultrassonográfica do trânsito intestinal contrastado seria analisar os quatro quadrantes do abdome em curto intervalo de tempo, buscando documentar ondas peristálticas simultâneas em todos. Outra limitação a ser considerada é que a distensão intestinal, conteúdo líquido e peristaltismo são parâmetros que são influenciados pela presença ou não de jejum, inclusive para líquidos. A realização de ultrassonografias em jejum é comum, mas normalmente a ingestão de água não é restringida. Programar períodos prolongados sem ingerir líquidos antes de ultrassonografias pode ser problemático em crianças, especialmente com doenças digestivas, com carências nutricionais associadas, o

que é freqüente em pacientes portadores de doença celíaca. Até mesmo o jejum em crianças antes da realização de ultrassonografias tem sido questionado(Rabelo, Florêncio et al., 2009; Rocha, 2009).

Invaginações do intestino delgado têm sido observadas em pacientes portadores de doença celíaca em métodos de imagem, incluindo ultrassonografias, aspecto possivelmente relacionado à presença de alças dilatadas e flácidas, com peristaltismo irregular(Rubesin, Herlinger et al., 1989; Bartusek, Valek et al., 2007; Castiglione, Rispo et al., 2007; Soyer, Boudiaf et al., 2009). Neste caso, o fenômeno em questão é o de invaginação transitória de delgado. Sendo o linfoma uma complicação da doença, uma invaginação causada pelo tumor também pode ser presumida em alguns casos.

2.2.3.3 Avaliando a mucosa intestinal- buscando a correlação com os achados endoscópicos

Alterações da aparência por exames de diagnóstico por imagem da mucosa do intestino delgado têm sido relacionadas à doença celíaca, incluindo espessura e aspecto da parede intestinal e espessura e distribuição da pregas do delgado, todos relacionados a **anatomia**(Jones, Bayless et al., 1984; Riccabona e Rossipal, 1993; Rettenbacher, Hollerweger et al., 1999; Fraquelli, Colli et al., 2004; Dell'aquila, Pietrini et al., 2005; Bartusek, Valek et al., 2007; Castiglione, Rispo et al., 2007; Soyer, Boudiaf et al., 2008; Masselli, Picarelli et al., 2009; Soyer, Boudiaf et al., 2009).

A espessura da parede intestinal em exames de ultrassonografia é considerada aumentada quando superior a 0,3cm(Rettenbacher, Hollerweger et al., 1999; Fraquelli, Colli et al., 2004). Fraquelli et al (2004) adotaram este valor independente da situação da alça avaliada, se distendida ou não, tomando o cuidado de estabelecer um comprimento longitudinal mínimo de 4 cm(Fraquelli, Colli et al., 2004).

A avaliação da distribuição e das pregas do intestino delgado tem sido enfatizada por alguns autores, com a caracterização de um padrão de redução do seu número no jejuno (refletindo atrofia vilosa) e aumento compensatório no íleo(Dell'aquila, Pietrini et al., 2005; Bartusek, Valek et al., 2007; Soyer, Boudiaf et al., 2008; Soyer, Boudiaf et al., 2009).

Bartusek et al (2007) utilizaram este parâmetro, mas não definiram a técnica de medida usada, sendo o único estudo que envolveu crianças (Bartusek, Valek et al., 2007). Este é um ponto de potencial fraqueza na avaliação deste parâmetro. A forma de interpretar este padrão de inversão da mucosa foi herdada pelos ultrassonografistas do modo de avaliar os exames contrastados do tubo digestivo. Neste último, existe uma visualização panorâmica do intestino delgado, o que facilita bastante a comparação, ainda que subjetiva, do padrão de distribuição das pregas mucosas, o que foi bastante facilitado com as técnicas mais modernas de enteróclise por tomografia computadorizada ou ressonância magnética. O estudo ultrassonográfico é compartimentalizado, o que quer dizer que quando se visualiza o jejuno, o íleo não é examinado. Por outro lado, distensão adequada do intestino por líquido é necessária para que estas pregas sejam estudadas, o que poderá requerer ingestão de líquidos em grande quantidade, interferindo de forma potencial em outro parâmetro já citado – peristaltismo, que será estimulado. Desta forma, estes dois parâmetros não poderão ser avaliados no mesmo exame. Providenciar a distensão líquida adequada de alças em crianças pequenas pode ser um objetivo difícil de ser alcançado.

2.2.3.4 Alterações do fluxo sanguíneo esplâncnico

Alguns autores têm verificado alterações no fluxo de vasos abdominais de pacientes com doença celíaca ao estudo Doppler. Do ponto de vista da imagem, as alterações de fluxo são aspectos relacionados à **função**. De fato, é provável que estas modificações vasculares sejam decorrentes de um processo inflamatório crônico. Por outro lado, podem refletir uma modificação do fluxo por adaptação do organismo a uma nova realidade anatômica/funcional. Em outras palavras, se existe menos mucosa, existe menor necessidade de vasos.

Arienti et al (1996) estudaram diâmetro e velocidade média das veias porta, esplênica e mesentérica superior e da artéria mesentérica superior, avaliando também o pico de velocidade sistólica deste última, em pacientes com doença celíaca tratados e não tratados, e controles (Arienti, Califano et al., 1996). Diferenças foram detectadas entre pacientes não tratados e os demais grupos. Ertem et al (1998) verificaram aumento do pico de velocidade sistólica da artéria mesentérica superior em pacientes não tratados em relação aos controles e pacientes tratados (Ertem, Tuney et al., 1998). Este estudo incluiu apenas crianças. A presença de alterações do fluxo relacionadas a um processo inflamatório é a justificativa

apontada pelos autores para os achados. Giovagnorio et al (1998) estudaram alterações do fluxo na artéria mesentérica superior (Giovagnorio, Picarelli et al., 1998). Avaliaram os índices de resistência (IR) da artéria, bem como a diferença entre os IR dos examinados antes e após uma refeição (diferença de resistividade). Foram incluídos indivíduos controles e com doença celíaca divididos em três grupos: pacientes tratados, pacientes não tratados com atrofia vilositária e pacientes não tratados com subatrofia. Diferenças, estatisticamente significantes, foram observadas entre os indivíduos saudáveis e os não tratados e entre os tratados e os não tratados, no que diz respeito à diferença de resistividade. A explicação dos autores foi baseada na ocorrência de uma modificação do padrão vascular da mucosa intestinal relacionada à inflamação crônica do intestino. Pacientes com inflamação crônica teriam uma perda da autorregulação do fluxo sanguíneo intestinal, de forma que seus índices de resistência não sofreriam alterações. Este estudo não incluiu crianças.

Outros achados que têm sido relacionados à doença celíaca em exames ultrassonográficos incluem ascite (Riccabona e Rossipal, 1993; Rettenbacher, Hollerweger et al., 1999; Fraquelli, Colli et al., 2004), líquido pericárdico (Riccabona e Rossipal, 1993), esteatose hepática (Riccabona e Rossipal, 1993; Rettenbacher, Hollerweger et al., 1999) e aumento do volume da vesícula (Fraquelli, Colli et al., 2004).

2.2.4 Conhecer achados ultrassonográficos associados à doença celíaca- por quê?

Exames complementares devem ser realizados para trazer informações que não foram obtidas do exame clínico. Estas informações podem contribuir para o próprio diagnóstico ou, em pacientes com o diagnóstico já conhecido, um esclarecimento adicional sobre o estado atual da doença (ex. estadiamento de uma neoplasia) ou avaliação da terapêutica.

No que diz respeito à doença celíaca, qualquer esforço em pesquisas sobre acurácia de métodos de imagem deve seguir esta lógica, definindo-se o “objetivo final” do estudo. Tendo isto em mente, é improvável que sejam definidos parâmetros ultrassonográficos suficientemente específicos que possam indicar o diagnóstico de forma eficaz, dispensando a

investigação já estabelecida. Parâmetros que sirvam de alerta para a possibilidade da doença podem ser úteis. Por exemplo, uma criança com quadro clínico inespecífico dificilmente terá no seu exame avaliação do número de pregas do delgado ou do seu padrão de distribuição, até porque estas verificações iriam requerer distensão de alças por grande quantidade de líquido, o que não é rotineiro. Por outro lado, definir parâmetros que sirvam para monitorar a terapêutica pode ser de grande utilidade, reduzindo o número de exames mais invasivos. Neste contexto, estudos do número e distribuição de pregas e avaliação do fluxo mesentérico por Doppler mostraram boa correlação com achados de biópsias e com instituição do tratamento (Giovagnorio, Picarelli et al., 1998; Dell'aquila, Pietrini et al., 2005; Bartusek, Valek et al., 2007).

2.2.5 Conclusão

Muitos achados ultrassonográficos têm sido descritos na doença celíaca, relacionados tanto ao diagnóstico, a gravidade da doença e a resposta terapêutica. Vários parâmetros, entretanto, são de difícil avaliação, pela ausência de uma definição do método utilizado. A definição destes padrões poderá ser útil em estudos avaliando doença celíaca, bem como outras doenças do intestino delgado.

RESUMO

Introdução- Os métodos de imagem são utilizados na avaliação de massas abdominais palpáveis, com o objetivo de estabelecer diagnóstico, estadiar e avaliar resposta ao tratamento, entre outras. O diagnóstico de tumor de Wilms é baseado na detecção de uma massa renal sólida em uma criança na faixa etária apropriada. Seu estadiamento local e linfonodal é baseado nos achados cirúrgico e histopatológicos. Os parâmetros tomográficos computadorizados relacionados a este estadiamento são descritos em poucos estudos na literatura.

Objetivo- Revisar o papel da tomografia computadorizada na avaliação do tumor de Wilms, com ênfase no estadiamento local e linfonodal.

Material e métodos- Foi realizada uma busca no banco de dados MEDLINE com as palavras chave “Wilms tumor” e “Imaging”, selecionando-se os artigos relacionados a diagnóstico e estadiamento para leitura.

Resultados- No que diz respeito ao diagnóstico em si, a tomografia computadorizada se baseia na detecção de uma massa de origem renal, em uma criança da faixa etária apropriada. O método é útil em excluir outras causas de massa abdominal palpável, como hidronefrose ou um fecaloma. O estadiamento local e linfonodal inclui os parâmetros de trombose de veia renal ou cava inferior, invasão de estruturas adjacentes e comprometimento metastático ganglionar. O principal parâmetro utilizado para definir metástase linfonodal é o tamanho, tendo sido observado que linfonodos aumentados frequentemente não estão comprometidos no exame histopatológico, bem como a ausência de linfonodomegalias não exclui a disseminação secundária. Tem sido observada pobre correlação entre os achados de imagem e o comportamento local do tumor de Wilms. Poucos estudos avaliaram estes parâmetros, todos com reduzido número de casos. Os critérios de interpretação de imagem não são bem definidos nestes estudos.

Conclusão- Os critérios de avaliação tomográfica computadorizada no estadiamento local e linfonodal do tumor de Wilms apresentam baixa acurácia. Estudos com maior número de casos e com definição detalhada dos critérios de interpretação da imagem são necessários.

Palavras-chave- Tumor de Wilms. Diagnóstico por imagem. Pediatria.

ABSTRACT

Introuction- Diagnostic imaging methods are used to evaluate abdominal palpable tumors, with the aims to establish diagnosis, staging and evaluate therapeutic response, among others. Wilms' tumor diagnosis is based on detection of a solid renal mass in a child in the appropriate age. Local and lymph node staging is based on surgical and hystopathological findings. Computed tomographic parameters related to staging are described in few studies.

Objective- Review the role of computed tomography in evaluating Wilms' tumor, with emphasis on local and lymph node staging.

Materials and methods- A search was done on MEDLINE database with the words "Wilms tumor" and "Imaging", with selection of articles related to diagnosis and staging.

Results- With respect to diagnosis of the tumor, computed tomography is based on detection of a solid renal mass in a child in the proper age. The study is helpful to exclude other causes of abdominal palpable tumor, such as hydronephrosis and fecaloma. Local and lymph node staging include parameters of renal vein thrombosis, invasion of adjacent structures and ganglionar metastasis. The most used parameter to evaluate lymph node metastasis is the size. However, enlarged lymph nodes often are not compromised on hystopathological results, as long as normal sized ones cannot exclude dissemination. A few studies evaluated these parameters, with reduced number of subjects. Interpretation criteria are not well defined.

Conclusion- Computed tomographic evaluation of local and lymph node staging of Wilms' tumor present low accuracy. Studies with more cases are needed, with detailed description of interpretation criteria.

Keywords- Wilms tumor. Diagnostic imaging. Pediatrics.

2.3.1 Introdução

Métodos de diagnóstico por imagem (DI) são utilizados na avaliação de tumores abdominais de forma rotineira. A função destes exames é variada, mas inclui confirmar a presença de uma neoplasia, determinar o órgão de origem (sugerindo um provável diagnóstico histopatológico), avaliar estadiamento e resposta ao tratamento, entre outras (Hormann, Puig et al., 1999; Da Costa E Silva e Da Silva, 2007; Kaste e Mccarville, 2008).

