



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

RAQUEL CRISTINA SALDANHA QUESADO

**ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA DA QUANTIFICAÇÃO DA FRAÇÃO DE
GORDURA DA MEDULA ÓSSEA EM PACIENTES COM DOENÇA
FALCIFORME POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

SALVADOR

2021

Raquel Cristina Saldanha Quesado

**ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA DA QUANTIFICAÇÃO DA FRAÇÃO DE
GORDURA DA MEDULA ÓSSEA EM PACIENTES COM DOENÇA
FALCIFORME POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao curso de graduação em Medicina da Escola
Bahiana de Medicina e Saúde Pública para
aprovação parcial no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Carolina Freitas Lins

Salvador

2021

Dedico este trabalho aos meus pais, Antonio Inácio Quesado e Maria Zulema Iugueiro Saldanha, que embarcam comigo em todas as “empreitadas”, incentivando e vibrando com cada conquista. Adaptando Mário Quintana: “Mãe (Pai), são três letras apenas, a desse nome bendito: três letrinhas, nada mais... E nelas cabem o infinito. E palavra tão pequena, confessam mesmo os ateus: és do tamanho do céu, e apenas menor do que Deus”. Eu amo vocês.

Dedico, também, à Maria do Carmo dos Santos, “Carmem” (*in memoriam*), uma segunda mãe que a vida me deu. Certeza de que ela está chorando de alegria e cheia de orgulho desta vitória, como sempre fez, por toda minha vida. Eu amo você.

Dedico, ainda, à Manuela Santos Bomfim, a melhor companheira que eu poderia ter, que me apoia e concorda balançando a cabeça, mesmo sem ter entendido uma palavra das inúmeras frases que compõem este TCC. Sem o seu apoio teria sido impossível. Eu amo você.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais pelo apoio, amor, incentivo, cuidado e carinho. Vocês são os melhores pais que eu poderia ter!!

Ao meu tio Geraldo, primeiro (e único) médico da família, grande incentivador e apoiador dessa jornada. Obrigada por tudo, meu tio!!

À minha (grande) família pelo apoio, compreensão nos momentos difíceis e enquanto eu “fazia medidas” na varanda quando todos confraternizavam em algum outro cômodo da casa, pelos almoços e churrascos de carinho (não é mesmo Celeste Dantas??), por todas as palavras de incentivo de vocês: irmão, cunhada(o), sogra(os).

À minha orientadora, professora, médica e amiga, Carolina Lins, por me apresentar o mundo encantador da Radiologia com um entusiasmo contagiante. Obrigada por confiar em mim, pela disponibilidade, apoio e parceria. Sou muito feliz por dividir projetos tão lindos com você e, também por isso, muito obrigada!! Você me inspira, pró, e é uma das minhas maiores (e melhores) referências.

Ao meu orientador de metodologia, professor Juarez Dias, pela disponibilidade, paciência e por todas as palavras de incentivo! Muito obrigada!!

Aos meus amigos, pela compreensão das ausências, mas por sempre insistirem em ter a minha companhia.

“Nenhuma sociedade que esquece a arte de questionar pode esperar encontrar as respostas para os problemas que a afligem.”

(Zygmunt Bauman)

RESUMO

Introdução: A Bahia é o estado brasileiro com maior incidência de doença falciforme (DF) – patologia hereditária, por vezes incapacitante, que acarreta deformação das hemácias. A medula óssea de pacientes com essa enfermidade apresenta incentivo à hematopoiese com consequente redução no teor de gordura. A técnica Dixon é capaz de quantificar a fração de gordura através da ressonância magnética (RM). **Objetivo:** Verificar a confiabilidade das análises intra e interobservador na quantificação de gordura na medula óssea de pacientes com DF através da técnica Dixon de RM. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal, no qual uma radiologista e uma estudante de Medicina do quinto semestre realizaram aferições do percentual de gordura na medula óssea de pacientes com DF dos subtipos HbSS e HbSC através de imagens de RM. Foi realizada análise intraobservador das medidas obtidas pela estudante antes e após capacitação com a radiologista. Além disso, foi realizada análise interobservador tanto pré quanto pós capacitação. A avaliação da concordância absoluta para confiabilidade foi feita através do Coeficiente de Correlação Intraclassa, sendo os valores considerados para análise “excelente” se entre 0,75-1,0; “bom” se entre 0,6-0,74; “razoável” se entre 0,4-0,59; ou “pobre” se $<0,4$. **Resultados:** Os resultados obtidos demonstraram excelente concordância intraobservador à exceção das medidas da região do ílio no subgrupo HbSS. Quanto à análise interobservador, a concordância pré e pós capacitação foi excelente, à exceção da região do ílio no subgrupo HbSS - que apresentou correlação razoável antes da capacitação – e da região do colo femoral – que apresentou boa correlação na mesma etapa. A maioria dos Coeficientes de Correlação Intraclassa (CCI) demonstrou melhora após a capacitação, inclusive com redução dos intervalos de confiança (IC), à exceção da região do colo femoral tanto no grupo geral de DF quanto nos subgrupos HbSS e HbSC. **Conclusão:** A quantificação da fração de gordura na medula óssea de paciente com DF através do recurso da técnica Dixon de RM é um instrumento confiável e reprodutível em pacientes com DF e com melhorias após treinamento com profissional especialista.

Palavras-chave: Doença falciforme. Confiabilidade. Técnica Dixon.

ABSTRACT

Introduction: Bahia is the Brazilian state with the highest incidence of sickle cell disease (SCD) - hereditary pathology, at times disabling, that causes deformation of red blood cells. The bone marrow of patients with this disease presents an incentive for hematopoiesis and undergoes changes in its fat fraction, which is found in a smaller proportion. The Dixon technique is able to quantify the fat fraction through magnetic resonance imaging (MRI). **Purpose:** To verify the reliability of intra and interobserver analysis in the quantification of fat in the bone marrow of patients with SCD through Dixon technique of MRI images. **Methods:** This is a cross-sectional study, in which a radiologist and a medical student from the fifth semester were selected to perform measurements of the quantification of the bone marrow fat fraction in patients with SCD of the HbSS and HbSC subtypes through images of magnetic resonance imaging. It was performed an intraobserver analysis of the measurements obtained by the student before and after training with the radiologist. In addition, an interobserver analysis was performed both before and after training. The evaluation of absolute agreement for reliability was performed using the Intraclass Correlation Coefficient (ICC), with values considered for "excellent" analysis being between 0.75-1.0; "good" if between 0.6-0.74; "reasonable" if between 0.4-0.59; or "poor" if <0.4. **Results:** The results obtained showed excellent intraobserver agreement, except for the measurements of the ilium region in the HbSS subgroup. As for the interobserver analysis, the pre- and post-training agreement was excellent, with the exception of the ilium region in the HbSS subgroup - which showed a reasonable correlation before training - and the femoral neck region - which showed a good correlation at the same stage. Most of the Intraclass Correlation Coefficients showed improvement, with the exception of the femoral neck region both in the general sickle cell disease group and in the HbSS and HbSC subgroups, even reducing the confidence intervals (CI). **Conclusion:** From these results, it was concluded that the quantification of the fat fraction in the bone marrow of a patient with SCD using the Dixon technique of MRI is a reliable instrument.

Keywords: Sickle cell disease. Reproducibility. Dixon technique.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Imagens da coluna lombar em corte sagital.....	17
Figura 2 - Imagens mostrando o ROI circular nas estruturas analisadas.....	20
Figura 3 - Imagem e desenho esquemático da coluna lombar de paciente sem doença falciforme.....	22
Figura 4 - Imagem e desenho esquemático da coluna lombar de paciente com doença falciforme.....	22
Figura 5 - Corte sagital da coluna lombar de paciente com DF com recurso de fusão.....	22

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Valores dos coeficientes de correlação intra classe, intervalos de confiança e valor de p nas médias de fração de gordura dos participantes com doença falciforme e subtipos para análise intra e interobservador pré-capacitação25
- Tabela 2 - Valores dos coeficientes de correlação intra classe, intervalos de confiança e valor de p nas médias de fração de gordura dos participantes com doença falciforme e subtipos para análise intra e interobservador pós-capacitação25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CCI	Coeficiente de correlação intraclasse
CF	Cabeça do fêmur
CoF	Colo do fêmur
DF	Doença falciforme
Hb	Hemoglobina
HBB	Gene da β -globina
IC	Intervalo de confiança
IDEAL-IQ	<i>Iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least squares estimation</i>
IL	Ilíacos
RF	Radiofrequência
RM	Ressonância Magnética
ROI	Região de interesse
SA	Sacro
SPSS	<i>Statistical package for the social Science</i>
TM	Trocânter maior
VL	Vértebra lombar