A observação acima reflete um pouco a lógica aplicada à solicitação de exames complementares, que é a de que estes exames devem ser usados para fornecer informações (relevantes) que não são dadas pela avaliação clínica ou por exames já previamente realizados. De fato, é possível que uma massa abdominal palpável em uma criança não seja uma neoplasia, mas sim um fecaloma, uma visceromegalia ou uma hidronefroze. Por outro lado, o exame físico muitas vezes não esclarece o órgão de origem da massa, não indica o estadiamento e avalia de forma deficiente a resposta terapêutica.

Na formação médica atual, é comum a supervalorização dos exames de imagem, por razões diversas e nem sempre relacionadas ao melhor interesse do paciente e dos serviços de saúde. Com isso, a lógica citada nem sempre é respeitada.

Um cenário clínico simples pode mostrar a sequência de eventos relacionadas à avaliação por imagem de uma massa abdominal pediátrica. Se uma tumoração é palpada no abdome de uma criança de quatro anos, o pediatra procura, pela história clínica e pelo exame físico, determinar um diagnóstico provável. Existe história de constipação (fecaloma)? Há infecções urinárias de repetição (hidronefroze)? A massa é móvel ou imóvel à palpação (peritonal x retroperitonal)? Em todo caso, é improvável que a lesão não seja submetida a um exame de imagem, sendo atualmente a ultrassonografia o método inicial mais utilizado. Se o exame mostrar uma massa sólida de origem renal, pode-se dizer que houve um grande progresso no diagnóstico. De uma série de hipóteses prévias, uma se tornou bastante provável- tumor de Wilms.

A partir deste ponto, qualquer exame complementar a ser solicitado deveria fornecer uma ou mais das seguintes vantagens: 1) Confirmar o diagnóstico de tumor de Wilms de forma definitiva ou refutá-lo; 2) Fornecer alguma informação que modifique o tratamento do tumor de Wilms (estadiamento). A primeira delas não é fornecida por nenhum exame de imagem disponível na atualidade, já que a possibilidade de se tratar de um tumor renal de outra histologia não pode ser afastada por nenhum deles. A especificidade para o diagnóstico de tumor de Wilms por tomografia computadorizada no estudo de da Costa e Silva et al (2007) foi de 83%(Da Costa E Silva e Da Silva, 2007). O diagnóstico definitivo será baseado, portanto, na avaliação histopatológica. A segunda possível vantagem do novo exame (modificar o tratamento) só será concretizada se o exame proposto for capaz, de fato, de fornecer estadiamento adequado da lesão.

Com isso, nota-se a importância de definir o papel de um exame, por exemplo, uma tomografia computadorizada, no estadiamento da neoplasia.

Este modelo de raciocínio deve sempre preceder a solicitação de qualquer exame de DI, sendo necessário, portanto, conhecer qual o papel que cada um teria na avaliação do paciente em questão.

O objetivo desta revisão é estudar o papel da tomografia computadorizada do abdome na avaliação do tumor de Wilms, com ênfase no estadiamento local e linfonodal. Foi realizada uma busca no banco de dados MEDLINE, utilizando as palavras chave “Wilms tumor” e “Imaging”. Inicialmente foram resgatados 515 textos, entre 1960 e 2010. Foram selecionados os artigos relacionados ao diagnóstico e estadiamento do tumor de Wilms. Foram também consultados livros de referência tradicionais em radiologia pediátrica.

2.3.2 O diagnóstico do tumor de Wilms - primeiro desafio

Conforme discutido, o primeiro passo dos exames de imagem seria confirmar a presença do tumor e fornecer dados que possam indicar um diagnóstico. Uma radiografia simples do abdome, por exemplo, teria papel bastante limitado nesta função. Hidronefrose e um tumor podem ter densidades semelhantes. A presença de calcificações normalmente remete às neoplasias. Entretanto, calcificações são vistas em um percentual pequeno das

neoplasias abdominais pediátricas, tornando este achado pouco útil. Por outro lado, calcificações podem indicar litíase renal em pacientes com hidronefrose. No caso do fecaloma, entretanto, o exame poderá ser útil, o que representará uma minoria dos casos.

Harvey (1950) destacou em seu artigo de revisão sobre avaliação e tratamento do tumor de Wilms que o diagnóstico seria proposto em uma criança do grupo etário apropriado com uma massa abdominal palpável, sendo descartadas outras possibilidades após a realização de pielografia intravenosa e retrógrada (Harvey, 1950). Neste caso, pode-se fazer uma associação com o raciocínio empregado no exame clínico. Na faixa etária pediátrica, as principais neoplasias palpáveis abdominais são tumor de Wilms, neuroblastoma e linfoma. Ao palpar o abdome, o pediatra procura definir se a lesão é móvel ou não. No primeiro caso, supõe-se a localização peritonal, usual no linfoma. As massas imóveis costumam localizar-se no retroperitônio e os diagnósticos de tumor de Wilms e neuroblastoma se impõem. Segundo o autor supracitado, os achados de distorção mecânica da pelve renal, obstrução do ureter, alongamento dos cálices, entre outros, sugeririam o diagnóstico. Observa ainda que a principal dificuldade seria a diferenciação com neuroblastoma de adrenal, pois, sendo retroperitonal, este tumor tem relação com o rim, podendo afetar a sua aparência.

Benzing (1952) observou que o diagnóstico definitivo não era possível por estudos radiográficos convencionais, não havendo achado suficientemente característico, mas que a pielografia intravenosa associada aos dados clínicos tornaria o diagnóstico mais provável (Benzing, 1952). Destacou que a pielografia retrógrada raramente trazia informações úteis. O estudo de Lalli et al (1966) incluiu 31 pielografias intravenosas, tendo sido verificados os achados característicos de tumor renal em 30 pacientes, sendo os achados semelhantes aos de Westra et al (1967), que diagnosticaram 31 de 32 pacientes com o exame (Lalli, Ahström et al., 1966; Westra, Kieffer et al., 1967). Fica clara a estratégia do exame pelos achados descritos nestes estudos. Ao demonstrar a origem renal da massa (causando alterações do sistema pielocaliciano), o diagnóstico se impõe. Esta suposição só é possível porque é sabido que o tumor de Wilms é o tumor renal mais comum da infância. No entanto, outras lesões de origem renal não podem ser excluídas (Black e Ragsdale, 1968).

É exatamente este conceito que se utiliza na ultrassonografia. Conforme exposto, com a radiografia convencional e contrastada, o diagnóstico de tumor de Wilms era baseado na observação de uma lesão renal em uma criança com massa abdominal palpável, na faixa etária adequada. Outras lesões renais, incluindo as benignas, não poderiam ser descartadas,

já que compartilhariam os achados que caracterizam uma origem neste órgão. Pela proximidade com o rim, o neuroblastoma de adrenal seria uma lesão fora do órgão com potencial de simular o tumor de Wilms.

Os primeiros trabalhos envolvendo tumor de Wilms e a ultrassonografia surgiram na década de 1970. O estudo de casos de Hünig et al (1973) mostrou os aspectos ultrassonográficos iniciais, mais uma vez fortemente baseados na localização renal do tumor(Hünig e Kinser, 1973). Os autores destacaram, entretanto, uma nova propriedade da imagem. Algumas lesões renais benignas, como um cisto e um teratoma, foram, entretanto, diferenciadas do tumor de Wilms pelo componente cístico da lesão. Surgiu, portanto, uma característica nova- o aspecto da lesão- com capacidade de aumentar a especificidade, ao poder excluir, pelo menos em alguns casos, lesões renais de outra natureza.

Ainda assim, Jaffe et al (1981), em seu estudo de casos, destacaram que o diagnóstico ainda seguia a mesma lógica dos exames radiográficos, pois se baseava na caracterização da origem renal da lesão e na idade, não sendo possível descrever características capazes de diferenciá-los de outros tumores renais sólidos(Jaffe, White et al., 1981).

Assim, a ultrassonografia trouxe benefício ao permitir que, pelo menos em alguns casos raros (especialmente lesões císticas), um diagnóstico alternativo fosse proposto, com mudança de tratamento. O diagnóstico diferencial com outras lesões sólidas renais e com neuroblastoma de adrenal permaneceu uma dificuldade.

Por outro lado, o método trouxe um benefício adicional, ao eliminar a radiação ionizante e o uso de contrastes iodados venosos.

As características tomográficas do tumor de Wilms incluem uma massa de origem renal, de grandes dimensões (11 cm em média), com realce ao meio de contraste inferior ao do parênquima renal, com áreas internas de baixa atenuação (necrose), podendo ser detectadas calcificações e gordura(Fishman, Hartman et al., 1983; Lowe e Cohen, 1984; Riccabona, 2003; Brisse, Smets et al., 2008; Kaste e Mccarville, 2008). Percebe-se que, mais uma vez, o ponto central é a localização renal da lesão, pois as características próprias da massa não são específicas para o diagnóstico.

Com relação à diferenciação entre tumor de Wilms e neuroblastoma, um estudo envolvendo tomografia computadorizada evidenciou achados relacionados à massa em si capazes de sugerir o diagnóstico diferencial, como formato da massa e distorção do sistema

pielocaliciano, embora a sobreposição de características não conferisse especificidade suficiente aos achados(Lowe e Cohen, 1984). Adenomegalia retrocrurol, entretanto, se mostrou um achado específico de neuroblastoma.

A tomografia computadorizada, em relação à ultrassonografia trouxe, na prática, poucos benefícios reais, já que a diferenciação com lesões não císticas e neuroblastoma é um problema neste método. O exame, entretanto, trouxe de volta ao cenário a radiação ionizante e a necessidade da administração de contraste venoso.

O primeiro estudo descrevendo a aplicação da ressonância magnética na avaliação do tumor de Wilms foi o de Belt et al (1986), que estudaram 14 pacientes, identificando as principais características da lesão(Belt, Cohen et al., 1986). O diagnóstico baseia-se no achado de uma lesão de origem renal, com características de imagem variadas, porém inespecíficas, não sendo possível diferenciação com outras lesões sólidas de origem renal(Belt, Cohen et al., 1986; Gylys-Morin, Hoffer et al., 1993; Williams, Schropp et al., 1994).

Conclui-se, portanto, que a avaliação por imagem para o diagnóstico em si de tumor de Wilms é baseada na visualização, seja por qual método for, baseia-se na evidência de uma massa sólida renal em uma criança na faixa etária apropriada. Ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, embora utilizando princípios físicos diferentes, não diferem na estratégia. A ultrassonografia, por ser mais simples, não utilizar radiação ionizante e contrastes, seria a opção inicial e outros métodos só seriam justificados nos casos duvidosos.

2.3.3 Estadiamento tumoral por imagem- indo além do diagnóstico

Com relação ao estadiamento tumoral, será considerado apenas o papel da imagem abdominal, embora exames extra-abdominais, como a radiografia de tórax para detecção de metástases pulmonares também sejam aplicados. A ênfase será dada à avaliação por tomografia computadorizada, já que este é o método mais utilizado.

Estadiamento local e comprometimento linfonodal pelo tumor de Wilms são definidos por achados cirúrgicos e histopatológicos(Gow, Roberts et al., 2000). A possibilidade de

obter estadiamento pré-operatório poderia trazer benefícios ao planejamento terapêutico.

Os primeiros estudos sobre imagem em tumor de Wilms já tentaram avaliar a possibilidade de alguma forma de estadiamento pré-operatório.

Uma informação valiosa no estadiamento é a presença de trombose tumoral de veias renais e cava inferior. Lalli et al (1966) verificaram que, dos três pacientes da sua série que tiveram confirmação histopatológica de trombose de veia renal, dois apresentaram exclusão funcional na pielografia intravenosa(Lalli, Ahström et al., 1966). No entanto, os estudos radiográficos simples são incapazes de avaliar linfonodomegalias abdominais, metástases e invasão local, sendo necessário o surgimento de exames seccionais para o início deste tipo de avaliação por imagem.

Um estudo inicial, de 1973, apresentou os primeiros achados ultrassonográficos relacionados à invasão de órgão adjacente (no caso, o fígado) pelo tumor, destacando a perda da visualização da interface entre a massa e o parênquima hepático(Hünig e Kinser, 1973). Os estudos relacionados ao estadiamento, entretanto, são mais relacionados à tomografia computadorizada e ressonância magnética.

Um aspecto frequentemente avaliado por exames de imagem em pacientes com neoplasias é a presença de linfonodomegalias, na expectativa de detectar comprometimento metastático. Os estudos disponíveis mostram baixa especificidade e valor preditivo positivo da tomografia computadorizada(Ng, Hall-Craggs et al., 1991; Gow, Roberts et al., 2000). A grande variação de tamanho de linfonodos abdominais em crianças torna difícil a avaliação deste parâmetro em vários contextos clínicos. Esta dificuldade se prolonga além dos limites temporais do tratamento, pois pacientes portadores de neoplasia previamente tratados costumam realizar exames de imagem de controle por períodos prolongados. Nestas ocasiões, a visualização de linfonodos aumentados no abdome sempre é motivo de preocupação.

A avaliação do comprometimento local e linfonodal do paciente com tumor de Wilms utilizando a tomografia computadorizada, tem igualmente mostrado baixa acurácia(Ng, Hall-Craggs et al., 1991; Gow, Roberts et al., 2000). O principal critério utilizado na literatura para definir alteração ganglionar é o tamanho. No entanto, linfonodos aumentados em pacientes neoplásicos nem sempre refletem metástases ganglionares, podendo estar relacionados à hiperplasia reativa, não sendo possível a diferenciação por imagem(Brisse, Smets et al., 2008; Siegel e Chung, 2008).

À palpação cirúrgica, com visualização direta durante a ressecção de tumores de Wilms, os gânglios com frequência não estão comprometidos e até mesmo o exame anatomopatológico podem simular metástases de tumor de Wilms(Biemann Othersen Jr, Delorimer et al., 1990; Weeks, Beckwith et al., 1990) e a ausência de linfonodos aumentados não exclui a presença de comprometimento nodal(Gow, Roberts et al., 2000). Quanto ao comportamento local, Gow et al (2000) encontraram pobre associação entre estadiamento local tomográfico e cirúrgico/histopatológico, destacando a dificuldade de definir invasão capsular e comprometimento linfonodal(Gow, Roberts et al., 2000).

De acordo com o exposto, a avaliação de comprometimento linfonodal e estadiamento local do tumor de Wilms é limitada por exames de imagem.

2.3.4 Conclusões

Na avaliação de uma criança com provável tumor de Wilms, os exames de imagem, no que diz respeito ao diagnóstico em si do tumor, baseiam-se na identificação de uma massa sólida de origem renal na idade apropriada, assumindo a baixa probabilidade de tratar-se de uma lesão de outra etiologia. Neste ponto, desde que a ultrassonografia não deixe dúvidas quanto à origem renal da massa, exames adicionais de imagem não costumam acrescentar informações.

O estadiamento local e linfonodal do tumor de Wilms é de baixa acurácia por tomografia computadorizada, sendo necessários estudos definindo novos parâmetros para determinar o valor das informações geradas por este método.

Um aspecto não abordado nos estudos citados, possivelmente pelo seu caráter subjetivo, é a possibilidade oferecida pela tomografia computadorizada de “mostrar” o tumor para o cirurgião. Muitos médicos consideram benéfica a visualização pré-operatória da região abordada, para planejamento da abordagem cirúrgica. Neste caso, a ultrassonografia é pouco útil, pois suas imagens não são normalmente compreensíveis para médicos não ultrassonografistas e, mesmo para estes, são visões compartimentadas do corpo, diferentes da visão panorâmica fornecida pela tomografia computadorizada.

3- MÉTODO

A base empírica desta tese é formada por dois estudos com abordagens metodológicas independentes, descritos a seguir.

3.1 Ultrassonografia tem algum valor na doença celíaca?

3.1.1 Local e período

O estudo foi realizado nos serviços de diagnóstico por imagem do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, ambos situados na cidade do Recife- PE, que atendem a população carente da região, atuando nas áreas de ensino, pesquisa e assistência. O recrutamento e coleta dos dados foi realizado de setembro de 2009 a julho de 2010.

3.1.2 Desenho do estudo

Estudo comparativo entre um grupo de crianças e adolescentes portadores de doença celíaca (casos) e um grupo de crianças e adolescentes sem diagnóstico de doença celíaca assintomáticos (grupo de comparação).

3.1.3 Aspectos éticos

Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Todos os responsáveis assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

3.1.4 Seleção dos participantes

Foi realizada uma busca ativa entre os pacientes atendidos em ambulatórios e enfermarias de pediatria de dois hospitais escola. Considerados casos crianças e adolescentes recrutados durante o processo de investigação da doença celíaca, que referiram estar consumindo glúten e que, ao final da investigação, tiveram o diagnóstico firmado por marcadores imunológicos/sorológicos e biópsia endoscópica da mucosa duodenal e jejunal. O grupo comparativo foi formado por indivíduos sem diagnóstico de doença celíaca e sem sintomatologia abdominal. Os prontuários dos casos foram examinados e anotados os sintomas de apresentação da doença no momento do diagnóstico.

Os indivíduos do grupo de comparação foram selecionados nas enfermarias de pediatria do hospital. Foram selecionados pacientes sem histórico de cirurgia recente, imunodeficiências, neoplasia, uso corrente de antibióticos ou sintomas abdominais.

3.1.5 Operacionalização

No estudo ultrassonográfico, foi identificado o maior linfonodo mesentérico, e medidos os diâmetros maior (longitudinal) e menor (axial), com medidores eletrônicos. Outros parâmetros avaliados incluíram a presença ou não do eco central característico de linfonodos normais, medidas dopplerfluxométricas do índice de resistência dos vasos no hilo do maior linfonodo, presença de aglomerados linfonodais (grupos de três ou mais linfonodos próximos); foram também anotados diâmetro e espessura parietal das alças do intestino delgado, diâmetro, velocidade média e índice de resistência (IR) da veia porta, velocidade de pico sistólico e IR da artéria mesentérica superior. Além desses dados, foram avaliados o peristaltismo intestinal, considerado aumentado nos casos em que foram visualizadas ondas peristálticas constantes e simultâneas nos quatro quadrantes do abdome, examinados consecutivamente por dez segundos cada. Aumento do conteúdo líquido intestinal foi definido na presença de alças de intestino delgado preenchidas por líquido nos quatro quadrantes. Foi anotada a presença de líquido livre abdominal e a presença de invaginações do intestino delgado.

3.1.6 Análise dos dados

Os dados foram analisados com o pacote estatístico EPI-INFO para Windows, versão 3.5.1, sendo obtidas as medidas de tendência central (média ou mediana, de acordo com a distribuição dos resultados da variável, após verificação da normalidade), com suas medidas de dispersão. As distribuições de frequências das variáveis nominais foram comparadas por

testes não paramétricos, conforme o caso (teste do qui-quadrado ou valor exato de Fisher). Foi adotado um nível de significância de 95%.

3.2 Metástases linfonodais e comportamento local de tumor de Wilms- acurácia da tomografia computadorizada

3.2.1 Local e período

O estudo foi realizado no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, de setembro de 2009 a julho de 2010.

3.2.2 Desenho do estudo

Estudo retrospectivo do tipo série de casos.

3.2.3 Aspectos éticos

Este estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. O termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado devido à natureza retrospectiva do estudo.

3.2.4 Seleção dos participantes

Foram selecionadas as tomografias computadorizadas pré-operatórias de pacientes com diagnósticos finais de tumor de Wilms disponíveis no sistema PACS “Picture Archiving and Communication System” (PACS) do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Todas as tomografias computadorizadas foram avaliadas por um único radiologista pediátrico com sete anos de prática em exames de imagem de crianças e com rotina diária de avaliação de pacientes oncológicos.

3.2.5 Operacionalização

Os exames foram analisados em estação de trabalho utilizando o programa CARESTREAM (Carestream Health Inc, Rochester, N.Y.), tendo o radiologista liberdade para utilizar todos os recursos do programa, incluindo reformatações e ajustes de janelas. Foram obtidas informações sobre lateralidade, presença de calcificações, gordura e necrose na massa, seus diâmetros e relações entre dimensões da massa e dados antropométricos do paciente, sinais tomográficos de invasão capsular e de órgão adjacente, bem como presença, dimensões e aglomerados

linfonodais. Área da massa e área do abdome (no maior plano de corte transversal da massa). Os resultados histopatológicos e os resultados cirúrgicos foram obtidos dos prontuários eletrônicos dos pacientes.

3.2.6 Análise dos dados

Foram obtidas as medidas de tendência central (média ou mediana, de acordo com a distribuição dos resultados da variável, após verificação da normalidade), com suas medidas de dispersão, das variáveis numéricas e as distribuições de frequências das variáveis nominais. As diferenças entre grupos foram submetidas aos testes paramétricos ou não paramétricos (após realização do teste de Bartlett). Foram calculadas sensibilidade e especificidade, bem como valores preditivos positivo e negativo, dos achados tomográficos de invasão capsular e invasão de órgão adjacente, tomando como padrão ouro os resultados histopatológicos. Nível de significância de 95% foi adotado. As análises estatísticas foram feitas com pacote estatístico EPI-INFO para Windows, versão 3.5.1.

4- RESULTADOS

4.1 Ultrassonografia tem algum valor na doença celíaca?

4.1.1 RESUMO

Introdução- A mudança observada nos últimos 20 anos na forma de apresentação da doença celíaca levou a uma redução na prevalência da forma clássica, com a descrição de manifestações não relacionadas ao tubo digestivo, incluindo indivíduos assintomáticos. Este quadro clínico variável frequentemente leva a diagnósticos tardios, com investigação complementar extensa, que muitas vezes inclui exames de imagem.

Objetivo- Avaliar os parâmetros ultrassonográficos em um grupo de crianças e adolescentes portadores de doença celíaca.

Material e métodos- Foi realizado um estudo comparativo incluindo 20 casos portadores de doença celíaca em consumo de glúten e 35 indivíduos assintomáticos sem diagnóstico de doença celíaca, no período de setembro de 2009 e julho de 2010. Os indivíduos realizaram ultrassonografias abdominais, sendo avaliados parâmetros ao modo B e ao Doppler, relacionados às características das alças, linfonodomegalias e alterações no fluxo sanguíneo esplâncnico.

Resultados- As principais manifestações clínicas dos portadores de doença celíaca foram relacionadas ao tubo digestivo, como diarreia (12/20), dor abdominal (14/20) e distensão abdominal (15/20). Aumento do peristaltismo intestinal foi observado com maior frequência nos portadores. Também foi verificado aumento do diâmetro das alças intestinais, do conteúdo líquido intestinal e da espessura parietal das alças.

Conclusões- Alguns dos parâmetros ultrassonográficos abdominais avaliados apresentaram associação com doença celíaca, sendo relacionados à má digestão/absorção e alteração da mucosa intestinal. Estudos com maior tamanho amostral são necessários.

Palavras-chave- Doença celiac. Diagnóstico por imagem. Pediatria.

4.1.2 ABSTRACT

Introduction- In the last 20 years, a change was observed in presentation of celiac disease, with reduction on prevalence of the classic form and description of manifestations not related to digestive tract. This variable clinical picture often results in late diagnosis, with extense complimentary investigation, including imaging studies.

Objective- Evaluate ultrasonographic parameter on a group of children and adolescents with celiac disease.

Materials and methoos- A comparative study including 20 patients with celiac disease with regular ingestion of gluten and 35 assymptomatic individuals without celiac diasease diagnosis was done, between September 2009 and July 2010. Abdominal ultrasound was performed on all individuals, with evaluation of B mode and Doppler parameters, related to bowel wall characteristics, lymph node enlargment and modifications of splancnic vasculature.

Results- Clinical manifestations of celiac disease were related to digestive tract, mainly diarrhea (12/20), abdominal pain (14/20) and distension (15/20). Increased small bowel peristaltism were more frequent on patients. It were also observed increased diameter of small bowel, intestinal fluid and thickness of bowel wall.

Conclusion- A few ultraound parameters presented relation to celiac disease, mainly related to malabsorption and mucosal changes. Studies with more patients are needed.

Keywords- Celiac disease. Diagnostic imaging. Pediatrics.

4.1.3 Introdução

Nos últimos 20 anos tem se observado uma mudança na forma de apresentação da doença celíaca, com queda na prevalência da forma clássica (Garampazzi, Rapa et al., 2007). Atualmente, apenas um pequeno número de pacientes é diagnosticado com a apresentação de perda de peso, diarreia, desnutrição, distensão abdominal e esteatorréia.

Muitos manifestam sintomas não relacionados ao tubo digestivo, incluindo indivíduos assintomáticos, detectados tardiamente, expostos às complicações a longo prazo (Garampazzi, Rapa et al., 2007; Lebenthal, Shteyer et al., 2008). Este quadro clínico heterogêneo faz com que muitas vezes a doença não seja suspeitada no início da investigação, pois muitas outras condições mórbidas compartilham a mesma sintomatologia.

Vários achados ultrassonográficos têm sido relacionados à doença celíaca, sendo a maioria dos estudos realizados em adultos (Riccabona e Rossipal, 1993; Arienti, Califano et al., 1996; Giovagnorio, Picarelli et al., 1998; Rettenbacher, Hollerweger et al., 1999; Magalotti, Volta et al., 2003; Fraquelli, Colli et al., 2004; Dell'aquila, Pietrini et al., 2005; Bartusek, Valek et al., 2007; Castiglione, Rispo et al., 2007). Podem ser divididos naqueles que refletem a má digestão/absorção em si, os devidos às alterações da mucosa, os que traduzem um processo inflamatório e os que refletem as suas complicações (Rubesin, Herlinger et al., 1989; Buckley, Brien et al., 2008). Dificuldades relacionadas à padronização na avaliação destes parâmetros e o pequeno número de estudos em crianças e adolescentes limitam sua aplicação nesta faixa etária.