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	13
2.1	Objetivo geral	13
2.2	Objetivos específicos	13
3	REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1	Doença falciforme	14
3.1.1	Definição e fisiopatologia	14
3.1.2	Epidemiologia	15
3.1.3	Tipos e diagnóstico de doença falciforme	15
3.1.4	Manifestações clínicas no sistema músculo	16
3.1.5	Gravidade da doença falciforme	17
3.1.6	Exames complementares de imagem no sistema musculoesquelético	17
3.2	Técnica dixon de ressonância magnética na avaliação da medula óssea	18
3.2.1	Técnica dixon como recurso para quantificação de gordura na medula óssea e sua aplicabilidade na doença falciforme	18
3.3	Análise de concordância	20
4	METODOLOGIA	20
4.1	Desenho do estudo	20
4.2	Local e período do estudo	21
4.3	População do estudo	21
4.4	Crítérios de inclusão	21
4.5	Instrumento de análise e coleta de dados	21
4.5.1	Etapas da capacitação	23
4.6	Variáveis de análise	25
4.7	Plano de análise estatística	25
4.8	Aspectos éticos	25
5	RESULTADOS	26
6	DISCUSSÃO	28
7	CONCLUSÃO	31
	REFERÊNCIAS	32
	ANEXO	37

1 INTRODUÇÃO

Doença Falciforme (DF) é um termo que se refere a um grupo de anemias hemolíticas decorrente de uma mutação no gene da β -globina (HBB), cujas manifestações clínicas são bastante diversas, variando de acordo com as combinações possíveis dos genes individuais da hemoglobina (Hb)^{1,2}. Trata-se, então, de uma enfermidade que impõe alta carga de morbimortalidade para a população acometida, estimando-se que 7% da população mundial apresente ao menos um gene mutante para hemoglobinopatias³. No Brasil, a expectativa é de que o gene S esteja presente em pelo menos 7.200.000 brasileiros⁴.

Na DF, situações de hipóxia levam a deformações da HbS, provocando distorção na estrutura do eritrócito que assume o formato de “foice” – “*sickle*”, em inglês⁵. Essa deformidade da hemácia é responsável pelo amplo espectro de complicações a exemplo das crises álgicas, da síndrome torácica aguda, das úlceras de perna, osteonecrose, vaso-oclusão, priapismo, anemia hemolítica, entre outras⁵⁻⁸. Além disso, os baixos níveis de Hb característicos da DF estimulam a produção de eritrócitos, que cronicamente podem promover hiperplasia da medula óssea vermelha⁹. Em adultos hígidos, a conversão da medula óssea vermelha em amarela se completa, aproximadamente, na terceira década de vida¹⁰. Entretanto, nos pacientes com DF, ocorre reconversão da medula amarela (gordurosa) para medula vermelha (hematopoiética) pela necessidade do aumento na produção de eritrócitos^{9,10}.

A Ressonância Magnética (RM) é um método de imagem capaz de detectar e quantificar alterações na medula óssea utilizando um campo magnético que altera a atividade eletromagnética dos prótons de hidrogênio – abundantes no corpo humano^{9,10}. Esses prótons são submetidos a pulsos de radiofrequência e sofrem oscilações¹¹. Quando os pulsos são desligados, os prótons retornam ao seu equilíbrio inicial e emitem energia em forma de sinais que são captados por bobinas do aparelho, processados por computador para, então, formar a imagem¹¹. Cada tecido tem comportamento diferente em relação ao tempo em que seus átomos retornam à posição de equilíbrio após sofrerem uma oscilação¹¹. A gordura e a água, componentes da medula óssea, apresentam comportamentos distintos no que se refere ao retorno ao estado de baixa energia produzindo, portanto, diferentes intensidades de sinal nas ponderações T1 e T2^{10,11}. Essa, entretanto, configura uma avaliação qualitativa do conteúdo

de gordura na medula óssea baseada em uma escala de tons de cinza e na subjetividade do radiologista¹².

A quantificação da gordura tem sua aplicabilidade bem estabelecida em diversos contextos clínicos, sendo a técnica Dixon um recurso que fornece dados quantitativos da gordura corporal, a exemplo da quantificação da gordura no fígado em casos de esteatose hepática^{13,14}. Essa técnica se baseia no comportamento e contribuição de sinal distintos dos hidrogênios das moléculas de água e de gordura na formação da imagem na RM¹³, permitindo, em uma única aquisição, o registro de seis tipos de imagens, o que possibilita a quantificação da fração de gordura no tecido¹⁵.