A investigação diagnóstica da doença celíaca não inclui exames de imagem, sendo baseada em marcadores imunológicos/sorológicos e biópsia endoscópica da mucosa duodenal e jejunal, que caracteristicamente apresenta alterações histopatológicas que melhoram após a supressão do glúten da dieta (Buckley, Brien et al., 2008). No entanto, a investigação inicial de pacientes que apresentam sintomas abdominais frequentemente inclui ultrassonografias. Assim, embora este exame não seja utilizado na confirmação diagnóstica da doença celíaca, o conhecimento de achados que possam sugerir sua possibilidade poderia antecipar muitos diagnósticos, com instituição mais rápida do tratamento e reduzindo exames adicionais desnecessários.

Este estudo tem o objetivo de avaliar os parâmetros ultrassonográficos em um grupo de crianças e adolescentes portadores de doença celíaca.

4.1.4 Material e métodos

4.1.4.1 Tipo de estudo e amostra

Foi realizado um estudo comparativo incluindo 20 casos portadores de doença celíaca e 35 indivíduos assintomáticos (grupo de comparação), no período de setembro de 2009 e julho de 2010, no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Os indivíduos foram selecionados por busca ativa entre os pacientes atendidos em ambulatórios e enfermarias de pediatria de dois hospitais escola. Para o grupo de portadores de doença celíaca, apenas pacientes que estavam em processo de investigação e referiram estar consumindo glúten foram incluídos.

Os controles (grupo de comparação) foram selecionados dentre indivíduos sem sintomatologia abdominal. Foi aplicado um questionário, incluindo informações sobre infecções recentes e histórico de atopia. Os prontuários dos portadores foram examinados e anotados os sintomas de apresentação da doença. Os indivíduos foram examinados por um único ultrassonografista pediátrico, com sete anos de prática diária no exame abdominal de crianças, utilizando-se um aparelho modelo HD7 (CA, Bothell), com transdutores linear L12-3 e convexo C5-2. O examinador estava ciente de todos os dados clínicos de cada criança.

4.1.4.2 Exame ultrassonográfico

Durante o exame, identificou-se o maior linfonodo mesentérico, sendo medidos os diâmetros maior (longitudinal) e menor (axial). Foi anotada a presença do eco central característico de linfonodos normais. Foram obtidas as medidas dopplerfluxométricas do índice de resistência dos vasos no hilo do maior linfonodo, e anotada a presença de aglomerados linfodais (grupos de três ou mais linfonodos próximos); foram também avaliados diâmetro e espessura parietal das alças do intestino delgado, diâmetro, velocidade média e índice de resistência (IR) da veia porta, velocidade de pico sistólico e IR da artéria mesentérica superior. Além desses dados, foram avaliados o peristaltismo intestinal, considerado aumentado nos casos em que foram visualizadas ondas peristálticas constantes e

simultâneas nos quatro quadrantes do abdome, examinados consecutivamente por dez segundos cada. Aumento do conteúdo líquido intestinal foi definido na presença de alças de intestino delgado preenchidas por líquido nos quatro quadrantes. Foi anotada a presença de líquido livre abdominal e a presença de invaginações do intestino delgado.

4.1.4.3 Análise estatística

Para as variáveis numéricas, foram obtidas as medidas de tendência central (média ou mediana, de acordo com a distribuição dos resultados da variável, após verificação da normalidade), com suas medidas de dispersão. As distribuições de frequências das variáveis nominais foram comparadas por testes não paramétricos, conforme o caso (teste do qui-quadrado ou valor exato de Fisher). As análises estatísticas foram feitas com pacote estatístico EPI-INFO para Windows (versão 3.5.1).

4.1.4.4 Aspectos éticos

Este estudo foi previamente aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira. Os responsáveis por todos os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

4.1.5 Resultados

Foram incluídos 55 indivíduos, sendo 20 portadores de doença celíaca (140 meses, Q1-Q3= 60,5-187,5) e 35 do grupo comparação (mediana de idade= 76 meses, Q1-Q3= 55-112).

A tabela 1 apresenta as características clínicas dos portadores de doença celíaca.

Tabela 1- Características clínicas de 20 portadores de doença celíaca			
		<i>n</i>	%
Sexo	Masculino	4	20
	Feminino	16	80
Sintomas de apresentação			
Intestinais			
	Diarréia	12	60
	Dor abdominal	14	70
	Distensão abdominal	15	75
	Vômitos	8	40
	Flatulência	10	50
Extra-intestinais			
	Perda de peso	12	60
	Anemia	7	35
	Dermatite herpetiforme	4	20
	Aftas na boca	6	30
	Queda de cabelo	5	25
	Fraqueza	10	50

A tabela 2 mostra os resultados dos parâmetros ultrassonográficos avaliados.

Tabela 2 Resultados ultrassonográficos de portadores de doença celíaca e do grupo de comparação

	Portadores	Grupo comparação	
Diâmetro transverso das alças do delgado (cm) †	1,40 (1,05-1,80)	0,9 (0,70-1,20)	p=0,001
Peristaltismo intestinal aumentado [n(%)]	8/20 (40%)	2/35 (5,7%)	p=0,002‡
Aumento do conteúdo líquido intestinal [n(%)]	7/20 (35%)	3/35 (8,6%)	p=0,02‡
Invaginação do intestino delgado [n(%)]	2/22 (10%)	0/35 (0%)	p=0,15
Espessura parietal- alças do intestino delgado (mm)†	2 (1,5-7,0)	1 (1,0-1,1)	p<0,0001
Diâmetro maior do maior linfonodo mesentérico (mm) †	12 (11-15)	12 (8-14)	p=0,15
Diâmetro menor do maior linfonodo mesentérico (mm)	5,0 (4-7)	5,5 (3-7)	p=0,18
IR dos vasos do hilo linfonodal†§	0,56 (0,51-0,65)	0,6 (0,57-0,68)	p=0,22
Presença do eco central [n(%)]§	13/14 (92,9%)	29/29 (100%)	p=0,32‡
Aglomerados linfonodais [n(%)]§	11/14 (78,6%)	26/29 (89,7%)	p=0,29‡
Velocidade média da veia porta (cm/s) †	18,8 (16-24)	20 (18-25)	p=0,34
Diâmetro da veia porta (mm) †	7,2 (6,1-8,2)	6,7 (5,9-8,0)	p=0,42
Velocidade sistólica-art. mesentérica superior (cm/s) †	164,5 (141-299)	193 (148-280)	p=0,62
IR da artéria mesentérica superior†	0,84 (0,82-0,87)	0,86 (0,81-0,89)	p=0,36
Diâmetro da artéria mesentérica superior (mm)†	4,6 (4,1-5,0)	4,2 (3,7-5,1)	p=0,27
Líquido livre abdominal [n(%)]	2/20 (10%)	3/35 (8,6%)	p=0,60‡

† mediana (Quartis 25-75) ‡ Valor exato de Fisher § Linfonodos observados em 14 portadores e em 29 indivíduos do grupo comparação.

A investigação diagnóstica da doença celíaca não inclui exames de imagem, sendo baseada em marcadores imunológicos e nas alterações histopatológicas da mucosa do intestino delgado proximal (Buckley, Brien et al., 2008). No entanto, o quadro clínico é muito heterogêneo e seus sintomas são compartilhados por várias doenças comuns da faixa etária pediátrica. Pacientes com anemia, dor e distensão abdominal, perda de peso, entre outros sintomas não raro são submetidos a ultrassonografia e exames contrastados (Kotze, 2006). Assim, muitas vezes os pacientes realizam estes exames antes mesmo de existir uma suspeita clínica de doença celíaca, o que levou a um interesse na descrição das características ultrassonográficas abdominais da doença (Arienti, Califano et al., 1996; Giovagnorio, Picarelli et al., 1998; Fraquelli, Colli et al., 2004; Dell'aquila, Pietrini et al., 2005; Bartusek, Valek et al., 2007; Buckley, Brien et al., 2008).

Os portadores de doença celíaca apresentaram maior espessura, diâmetro e conteúdo líquido intestinal, além de aumento do peristaltismo, em relação aos indivíduos assintomáticos.

Verifica-se, portanto, que as diferenças observadas estão relacionadas aos aspectos ultrassonográficos que podem ser explicados pela má absorção/digestão e alterações da mucosa intestinal. Algumas comparações se tornaram impossíveis, entretanto, devido ao número reduzido de indivíduos avaliados. Algumas tendências podem ser verificadas, como diâmetros do maior linfonodo, índice de resistência dos vasos do hilo linfonodal e volume da vesícula biliar. Embora os valores não tenham atingido o nível de significância estatística, é possível que a inclusão de novos indivíduos tornasse as diferenças mais acentuadas.

Estas observações são concordantes com outros trabalhos (Riccabona e Rossipal, 1993; Rettenbacher, Hollerweger et al., 1999; Fraquelli, Colli et al., 2004; Dell'aquila, Pietrini et al., 2005; Bartusek, Valek et al., 2007; Castiglione, Rispo et al., 2007). Os achados são coerentes com a fisiopatologia da doença e refletem a má digestão/absorção, que aumenta o conteúdo luminal e estimula o peristaltismo. A avaliação destes parâmetros pode, entretanto, apresentar algumas dificuldades técnicas.

A ultrassonografia abdominal não produz uma imagem panorâmica do abdome, sendo visualizadas diferentes partes de um todo a cada momento. O peristaltismo, portanto, não é visto ao mesmo tempo em todo o abdome, sendo necessário definir parâmetros válidos para caracterizar o seu aumento e tornar os achados mais consistentes. Os autores que avaliaram o peristaltismo utilizaram definições diferentes. Castiglione et al (2007) consideraram peristaltismo aumentado a visualização de mais de três ondas peristálticas por minuto(Castiglione, Rispo et al., 2007). Rettenbacher et al (1999) definiram como alterada a presença de ondas peristálticas persistentes e marcadas em todo o intestino delgado, sendo o seu modelo seguido por Fraquelli et al (2004)(Rettenbacher, Hollerweger et al., 1999; Fraquelli, Colli et al., 2004). Dois estudos utilizaram o parâmetro, mas não definiram sua avaliação na metodologia(Riccabona e Rossipal, 1993; Bartusek, Valek et al., 2007). Dell'Aquila et al (2005) compararam o número de ondas peristálticas/tempo entre pacientes e controles(Dell'aquila, Pietrini et al., 2005). Apesar das diferenças metodológicas, os resultados são semelhantes em mostrar o aumento do peristaltismo em portadores de doença celíaca.

Aumento do conteúdo líquido intestinal e dilatação do intestino delgado são parâmetros avaliados de forma separada pelos diferentes autores e neste estudo, mas são muito relacionadas. Uma dificuldade adicional na avaliação destes parâmetros é a necessidade da realização de jejum previamente ao exame. Embora esta prática seja comum, a ingestão de líquidos não costuma ser restrita e seria necessário que os pacientes tomassem uma quantidade semelhante ou mais ou menos proporcional de água antes de realizar o exame. Em crianças isso pode ser problemático, especialmente pacientes portadores de doença celíaca, por estarem frequentemente desnutridos. A própria prática de jejum antes de ultrassonografias pediátricas tem sido questionada(Rabelo, Florêncio et al., 2009; Rocha, 2009). Os achados refletem a expressão gráfica da má absorção/digestão, o que é coerente com o quadro clínico dos pacientes do estudo, que predominaram na forma clássica.

A avaliação das pregas do intestino delgado, feita por outros autores, não foi incluída neste estudo, pois seria necessária a ingestão de fluido abundante, com consequentes alterações do peristaltismo e distensão intestinal. Neste caso, seriam invalidados os dois principais parâmetros observados no estudo. No entanto, como foi observado aumento da espessura parietal nos portadores de doença celíaca, a avaliação das pregas intestinais deve ser feita em estudos subsequentes, pois também refletem alterações mucosas.

As alterações na circulação esplâncnica verificadas por estudos prévios não foram observadas em nossos pacientes, sendo usualmente atribuídas a alterações do fluxo pelo processo inflamatório induzido pela doença (Arienti, Califano et al., 1996; Ertem, Tuney et al., 1998; Giovagnorio, Picarelli et al., 1998). Destes estudos, o único que incluiu crianças foi o de Ertem et al (1998) (Ertem, Tuney et al., 1998). Uma possível explicação para os nossos resultados é a diferença de faixa etária dos indivíduos em relação aos demais estudos. Além das alterações do fluxo sanguíneo relacionadas à faixa etária, crianças pequenas se mostram agitadas durante o exame, com conseqüentes alterações de frequência cardíaca e pressão arterial. Mesmo em relação ao estudo que incluiu crianças, elas foram descritas como examinadas respirando calmamente, o que não foi o caso no presente estudo e certamente é uma meta difícil de ser alcançada na prática diária da ultrassonografia pediátrica.