Diante da alta morbidade e mortalidade provocadas pela DF, recursos que permitam a graduação da gravidade da doença se fazem necessárias e são úteis para o acompanhamento da evolução clínica e da resposta ao tratamento^{16,17}. Assim, o presente trabalho pretende avaliar a confiabilidade das análises intra e interobservador na quantificação da fração de gordura da medula óssea de pacientes com DF através da técnica Dixon de RM, após capacitação à distância do segundo avaliador, para reforçar a aplicabilidade deste recurso na prática clínica e acompanhamento destes pacientes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a confiabilidade das análises intra e interobservador na quantificação de gordura da medula óssea de pacientes com DF.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1. Descrever as medidas obtidas na quantificação da fração de gordura na medula óssea pré e pós capacitação pelo mesmo avaliador.

2.2.2. Realizar análise intraobservador para as medidas de quantificação de gordura na medula óssea pré e pós-capacitação com profissional experiente.

2.2.3. Realizar análise interobservador pré e pós-capacitação na mensuração da fração de gordura da medula óssea de pacientes com DF.

2.2.4. Descrever a quantificação da fração de gordura na medula óssea entre pacientes com doença falciforme, bem como entre os subtipos HbSS e HbSC de DF.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 DOENÇA FALCIFORME

3.1.1 DEFINIÇÃO E FISIOPATOLOGIA

A DF é uma anormalidade genética na qual ocorre a presença obrigatória de pelo menos uma HbS¹⁸. Essa Hb anormal é produzida a partir de mutações no gene HBB devido a mudança na sequência de nucleotídeos, e pode se apresentar de forma heterozigótica (HbAS), caracterizando o traço falciforme, homozigótica (HbSS), representando a anemia falciforme, duplo heterozigótica, como o HbSC, ou estar associada a outros defeitos genéticos da Hb que podem decorrer, por exemplo, da redução da velocidade de sua síntese¹⁹⁻²².

Na DF, os tetrâmeros de Hb com mutações na cadeia β sofrem alterações na polaridade de sua membrana, afetando sua solubilidade e a reversibilidade da ligação com o oxigênio (O₂), que se torna mais fraca²³. A HbS desoxigenada sofre polimerização, e no lugar de uma proteína globular, há formação de polímeros fibrosos que enrijecem a membrana citoesquelética do eritrócito e resultam em deformação falciforme^{18,21,23}. Os eritrócitos falciformes, devido a

alterações estruturais, apresentam uma membrana aderente que se une ao endotélio vascular causando obstruções capilares, isquemias e retenção sanguínea em órgãos^{18,23}. Esses eritrócitos são removidos da circulação sanguínea de duas formas: por macrófagos (no baço ou fígado) ou, devido à rigidez de sua membrana, destruídos na própria circulação, dando origem às chamadas anemias hemolíticas extra e intravascular respectivamente¹⁹.

3.1.2 EPIDEMIOLOGIA

A DF é um problema de saúde pública não apenas no Brasil, mas também no mundo, causando grande impacto tanto social quanto financeiro nos serviços de saúde¹⁹. Essa patologia acomete mais de 13 milhões de indivíduos na população mundial, enquanto no Brasil, estima-se que 25 a 30 mil brasileiros apresentem essa condição²². Além disso, presume-se que, a cada ano, nasçam 3.500 recém-nascidos com DF no país²².

A Hb mutante responsável pelo desenvolvimento da DF chegou ao Brasil com o tráfico de escravos vindos do continente africano e, apesar de estar presente em todas as regiões brasileiras, a concentração da força de trabalho escrava na região nordeste no período colonial explica a maior incidência deste gene no estado da Bahia²⁴. Nessa unidade federativa, a estimativa é que a DF acometa 1 a cada 650 nascidos vivos e, em se tratando do traço falciforme, essa proporção aumenta para 1 a cada 17 nascidos vivos^{5,7}.

3.1.3 TIPOS E DIAGNÓSTICO DE DF

A HbA possui maior concentração no sangue do adulto, sendo formada por duas cadeias α e duas cadeias β ¹⁸. Os defeitos na síntese da cadeia β podem resultar em Hb anormais, dentre elas as HbC, HbD, HbE e HbS, responsáveis por causar as chamadas hemoglobinopatias¹⁸. Devido às diferentes formas de apresentação possíveis da Hb anormal, o espectro clínico da doença é bastante amplo, sendo as mais comuns a HbSS (anemia falciforme – homocigoto), HbS/ β -0 ou HbS/ β + (betatalassemia) e HbSC (hemoglobinopatia SC – heterocigoto

composto)^{1,18}. No entanto, o formato de foice que o eritrócito assume a depender das condições do meio é uma característica comum a todas as formas de DF decorrentes da presença da HbS¹⁸⁻²⁰.