A associação entre linfonodomegalias abdominais e doença celíaca tem sido observada por alguns autores (Rettenbacher, Hollerweger et al., 1999; Fraquelli, Colli et al., 2004; Bartusek, Valek et al., 2007; Castiglione, Rispo et al., 2007). Rettenbacher et al (1998) observaram linfonodomegalias em 82% dos seus pacientes com doença celíaca, mas não fazem referência ao número de controles com este achado, além de não mencionar se houve diferença estatisticamente significativa no diâmetro dos linfonodos (Rettenbacher, Hollerweger et al., 1999). Fraquelli et al (2004) observaram valores preditivos positivo e negativo de 55% e 95% para o achado de linfonodomegalias (Fraquelli, Colli et al., 2004). Castiglione et al (2006) observaram mais linfonodos mesentéricos em pacientes portadores de doença celíaca do que em indivíduos controles (Castiglione, Rispo et al., 2007). Mais uma vez chama atenção a baixa frequência de detecção de linfonodos no grupo controle (1/50). Dell'Áquila et al (2005) não avaliaram a presença de linfonodos, mas sim de linfonodomegalias, definidas como diâmetro maior do que 0,3 cm (não especificado se longitudinal ou transversal), com resultados que mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo negativos todos os indivíduos do grupo controle (Dell'aquila, Pietrini et al., 2005).

Dos estudos citados acima, nenhum foi realizado apenas em crianças e/ou adolescentes. Apenas um incluiu estes grupos etários, porém não exclusivamente, notando-se faixas etárias muito variadas (Fraquelli, Colli et al., 2004). Esta inclusão de adultos pode justificar a baixa detecção de linfonodos, considerando-se a elevada prevalência de linfonodos visualizados em pacientes assintomáticos em outros estudos (Healy e Graham, 1993; Rathaus, Shapiro et al., 2005; Simanovsky e Hiller, 2007).

Nossos resultados não apontam para diferenças entre os parâmetros avaliados associados a linfonodos. É possível que o processo inflamatório associado à fisiopatologia da doença fique restrito à mucosa intestinal, o que poderia justificar alguns dos achados acima descritos, como espessamento parietal de alças, não chegando a atingir os linfonodos. Outra explicação é que as alterações de fato ocorram a nível de gânglios, mas sem expressão nos parâmetros atualmente disponíveis na avaliação ultrassonográfica.

Não se pode eliminar a possibilidade da inclusão de portadores assintomáticos de doença celíaca no grupo controle. Esta, entretanto, é uma limitação de difícil eliminação. O diagnóstico de doença celíaca inclui biópsia intestinal, um método invasivo, sendo frequentemente necessários mais de um destes procedimentos e acompanhamento ao longo do tempo. Submeter indivíduos do grupo controle a estes exames seria inviável. Buscar indivíduos com biópsias intestinais prévias normais seria uma solução, mas é provável que qualquer criança que tenha sido avaliada por endoscopia tenha sintomas abominais associados a outras doenças do tubo digestivo, igualmente capazes de alterar os resultados ultrassonográficos. Em todo caso, este estudo é o único a avaliar exclusivamente esta faixa etária, ainda na fase de desenvolvimento do sistema imunológico, tornando inviável qualquer comparação com estudos prévios, que incluíram ou foram realizados exclusivamente em adultos.

4.1.7 Conclusões

Os achados ultrassonográficos de aumento do diâmetro, conteúdo líquido, espessura parietal e peristaltismo das alças do intestino delgado podem ser úteis para sugerir o diagnóstico de doença celíaca em crianças. Estudos com maior tamanho amostral poderão de úteis.

4.2 Metástases linfonodais e comportamento local de tumor de Wilms- acurácia da tomografia computadorizada

4.2.1 Resumo

Introdução - Métodos de diagnóstico por imagem são fundamentais na avaliação de tumores abdominais, confirmando a sua presença, fornecendo informações úteis ao tratamento e avaliando a resposta. O objetivo deste estudo é avaliar a acurácia da tomografia computadorizada no estadiamento local e linfonodal de pacientes com tumor de Wilms.

Materiais e métodos- Um radiologista avaliou 73 tomografias sem conhecimento dos resultados cirúrgicos e hisopatológicos, verificando a presença de linfonodos mesentéricos e/ou retroperitoniais. Foram ainda analisados sinais tomográficos de invasão capsular e de órgão adjacente. Os resultados cirúrgicos e histopatológicos foram utilizados como padrão-ouro.

Resultados- A detecção de linfonodos mesentéricos ou retroperitoneais por tomografia computadorizada mostrou sensibilidade de 85% (ambos) e especificidade de 36% e 31%, respectivamente, na caracterização de metástases ganglionares, com valores preditivos positivos de 12% e 11% e negativos de 96% e 95%. Sinais tomográficos de invasão capsular apresentaram sensibilidade de 82%, especificidade de 57% e valores preditivos positivo de 24% e negativo de 93%. Sinais de invasão de órgão adjacente apresentaram sensibilidade de 70%, especificidade de 65% e valores preditivos positivo de 24% e negativo de 93%.

Conclusão- A TC em pacientes com tumor de Wilms mostrou baixa especificidade e valor preditivo positivo para detecção de disseminação ganglionar. A ausência de gânglios detectáveis, entretanto, torna improvável a sua presença, o mesmo no que diz respeito à avaliação do comportamento local dos tumores. Invasão capsular não foi bem caracterizada.

Palavras-chave- Tumor de Wilms. Diagnóstico por imagem. Pediatria.

4.2.2 Abstract

Purpose: *Imaging diagnostic methods are fundamental for evaluating abdominal tumors, confirming their presence, supplying information that is useful for the treatment and evaluating the response. The objective of this study was to evaluate the accuracy of computed tomography for local and lymph node staging of patients with Wilms' tumor.*

Materials and method: *This study was approved by the institution's research ethics committee, without a requirement for a free and informed consent statement. A radiologist evaluated the presence of mesenteric and/or retroperitoneal lymph nodes in each case, without knowing the surgical and histopathological results. Tomographic signs of capsule and adjacent organ invasion were also analyzed. The surgical and histopathological results were taken to be the gold standard.*

Results: *The sensitivity of mesenteric or retroperitoneal lymph node detection by means of computed tomography was 85% (both) and the specificity was 36% and 31%, respectively, for characterizing ganglionic metastases, with positive predictive value (PPV) of 12% and 11% and negative predictive value (NPV) of 96% and 95%. The tomographic signals for capsule invasion presented sensitivity of 82%, specificity of 57%, PPV of 24% and NPV of 93%. Signs of adjacent organ invasion presented sensitivity of 70%, specificity of 65%, PPV of 24% and NPV of 93%.*

Conclusion: *Computed tomography on patients with Wilms' tumor showed low specificity and low PPV for detecting ganglion dissemination. However, absence of detectable ganglions meant that their presence was unlikely, as also seen regarding evaluations of local behavior of tumors. Capsule invasion was poorly characterized.*

Keyword- *Wilms tumor. Diagnostic imaging. Pediatrics.*

4.2.3 Introdução

Os métodos de diagnóstico por imagem são fundamentais na avaliação de neoplasias abdominais, pois confirmam a sua presença, caracterizam o tumor, determinam seu órgão de origem e permitem analisar seu comportamento em relação às estruturas vizinhas, invasão vascular e metástases, assim como a resposta ao tratamento (Buonomo, Taylor et al., 1998; Hormann, Puig et al., 1999; Da Costa E Silva e Da Silva, 2007; Kaste e Mccarville, 2008).

A acurácia da tomografia computadorizada (TC) em caracterizar adequadamente a extensão local do tumor de Wilms tem sido questionada (Gow, Roberts et al., 2000). Gow et al (2000) verificaram pobre correlação entre estadiamento tomográfico e histopatológico (Gow, Roberts et al., 2000). Neste estudo, a TC forneceu estadiamento correto em 10 de 26 pacientes (38%). Alguns aspectos deste trabalho são de difícil avaliação, pois, em nenhum momento, os autores descreveram os critérios utilizados para indicar, por exemplo, a integridade capsular. O tamanho do tumor foi avaliado em duas dimensões e relacionado ao tamanho do rim contralateral. Não foi avaliada a relação entre sinais de invasão capsular e tamanho do tumor e irressecabilidade.

Atualmente, há duas propostas para o tratamento inicial do tumor de Wilms, ambas com resultados semelhantes (Gow, Roberts et al., 2000; Kaste, Dome et al., 2008), baseadas nos estudos de dois grupos cooperativos, o National Wilms Tumor Study (NWTs) e a International Society of Paediatric Oncology (SIOP). A diferença principal entre as duas abordagens é a indicação cirúrgica inicial para tumores ressecáveis, seguida de tratamento quimioterápico, pelo grupo NWTs, enquanto a proposta SIOP é de quimioterapia prévia à cirurgia em todos os pacientes. A proposta SIOP é baseada na expectativa de haver menor número de complicações cirúrgicas. A proposta NWTs é modificada para terapia adjuvante pré-cirúrgica caso o tumor seja considerado irressecável. Entretanto, a ressecabilidade de um tumor é de difícil avaliação (Gow, Roberts et al., 2000).

A histologia e o estadiamento tumoral são os dois principais fatores prognósticos do tumor de Wilms (Kaste, Dome et al., 2008). O estadiamento local e linfonodal são definidos pelos achados cirúrgicos e pelos resultados dos exames histopatológicos. Entretanto, a simples visualização por imagem de linfonodo abdominal levanta a suspeita de disseminação metastática, embora parâmetros de imagem confiáveis para determinar disseminação ganglionar não sejam conhecidos.

Os objetivos deste trabalho incluem avaliar as características das imagens de tomografias computadorizadas de pacientes com tumor de Wilms, em relação aos achados histopatológicos relacionados a comportamento local da lesão e comprometimento linfonodal e avaliar fatores preditivos por TC de rotura tumoral durante a cirurgia.

4.2.4 Material e métodos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. Devido à natureza do estudo, o termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado, pois trata-se de um estudo retrospectivo do tipo série de casos.

Foi obtida uma lista de todos os pacientes com diagnóstico de tumor de Wilms que realizaram tomografias computadorizadas do abdome pré-operatórias no hospital, disponíveis no sistema “Picture Archiving and Communication System” (PACS).

Todas as tomografias computadorizadas foram avaliadas por um único radiologista pediátrico com sete anos de prática em exames de imagem de crianças e com rotina diária de avaliação de pacientes oncológicos. Os exames foram realizados em um dos tomógrafos do hospital, sendo um modelo Aura (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) modelo e o outro um Somatom Emotion 6 (Siemens Medical Solution, Forchheim, Germany), com dois e seis detectores, respectivamente. As imagens foram analisadas em uma estação de trabalho utilizando o programa CARESTREAM (Carestream Health Inc, Rochester, N.Y.), tendo o radiologista liberdade para utilizar todos os recursos do programa, incluindo reformatações e ajustes de janelas. Os dados relativos aos achados cirúrgicos e histopatológicos eram desconhecidos do avaliador, exceto pelo diagnóstico final de tumor de Wilms.

Os parâmetros de imagem avaliados estão listados na Tabela 1.

Tabela 1 Parâmetros de imagem avaliados nas TCs dos pacientes com tumor de Wilms

Sinal do bico

Lateralidade

Calcificações

Gordura

Necrose

Grau de necrose¹

Diâmetros da massa (três planos). O produto destas três medidas determinou uma variável adicional- Índice da Massa (IM). A relação entre o IM e o índice de massa corporal do paciente foi denominada Índice Tumoral (IT).

Área da massa e área do abdome (no maior plano de corte transversal da massa)

Sinais de invasão capsular² e/ou de invasão de órgão adjacente³

Identificação de linfonodos retroperitoneais e/ou mesentéricos, com seus diâmetros maior e menor⁴

Presença de aglomerados linfonodais mesentéricos e/ou retroperitoneais⁵

Ascite

Trombose de veia renal

Metástase para órgão abdominal

Massa contralateral

- 1- Grau I= 0-25% da massa; Grau II= 25-50%; Grau III= 50-75%; Grau IV= >75%.
- 2- Foi considerado tumor com cápsula íntegra se as margens entre o tumor e o parênquima renal fossem bem definidos na sua porção intra renal e a gordura retroperitoneal tivesse atenuação normal nas suas porções extra-renais. Indefinição entre a massa e o parênquima ou aumento localizado da atenuação da gordura foram considerados indicadores de não integridade capsular.
- 3- Definidos por interface irregular e/ou lobulada entre o tumor e órgão sólido ou espessamento parietal de partes do tubo digestivo. Especificamente foi também avaliada invasão hepática, segundo estes mesmos critérios.
- 4- Medidos sempre no plano axial. A relação entre as duas medidas definiu uma variável adicional, a relação dos diâmetros.

5- Definidos por agrupamentos de três ou mais linfonodos.

Foram anotados em que aparelho foi realizado cada exame, para comparação entre equipamento helicoidal e multidetectores, assim como a disponibilidade de cortes pré-contraste e o tempo decorrido entre o exame tomográfico e o procedimento cirúrgico.

Foram obtidos dos prontuários peso, altura e idade do paciente no momento da TC, assim como informações relativas à realização de quimioterapia antes e após o exame, intervalo de tempo (em dias) entre a tomografia e a cirurgia e estadiamento tumoral.

Foram calculadas as associações entre rotura tumoral cirúrgica e índice tumoral, Invasão capsular, Invasão de órgão adjacente e relações área da massa/área do abdome, área da massa/área de superfície corporal, diâmetro maior da massa/área de superfície corporal, índice da massa/ área de superfície corporal, índice da massa/altura do paciente e índice da massa/peso do paciente.

Foram obtidas as medidas de tendência central (média ou mediana, de acordo com a distribuição dos resultados da variável, após verificação da normalidade), com suas medidas de dispersão, das variáveis numéricas e as distribuições de frequências das variáveis nominais. As diferenças entre grupos foram submetidas aos testes paramétricos ou não paramétricos (após realização do teste de Bartlett). Foram calculadas sensibilidade e especificidade, bem como valores preditivos positivo e negativo, dos achados tomográficos de invasão capsular e invasão de órgão adjacente, tomando como padrão ouro os resultados histopatológicos. Adotou-se nível de significância de 95%. As análises estatísticas foram feitas com pacote estatístico EPI-INFO para Windows (versão 3.5.1).

4.2.5 Resultados

Foram avaliadas 73 tomografias computadorizadas, sendo 64,4% (47/73) em aparelho helicoidal e 35,6% (26/73) em tomógrafo multi-detectores. As idades dos pacientes variaram entre 3 e 133 meses (mediana=51; Q1-Q3= 29-64), sendo 45,2% (33/73) do sexo masculino e 54,8% (40/73) do sexo feminino. Lesão contralateral foi detectada em 11% dos pacientes (8/73), sendo 25% (2/8) do sexo feminino e 75% (6/8) do sexo masculino, não sendo esta diferença estatisticamente significativa ($p=0,20$, valor exato de Fisher). Quimioterapia foi realizada em 79,5% (58/73) dos pacientes antes da tomografia. Destes, 63,8% (37/58) foram submetidos também a quimioterapia entre a TC e a cirurgia. Em 20,5% dos pacientes (15/73), não foi realizada quimioterapia prévia ao exame, sendo que, destes, 66,7% (10/15) receberam este tratamento entre a TC e a cirurgia. Quimioterapia não foi realizada em nenhum momento em 6,8% (5/73) dos pacientes.

A distribuição do estadiamento tumoral é apresentada no gráfico 1.

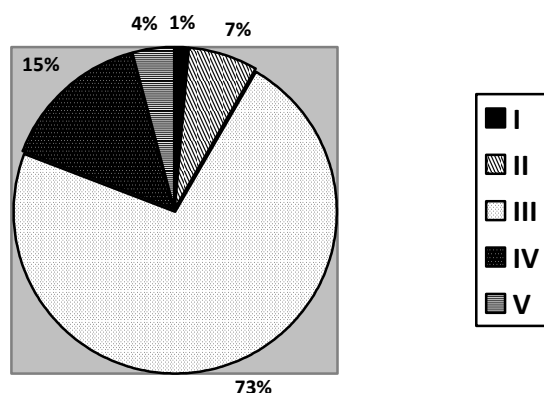


Gráfico 1- Distribuição do estadiamento tumoral em 73 pacientes com tumor de Wilms

O tempo em dias entre a TC e a cirurgia variou de 1 a 51 (mediana= 8, Q1-Q3= 4-15).

O diâmetro maior da massa apresentou mediana de 9,6cm (Q1-Q3= 6,9-13). Tumores foram mais comuns à esquerda [41/73 (56%)] do que à direita [32/73 (43,8%)], sendo a diferença estatisticamente significativa($p<0,05$).

As características locais dos tumores avaliados são apresentadas na tabela 2.

Tabela 2 Características locais de 73 tumores de Wilms por TC	
Achado tomográfico	n* (%)
Calcificações	28 (38,4)
Gordura	3 (4,1)
Necrose	70 (95,9)
Sinal do bico	68 (93,2)
Trombose venosa	7 (9,6)
Metástases para órgãos abdominais	5 (6,8)
Linfonodos retroperitoneais	51 (69,9)
Aglomerados retroperitoneais	37/51 (72,5)
Linfonodos mesentéricos	48 (65,8)
Aglomerados mesentéricos	48/48 (100)

Comprometimento linfonodal ao exame histopatológico foi observado em 9,6% dos pacientes (7/73). A sensibilidade, especificidade e valores preditivos da simples detecção por TC de linfonodos retroperitoneais ou mesentéricos são apresentados na tabela 3.

Tabela 3 Acurácia da detecção de linfonodos retroperitoneiais e mesentéricos por TC, tendo o resultado histopatológico como padrão-ouro

	Sensibilidade	Especificidade	VPP†	VPN‡
Retroperitoneiais	85%	31%	11%	95%
Aglomerados	71%	48%	13%	93%
Mesentéricos	85%	36%	12%	96%
Aglomerados	75%	34%	12%	91%
†VPP= Valor preditivo positivo				
‡VPN- Valor preditivo negativo				

Os valores de diâmetros maior e menor de linfonodos retroperitoneiais ou mesentéricos, bem como a relação entre estes diâmetros não mostraram diferença estatisticamente significativa entre pacientes com ou sem comprometimento linfonodal confirmado ($p=0,45$; $p=0,17$ e $p=0,32$, respectivamente; teste de Mann-Whitney para os dois primeiros valores).

A sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo dos achados tomográficos de invasão capsular, tendo como padrão ouro os achados cirúrgicos e histopatológicos são apresentados na tabela 4.

Tabela 4

Acurácia dos achados tomográficos de invasão de órgão adjacente ou capsular, tendo como padrão-ouro ao achados cirúrgicos e histopatológicos.

	Sensibilidade	Especificidade	VPP†	VPN‡
Invasão de órgão adjacente	70%	65%	24%	93%
Invasão capsular	82%	57%	70%	73%
Invasão hepática§	50%	96%	5%	96%

†VPP= Valor preditivo positivo

‡VPN- Valor preditivo negativo

§ Só para tumores do rim direito

Houve rotura tumoral no ato operatório em 17,8% (13/73), não tendo sido verificada associação entre rotura tumoral e nenhuma das características tomográficas apresentadas no quadro 1.

4.2.6 Discussão

O diagnóstico por imagem das neoplasias abdominais na infância sofreu grandes mudanças nas últimas décadas. Inicialmente utilizado para confirmar a presença de um tumor sólido e sugerir um diagnóstico específico, estes exames assumiram posteriormente também um papel relacionado ao planeamento terapêutico e pré-operatório, bem como avaliação de resposta a quimioterapia(Ng, Hall-Craggs et al., 1991; Riccabona, 2003; Olsen, Jeanes et al., 2004; Brisse, Smets et al., 2008; Kaste e Mccarville, 2008). Alguns achados de imagem, como detecção de metástases e invasão vascular, têm contribuído na decisão do plano de tratamento. Estadiamento local e comprometimento linfonodal, entretanto, são definidos por achados cirúrgicos e histopatológicos(Gow, Roberts et al., 2000).

Nesta série de casos, não houve diferença estatisticamente significativa quanto à distribuição do sexo, sendo o lado esquerdo mais frequentemente acometido ($p < 0,05$). A idade dos pacientes no momento da TC foi um pouco mais alta do que o relatado na literatura no momento do diagnóstico(Maudgil e Mchugh, 2002; Riccabona, 2003). Como a maioria dos pacientes realizou a tomografia após um curso de quimioterapia, é provável que

esta diferença não seja real, já que o momento da TC foi semanas após o diagnóstico, o mesmo se aplicando à mediana do maior diâmetro tumoral, que se mostrou menor do que o previamente relatado(Maudgil e Mchugh, 2002; Miniati, Gay et al., 2008).

Como muitos pacientes foram submetidos a quimioterapia antes da realização da TC, as características descritas não podem ser consideradas típicas de tumores ao diagnóstico. Alterações relacionadas à quimioterapia incluem redução do tamanho do tumor, aumento da área de necrose, calcificações e gordura, e desaparecimento de lesões contralaterais e trombos venosos(Ng, Hall-Craggs et al., 1991; Jeanes, Beese et al., 2002; Olsen, Jeanes et al., 2004; Refaie, Sarhan et al., 2008).

A lógica relacionada ao uso de um método complementar de diagnóstico parte do princípio de que o novo exame tem o potencial de acrescentar alguma informação relevante ao que já foi deduzido pelos exames que o precederam e pela avaliação clínica. Por exemplo, se uma criança na idade usual do diagnóstico de tumor de Wilms tem uma massa abdominal palpável e uma ultrassonografia mostrando um tumor sólido de origem renal, este diagnóstico se impõe e dificilmente a tomografia irá apresentar alguma característica específica que modifique, na maioria dos casos, esta possibilidade, a não ser nos casos de massas grandes, quando o órgão de origem não é aparente ultrassonograficamente. Assim, a TC é solicitada na expectativa de fornecer informações adicionais para o planejamento terapêutico. O estadiamento tumoral do tumor de Wilms é baseado em achados cirúrgicos/histopatológicos e de imagem. De acordo com o gráfico 1, a maioria dos pacientes do estudo se encontrava em estadiamento tumoral III. Como o comprometimento linfonodal só foi confirmado em 9,6% dos pacientes, este estadiamento foi baseado na presença de outros critérios, como achados cirúrgicos/histopatológicos locais ou realização de quimioterapia pré-operatória. Assim, se fosse possível definir por exames de imagem as características locais do tumor, a contribuição na caracterização de estadiamento tumoral pré-operatório seria de maior auxílio no planejamento terapêutico.

Nossos achados indicam que a avaliação dos linfonodos por TC não é capaz de caracterizar metástases, devido à baixa especificidade e valor positivo preditivo da detecção de gânglios. Achados semelhantes foram observados por outros autores(Ng, Hall-Craggs et al., 1991; Gow, Roberts et al., 2000). A avaliação de linfonodos abdominais por exames de imagem é comum em várias doenças. Alguns parâmetros, como tamanho, formato, atenuação, presença de calcificações ou necrose são utilizados(Mcmahon, Rofsky et al.,

2010), sendo o tamanho o mais comumente empregado. Este parâmetro, entretanto, tem sua limitação relacionada à grande variação de tamanho de linfonodos normais, sobrepondo-se com frequência aos de linfonodos doentes. Por outro lado, linfonodos comprometidos por doenças podem apresentar tamanhos normais. Vários autores estudaram as dimensões normais de linfonodos abdominais de adultos visualizados em exames de imagem e em contextos clínicos variados, especialmente neoplasias. Estudos envolvendo crianças, entretanto, são menos numerosos (Ng, Hall-Craggs et al., 1991; Gow, Roberts et al., 2000). Um critério comumente utilizado para definir linfonodomegalia abdominal em crianças é um menor diâmetro igual ou acima de 4mm (medido ultrassonograficamente) ou 5 mm (medido por TC) (Vignault, Filiatrault et al., 1990; Watanabe, Ishii et al., 1997; Karmazyn, Werner et al., 2005; Simanovsky e Hiller, 2007). Entretanto, tem sido mostrado o achado bastante freqüente de linfonodomegalias em exames de imagem de pacientes assintomáticos, utilizando-se estes valores de referência (Vignault, Filiatrault et al., 1990; Vassallo, Wernecke et al., 1992; Rao, Rhea et al., 1997; Ying, Ahuja et al., 2002), havendo poucos relacionando o tamanho dos linfonodos com comprometimento metastático em crianças.

A despeito desta dificuldade da caracterização de linfonodos abdominais normais em crianças, é comum a referência na literatura de que linfonodos não são comumente visualizados em tomografias computadorizadas de crianças pequenas, na faixa etária usual de diagnóstico do tumor de Wilms (Siegel e Chung, 2008). Linfonodos aumentados em pacientes neoplásicos nem sempre refletem metástases ganglionares, já que podem estar relacionados a hiperplasia reativa, não sendo possível a diferenciação por imagem (Brisse, Smets et al., 2008; Siegel e Chung, 2008). Mesmo linfonodos palpáveis durante a cirurgia de ressecção de tumores de Wilms com frequência não estão comprometidos (Biemann Othersen Jr, Delorimer et al., 1990). Até mesmo no exame anatomopatológico, linfonodos não comprometidos podem simular metástases de tumor de Wilms, pois podem ser acometidos por alterações sinusoidais (Weeks, Beckwith et al., 1990). Do mesmo modo, a ausência de linfonodos aumentados não exclui a presença de comprometimento nodal (Gow, Roberts et al., 2000). Os valores preditivos negativos, entretanto, foram altos, tanto para detecção de gânglios, quanto para a presença de aglomerados linfonodais, o que indica que a não visualização de linfonodos por TC torna improvável a disseminação ganglionar.

Gow et al (2000) avaliaram 26 tomografias de pacientes com tumor de Wilms e encontraram pobre associação entre estadiamento local tomográfico e cirúrgico/histopatológico, destacando a dificuldade de definir invasão capsular e comprometimento linfonodal(Gow, Roberts et al., 2000). Os parâmetros utilizados no trabalho acima para definir invasão capsular por imagem não estão claramente definidos no texto e podem não corresponder aos nossos, o que pode explicar diferenças nos resultados. Baixa sensibilidade e especificidade na definição de invasão hepática também é relatada em pacientes examinados após quimioterapia(Ng, Hall-Craggs et al., 1991). Os valores preditivos negativos elevados, entretanto, tornam a TC um método eficaz na exclusão de invasão de órgão adjacente e do fígado, mas não de invasão capsular.

Este trabalho possui limitações. A baixa prevalência de linfonodos com comprometimento confirmado contribuiu para redução do valor preditivo positivo da TC. Embora a definição de comprometimento metastático de linfonodos abdominais no tumor de Wilms seja feita por achados histopatológicos, o conhecimento do comportamento destes gânglios por imagem é relevante, especialmente na interpretação de exames de controle pós-tratamento. A detecção de gânglios aumentados por qualquer método de imagem em uma criança com passado, mesmo remoto, de neoplasia costuma gerar preocupação, ansiedade dos pais e gastos com novos exames. O conhecimento de que linfonodos visíveis, aumentados ou não, mesmo aglomerados, podem ser normais em pacientes neoplásicos, pode ser um indicativo de que a simples visualização destes gânglios em exames de controle pós-tratamento não seria causa de preocupação considerável em pacientes assintomáticos. Entretanto, considerando-se que linfonodos podem se mostrar aumentados em pacientes neoplásicos por processo reacional ao tumor(Weeks, Beckwith et al., 1990), não necessariamente metastático, estudos em pacientes em acompanhamento pós tratamento de neoplasias são necessários. Neste caso, o componente reacional estaria, a princípio, ausente.

Uma limitação diz respeito à avaliação dos relatórios cirúrgicos. Como os pacientes foram operados por cirurgias diferentes, não houve um padrão nas descrições dos achados. Termos como “firmemente aderido” ou “aderido” não foram considerados sinônimos de “invadido”, embora seja possível que, pelo menos em alguns casos, tivessem este significado. Um aspecto difícil de estimar no que diz respeito à utilidade da TC na avaliação de uma tumoração abdominal é a visualização pré-operatória do tumor pelo cirurgião. Muitos cirurgões se sentem mais seguros antes de um procedimento de ressecção após observar na TC ou ressonância magnética as relações do tumor com estruturas locais, como vasos,

diafragma ou outras, que podem tornar a cirurgia mais difícil, independente dos critérios usados para definir estadiamento. Estas características não são mensuráveis, o que dificulta a determinação da utilidade da TC por estudos quantitativos.

O tempo entre as TC e as cirurgias é outra limitação. Apesar do intervalo máximo de 51 dias, a maioria foi realizada entre 4 e 15 dias (Q1-Q3). No entanto, é possível que o tamanho do tumor e o grau de invasão local se modifiquem, especialmente no caso da administração de quimioterapia. Esta é uma limitação de difícil resolução, especialmente devido à preocupação atual relacionada à limitação do número de exames de imagem em crianças, no sentido de reduzir a exposição à radiação. Portanto, nossos resultados são baseados em uma situação próxima à da prática clínica, na qual existe um número variável de dias entre a última TC e a cirurgia.

4.2.7 Conclusão

A avaliação de linfonodos abdominais por TC em pacientes com tumor de Wilms mostrou baixa especificidade e valor preditivo positivo para detecção de disseminação ganglionar. A ausência de gânglios detectáveis, entretanto, torna improvável a sua presença, tendo como base os achados histopatológicos, devido ao valor preditivo negativo elevado relacionado à não visualização tomográfica. O mesmo se aplica à avaliação do comportamento local dos tumores, havendo bom valor preditivo negativo para os achados de invasão de órgão adjacente. Invasão capsular não foi bem caracterizada pelo método. Estudos avaliando o comportamento dos linfonodos abdominais por imagem no acompanhamento pós-operatório são necessários para definir a aplicação da TC neste contexto clínico.

5- CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o discutido, e refletindo a opinião formada, os métodos complementares de diagnóstico são auxiliares da prática médica, coadjuvantes importantes, que, embora embasados em ciências distintas (física, química, engenharia) da sua área de conhecimento (biológicas/saúde), devem respeitar os princípios nos quais se baseiam as técnicas de pesquisa da área médica.

É esta conversão que transforma uma imagem que representa o interior do corpo humano na bancada do físico que desenvolve o método para uma informação que faz sentido à luz do conhecimento para o médico no seu consultório o maior desafio encontrado pelos que utilizam estas ferramentas. Isso se dá pelo acréscimo de uma variável complexa, que é o corpo humano, incluindo sua fisiologia e suas doenças. Enquanto o pesquisador que desenvolve o método procura melhores imagens, maior velocidade, melhor custo etc, o objetivo final é sempre auxiliar a prática clínica.

Do ponto de vista didático, ficou claro que este conhecimento, levando-se em conta que as imagens obtidas são representações gráficas do interior dos corpos examinados, deve ser baseado na ciência que estuda exatamente as modificações morfológicas e funcionais das doenças, a anatomofisiopatologia. É desta correlação que devem surgir os parâmetros a serem avaliados.

As definições de normalidade/ doença serão baseadas, então, na aplicação do método científico próprio da área de saúde, testando o desempenho destes exames e seus resultados em cenários clínicos específicos. Parâmetros metodológicos bem definidos e de fácil reprodução são necessários, embora frequentemente difíceis de serem obtidos, o que se dá pela subjetividade de muitos aspectos da imagem.

Os estudos empíricos da tese procuraram explorar melhor estes conceitos, testando-os em cenário clínicos.

Os portadores de doença celíaca apresentaram maior espessura, diâmetro e conteúdo líquido intestinal, além de aumento do peristaltismo, em relação aos indivíduos assintomáticos, o que indica que as diferenças observadas estão relacionadas aos aspectos ultrassonográficos que podem ser explicados pela má absorção/digestão e alterações da

mucosa intestinal. No entanto, o número reduzido de indivíduos do estudo pode ter prejudicado a avaliação de outros parâmetros, como os relacionados ao processo inflamatório. É possível que, com a inclusão de novos portadores, diferenças sejam identificadas, por exemplo, em relação ao diâmetro dos linfonodos abdominais. Alguns dos aspectos avaliados mostraram-se de difícil padronização ao método, como peristaltismo, especialmente pela ausência de critérios previamente definidos na literatura.

No segundo estudo empírico da tese, os achados indicam que a avaliação dos linfonodos por TC não é capaz de caracterizar metástases, devido à baixa especificidade e valor positivo preditivo da detecção de gânglios e à grande variação de tamanho de linfonodos normais, sobrepondo-se com frequência aos de linfonodos doentes. Por outro lado, linfonodos comprometidos por doenças podem apresentar tamanhos normais. O estadiamento local do tumor de Wilms por tomografia computadorizada apresentou melhor acurácia na exclusão de comprometimento linfonodal e invasão de órgãos adjacentes.

6- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Arienti, V., C. Califano, et al. Doppler ultrasonographic evaluation of splanchnic blood flow in coeliac disease. Gut, v.39, n.3, Sep, p.369-73. 1996.

Arotcarena, R., P. Hammel, et al. [Regression of mesenteric lymph node cavitation syndrome complicating celiac disease after a gluten free diet]. Gastroenterol Clin Biol, v.24, n.5, May, p.579-81. 2000.

Bartusek, D., V. Valek, et al. Small bowel ultrasound in patients with celiac disease. Retrospective study. Eur J Radiol, v.63, n.2, Aug, p.302-6. 2007.

Belt, T. G., M. D. Cohen, et al. MRI of Wilms' tumor: promise as the primary imaging method. AJR Am J Roentgenol, v.146, n.5, p.955-961. 1986.

Benzing, W. Wilms' Tumor of Infancy and Childhood. Radiology, v.58, n.5, p.674-687. 1952.

Biemann Othersen Jr, H., A. Delorimer, et al. Surgical evaluation of lymph node metastases in Wilms' tumor. Journal of Pediatric Surgery, v.25, n.3, p.330-331. 1990.

Black, W. C. e E. F. Ragsdale. Wilms' tumor. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, v.103, n.1, p.53-60. 1968.

Blodgett, T. M., C. C. Meltzer, et al. PET/CT: form and function. Radiology, v.242, n.2, Feb, p.360-85. 2007.

Bossuyt, P. M., J. B. Reitsma, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. AJR Am J Roentgenol, v.181, n.1, Jul, p.51-5. 2003.

_____. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. Clin Chem, v.49, n.1, Jan, p.7-18. 2003.

Bova, J. G., A. C. Friedman, et al. Adaptation of the ileum in nontropical sprue: reversal of the jejunoileal fold pattern. AJR Am J Roentgenol, v.144, n.2, Feb, p.299-302. 1985.

Brisse, H. J., A. M. Smets, et al. Imaging in unilateral Wilms tumour. Pediatr Radiol, v.38, n.1, Jan, p.18-29. 2008.

Brousse, N. e J. W. Meijer. Malignant complications of coeliac disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol, v.19, n.3, Jun, p.401-12. 2005.

Brown, S., K. E. Applegate, et al. Fluoroscopic and CT enteroclysis in children: initial experience, technical feasibility, and utility. Pediatr Radiol, v.38, n.5, May, p.497-510. 2008.

Buckley, O., J. O. Brien, et al. The imaging of coeliac disease and its complications. Eur J Radiol, v.65, n.3, Mar, p.483-90. 2008.

Buonomo, C., G. A. Taylor, et al. Gastrointestinal Tract. In: D. R. Kirks (Ed.). Practical Pediatric Imaging. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 1998. Gastrointestinal Tract, p.821-1007

Camargo Jr, K. R. A construção das doenças na medicina ocidental contemporânea. Revista da SBHC, v.9, p.31-40. 1993.

Canguilhem, G. O Normal e o Patológico. Rio de Janeiro: Forense Universitária. 2006. 294 p.

Castiglione, F., A. Rispo, et al. Bowel sonography in adult celiac disease: diagnostic accuracy and ultrasonographic features. Abdom Imaging, v.32, n.1, Jan-Feb, p.73-7. 2007.

Coelho, M. T. A. D. e N. A. Almeida Filho. Normal-Patológico, Saúde-Doença: Revisitando Canguilhem. PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva, v.9, n.1, p.13-36. 1999.

Cohen, M. D. e D. J. Lintott. Transient small bowel intussusception in adult coeliac disease. Clin Radiol, v.29, n.5, Sep, p.529-34. 1978.

Da Costa E Silva, E. J. e G. A. Da Silva. Eliminating unenhanced CT when evaluating abdominal neoplasms in children. AJR Am J Roentgenol, v.189, n.5, Nov, p.1211-4. 2007.

Dell'aquila, P., L. Pietrini, et al. Small intestinal contrast ultrasonography-based scoring system: a promising approach for the diagnosis and follow-up of celiac disease. J Clin Gastroenterol, v.39, n.7, Aug, p.591-5. 2005.

Dyer, R. B., M. Y. Chen, et al. Intravenous urography: technique and interpretation. Radiographics, v.21, n.4, Jul-Aug, p.799-821; discussion 822-4. 2001.

Ertem, D., D. Tuney, et al. Superior mesenteric artery blood flow in children with celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, v.26, n.2, Feb, p.140-5. 1998.

Fishman, E. K., D. S. Hartman, et al. The CT appearance of Wilms tumor. J Comput Assist Tomogr, v.7, n.4, Aug, p.659-65. 1983.

Francisco, F. C., W. Maymone, et al. Radiologia: 100 anos de história. Rev Imagem, v.27, n.4, p.281-286. 2005.

Fraquelli, M., A. Colli, et al. Accuracy of ultrasonography in predicting celiac disease. Arch Intern Med, v.164, n.2, Jan 26, p.169-74. 2004.

Freilich, E. R. e W. D. Gaillard. Utility of functional MRI in pediatric neurology. Curr Neurol Neurosci Rep, v.10, n.1, Jan, p.40-6. 2010.

Garampazzi, A., A. Rapa, et al. Clinical pattern of celiac disease is still changing. J Pediatr Gastroenterol Nutr, v.45, n.5, Nov, p.611-4. 2007.

Giovagnorio, F., A. Picarelli, et al. Evaluation with Doppler sonography of mesenteric blood flow in celiac disease. AJR Am J Roentgenol, v.171, n.3, Sep, p.629-32. 1998.

Goodman, L. R. The Beatles, the Nobel Prize, and CT scanning of the chest. Radiol Clin North Am, v.48, n.1, Jan, p.1-7. 2010.

Gow, K. W., I. F. Roberts, et al. Local staging of Wilms' tumor--computerized tomography correlation with histological findings. J Pediatr Surg, v.35, n.5, May, p.677-9. 2000.

Gyls-Morin, V., F. A. Hoffer, et al. Wilms tumor and nephroblastomatosis: imaging characteristics at gadolinium-enhanced MR imaging. Radiology, v.188, n.2, Aug, p.517-21. 1993.

Hall, F. M. Sonography of the breast: controversies and opinions. AJR Am J Roentgenol, v.169, n.6, Dec, p.1635-6. 1997.

Harvey, R. M. Wilms' Tumor: Evaluation of Treatment Methods. Radiology, v.54, n.5, p.689-699. 1950.

Healy, M. V. e P. M. Graham. Assessment of abdominal lymph nodes in a normal paediatric population: an ultrasound study. Australas Radiol, v.37, n.2, May, p.171-2. 1993.

Herlinger, H. e D. D. Maglinte. Jejunal fold separation in adult celiac disease: relevance of enteroclysis. Radiology, v.158, n.3, Mar, p.605-11. 1986.

Hormann, M., S. Puig, et al. [Radiologic staging of thoracic and abdominal tumors in childhood]. Radiologe, v.39, n.7, Jul, p.538-45. 1999.

Hünig, R. e J. Kinser. Ultrasonic diagnosis of Wilms' tumors. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, v.117, n.1, p.119-127. 1973.

Huppert, B. J. e M. A. Farrell. Case 60: Cavitating mesenteric lymph node syndrome. Radiology, v.228, n.1, Jul, p.180-4. 2003.

Huppert, B. J., M. A. Farrell, et al. Diagnosis of cavitating mesenteric lymph node syndrome in celiac disease using MRI. AJR Am J Roentgenol, v.183, n.5, Nov, p.1375-7. 2004.

Jaffe, M. H., S. J. White, et al. Wilms Tumor: Ultrasonic Features, Pathologic Correlation, and Diagnostic Pitfalls. Radiology, v.140, p.147-152. 1981.

Jeanes, A. C., R. C. Beese, et al. Fatty degeneration in a Wilms' tumour after chemotherapy. Eur Radiol, v.12 Suppl 3, Dec, p.S149-51. 2002.

Jones, B., T. M. Bayless, et al. Lymphadenopathy in celiac disease: computed tomographic observations. AJR Am J Roentgenol, v.142, n.6, Jun, p.1127-32. 1984.

Karmazyn, B., E. A. Werner, et al. Mesenteric lymph nodes in children: what is normal? Pediatr Radiol, v.35, n.8, Aug, p.774-7. 2005.

Kassab, M. Y., A. Majid, et al. Transcranial Doppler: an introduction for primary care physicians. J Am Board Fam Med, v.20, n.1, Jan-Feb, p.65-71. 2007.

Kaste, S. C., J. S. Dome, et al. Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects. Pediatr Radiol, v.38, n.1, Jan, p.2-17. 2008.

Kaste, S. C. e M. B. Mccarville. Imaging pediatric abdominal tumors. Semin Roentgenol, v.43, n.1, Jan, p.50-9. 2008.

Keer, D., P. Jeon, et al. Calcified cavitating mesenteric lymph node syndrome: case presentation and literature review. Can J Gastroenterol, v.24, n.6, Jun, p.355-8. 2010.

Kotze, L. M. S. Doença celíaca. J bras gastroenterol, v.6, n.1, p.23-34. 2006.

Laird, J., M. Leach, et al. The value of small bowel magnetic resonance imaging in the management of enteropathy associated T-cell lymphoma. Br J Haematol, v.142, n.1, Jul, p.136-7. 2008.

Lalli, A. F., L. Ahström, et al. Nephroblastoma (Wilms's tumor): urographic diagnosis and prognosis. Radiology, v.87, n.3, p.495-500. 1966.

Leach, J. L. e S. K. Holland. Functional MRI in children: clinical and research applications. Pediatr Radiol, v.40, n.1, Jan, p.31-49. 2010.

Lebenthal, E., E. Shteyer, et al. The Changing Clinical Presentation of Celiac Disease. In: A. Fasano, R. Troncone, et al (Ed.). Frontiers in Celiac Disease. Pediatric and Adolescent Medicine. Basel: Karger, v.12, 2008. The Changing Clinical Presentation of Celiac Disease, p.88-22

Lima, R. S., J. C. Afonso, et al. *Raios-x: fascinação, medo e ciência*. Quim Nova, v.32, n.1, p.263-270. 2009.

Lowe, R. E. e M. D. Cohen. *Computed tomographic evaluation of Wilms tumor and neuroblastoma*. RadioGraphics, v.4, n.6, p.915-928. 1984.

Lu, Y., H. Jin, et al. *On the non-inferiority of a diagnostic test based on paired observations*. Stat Med, v.22, n.19, Oct 15, p.3029-44. 2003.

Macmahon, H., J. H. Austin, et al. *Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society*. Radiology, v.237, n.2, Nov, p.395-400. 2005.

Maconi, G., E. Radice, et al. *Transient small-bowel intussusceptions in adults: significance of ultrasonographic detection*. Clin Radiol, v.62, n.8, Aug, p.792-7. 2007.

Magalotti, D., U. Volta, et al. *Splanchnic haemodynamics in patients with coeliac disease: effects of a gluten-free diet*. Dig Liver Dis, v.35, n.4, Apr, p.262-8. 2003.

Malcolm, A. *Medical imaging techniques: implications for nursing care*. Nurs Stand, v.20, n.41, Jun 21-27, p.46-51. 2006.

Maldague, B. e J. Malghem. *[Radiology of patellar instability: contribution of the lateral radiography and the 30-degree axial view with external rotation]*. Acta Orthop Belg, v.55, n.3, p.311-29. 1989.

Masselli, G., A. Picarelli, et al. *Celiac disease: MR enterography and contrast enhanced MRI*. Abdom Imaging, v.35, n.4, Aug, p.399-406. 2009.

Maudgil, D. D. e K. Mchugh. *The role of computed tomography in modern paediatric uroradiology*. Eur J Radiol, v.43, n.2, Aug, p.129-38. 2002.

Maulik, D. Doppler Sonography: a Brief History. In: D. Maulik (Ed.). Doppler Sonography in Obstetrics and Gynecology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2005. *Doppler Sonography: a Brief History*, p.1-7

McMahon, C. J., N. M. Rofsky, et al. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. Radiology, v.254, n.1, Jan, p.31-46. 2010.

Mendez-Uriburu, L., J. Ahualli, et al. [Cavitating mesenteric lymph node syndrome]. Radiologia, v.48, n.4, Jul-Aug, p.241-4. 2006.

Miniati, D., A. N. Gay, et al. Imaging accuracy and incidence of Wilms' and non-Wilms' renal tumors in children. J Pediatr Surg, v.43, n.7, Jul, p.1301-7. 2008.

Moore, K. L., A. F. Dalley, et al. Clinically Oriented Anatomy: Lippincott Williams & Wilkins. 2009. 1168 p.

Ng, Y. Y., M. A. Hall-Craggs, et al. Wilms' tumour: Pre- and post-chemotherapy CT appearances. Clinical Radiology, v.43, n.4, p.255-259. 1991.

Oliveira, M. A. D. C. e E. Y. Egry. A historicidade das teorias interpretativas do processo saúde-doença: scielo. 34: 9-15 p. 2000.

Olsen, O. E., A. C. Jeanes, et al. Changes in computed tomography features following preoperative chemotherapy for nephroblastoma: relation to histopathological classification. Eur Radiol, v.14, n.6, Jun, p.990-4. 2004.

Paolantonio, P., E. Tomei, et al. Adult celiac disease: MRI findings. Abdom Imaging, v.32, n.4, Jul-Aug, p.433-40. 2007.

Puylaert, J. B. Mesenteric adenitis and acute terminal ileitis: US evaluation using graded compression. Radiology, v.161, n.3, Dec, p.691-5. 1986.

Rabelo, L. A. A. A., I. R. Florêncio, et al. Do children need fasting before abdominal ultrasonography? Radiol Bras, v.42, p.349-352. 2009.

Rao, P. M., J. T. Rhea, et al. CT diagnosis of mesenteric adenitis. Radiology, v.202, n.1, Jan, p.145-9. 1997.

Rathaus, V., M. Shapiro, et al. Enlarged mesenteric lymph nodes in asymptomatic children: the value of the finding in various imaging modalities. Br J Radiol, v.78, n.925, Jan, p.30-3. 2005.

Refaie, H. D., M. Sarhan, et al. Role of CT in assessment of unresectable Wilms' tumor response after preoperative chemotherapy in pediatrics. ScientificWorldJournal, v.8, p.661-9. 2008.

Rettenbacher, T., A. Hollerweger, et al. Adult celiac disease: US signs. Radiology, v.211, n.2, May, p.389-94. 1999.

Riccabona, M. Imaging of renal tumours in infancy and childhood. Eur Radiol, v.13 Suppl 4, Dec, p.L116-29. 2003.

Riccabona, M. e E. Rossipal. Sonographic findings in celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr, v.17, n.2, Aug, p.198-200. 1993.

Rocha, S. M. S. Fasting brought into question as a factor influencing the quality of abdominal ultrasonography in children. Radiol Bras, v.42, p.VII-VIII. 2009.

Rubesin, S. E., H. Herlinger, et al. Adult celiac disease and its complications. Radiographics, v.9, n.6, Nov, p.1045-66. 1989.

Sackett, D. L. e R. B. Haynes. *The architecture of diagnostic research*. Bmj, v.324, n.7336, Mar 2, p.539-41. 2002.

Schuppan, D., C. P. Kelly, et al. *Monitoring non-responsive patients with celiac disease*. Gastrointest Endosc Clin N Am, v.16, n.3, Jul, p.593-603. 2006.

Siegel, M. J. e E. M. Chung. *Wilms' tumor and other pediatric renal masses*. Magn Reson Imaging Clin N Am, v.16, n.3, Aug, p.479-97, vi. 2008.

Simanovsky, N. e N. Hiller. *Importance of sonographic detection of enlarged abdominal lymph nodes in children*. J Ultrasound Med, v.26, n.5, May, p.581-4. 2007.

Sivit, C. J., K. D. Newman, et al. *Visualization of enlarged mesenteric lymph nodes at US examination. Clinical significance*. Pediatr Radiol, v.23, n.6, p.471-5. 1993.

Smidt, N., A. W. Rutjes, et al. *Quality of reporting of diagnostic accuracy studies*. Radiology, v.235, n.2, May, p.347-53. 2005.

Soyer, P., M. Boudiaf, et al. *CT enteroclysis features of uncomplicated celiac disease: retrospective analysis of 44 patients*. Radiology, v.253, n.2, Nov, p.416-24. 2009.

_____. *Celiac disease in adults: evaluation with MDCT enteroclysis*. AJR Am J Roentgenol, v.191, n.5, Nov, p.1483-92. 2008.

Standring, S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice. Spain: Churchill Livingstone. 2008. 1576 p.

Stedman, T. L. Dicionário Médico. Rio de Janeiro: Guanabara: 2190 p. 2003.

Vassallo, P., K. Wernecke, et al. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. Radiology, v.183, n.1, Apr, p.215-20. 1992.

Vayner, N., A. Coret, et al. Mesenteric lymphadenopathy in children examined by US for chronic and/or recurrent abdominal pain. Pediatr Radiol, v.33, n.12, Dec, p.864-7. 2003.

Vignault, F., D. Filiatrault, et al. Acute appendicitis in children: evaluation with US. Radiology, v.176, n.2, Aug, p.501-4. 1990.

Watanabe, M., E. Ishii, et al. Evaluation of abdominal lymphadenopathy in children by ultrasonography. Pediatr Radiol, v.27, n.11, Nov, p.860-4. 1997.

Weeks, D. A., J. B. Beckwith, et al. Benign nodal lesions mimicking metastases from pediatric renal neoplasms: A report of the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. Human Pathology, v.21, n.12, p.1239-1244. 1990.

Westra, P., S. A. Kieffer, et al. Wilms' tumor: a summary of 25 years of experience before actinomycin-D. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, v.100, n.1, p.214-221. 1967.

Williams, L. E. Anniversary paper: nuclear medicine: fifty years and still counting. Med Phys, v.35, n.7, Jul, p.3020-9. 2008.

Williams, M. A., K. P. Schropp, et al. Fat containing renal mass in childhood: a case report of teratoid Wilms tumor. J Urol, v.151, n.6, Jun, p.1662-3. 1994.

Ying, M., A. Ahuja, et al. Sonographic appearances of cervical lymph nodes: variations by age and sex. J Clin Ultrasound, v.30, n.1, Jan, p.1-11. 2002.

_____. Accuracy of sonographic vascular features in differentiating different causes of cervical lymphadenopathy. Ultrasound Med Biol, v.30, n.4, Apr, p.441-7. 2004.