Das hemoglobinopatias de caráter hereditário, a anemia falciforme é a mais prevalente^{25,26}. Nesse caso, a Hb mutante (HbS) é consequência de uma troca do nucleotídeo adenina pela timina no gene HBB, acarretando substituição do ácido glutâmico pela valina dando origem à mutação HbS que, quando em homozigose, resulta na anemia falciforme¹⁹. Já a heterozigose, na qual um dos genes da Hb é normal (HbA) e o outro é o gene o HbS, constitui o traço falciforme (HbAS) – de maneira que, indivíduos com este genótipo não apresentam manifestações clínicas da DF^{1,2}.

O diagnóstico da doença é feito a partir da confirmação da presença da HbS e de sua fração quantitativa no sangue em comparação com os outros tipos de Hb por pelo menos dois métodos diferentes^{27,28}. Normalmente, os métodos de escolha para esse fim são a eletroforese por focalização elétrica e a cromatografia líquida de alta resolução²⁹.

3.1.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NO SISTEMA MÚSCULO ESQUELÉTICO

A DF está relacionada a uma série de complicações que acometem desde o sangue até músculos, ossos e articulações^{9,30}. As manifestações clínicas no sistema musculoesquelético – normalmente decorrentes da arquitetura de foice apresentada pela Hb em condições de hipóxia - são diversas, variam entre indivíduos e incluem dor óssea, osteonecrose, dactilite, episódios vaso-oclusivos, osteomielite, atraso no crescimento e crescimento ósseo anormal, dentre outros³⁰. Outra característica da DF é a presença de anemia crônica que culmina em adaptações hematopoiéticas⁹.

A medula óssea é um órgão extenso de composição orgânica que varia de acordo com o osso analisado, bem como com a idade do indivíduo³¹. Esse tecido está localizado na cavidade medular de ossos longos e entre trabéculas de ossos esponjosos podendo abrigar,

predominantemente, eritrócitos – medula óssea vermelha - ou tecido adiposo – medula óssea amarela³². Ao longo da vida, a medula óssea sofre um processo de amadurecimento que tem início na infância e permanece até a vida adulta, resultando em conversão natural da medula óssea vermelha em medula óssea amarela³³. Porém, os baixos níveis de Hb resultantes da anemia provocada pela DF geram um estresse hematopoiético que, ou cursam com a persistência da medula óssea vermelha (nas crianças e jovens), ou mesmo promovem uma reconversão da medula óssea amarela em vermelha (nos adultos)^{10,33}.

3.1.5 GRAVIDADE DA DOENÇA FALCIFORME

A DF é uma doença genética, crônica, que muitas vezes acarreta manifestações clínicas incapacitantes e que pioram expressivamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos^{3,30}. Existem diversos critérios que buscam estimar a gravidade da DF, desde condições genéticas até aspectos ambientais^{34,35}. A concentração de hemoglobina fetal (HbF) ou a associação com a α -talassemia (outra doença hereditária), são os principais critérios genéticos na tentativa de prever a gravidade da doença³⁶. A análise de manifestações clínicas e complicações, além da avaliação de exames laboratoriais também são outros parâmetros utilizados para essa estimativa³⁶. Entretanto, apesar de haver muitos critérios para estratificação da gravidade, ainda não há um indicador validado para prever prognóstico, gravidade da doença ou mesmo que possibilite o desenvolvimento de técnicas mais adequadas para prevenção de crises^{34,35}.

3.1.6 EXAMES COMPLEMENTARES DE IMAGEM NO SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

Desde a primeira radiografia registrada na Inglaterra em 1896 até os dias atuais, a radiologia musculoesquelética vem aprimorando a tecnologia dos seus registros e ampliando técnica e campo de atuação³⁷. Atualmente, a contribuição no diagnóstico de uma série de patologias é possível devido a evolução de exames de imagem como a radiografia, ultrassonografia, tomografia computadorizada e RM³⁷.

A RM é um método de imagem fundamentado em princípios físicos bem estabelecidos. A obtenção da imagem se baseia no comportamento do íon hidrogênio - átomo eletricamente carregado que gira em torno do seu próprio eixo – “*spin*”^{38,39}. Quando submetidos a um forte campo magnético – gerado pela máquina de ressonância - os íons H⁺, inicialmente com movimentação randômica, se alinham ao eixo do campo magnético principal, precessando ao redor do eixo z e este é o estado de equilíbrio^{11,39}.

Quando alinhados ao campo magnético externo, a força magnética dos íons H⁺ não pode ser mensurada, sendo necessária uma força que perturbe esse equilíbrio e quebre essa relativa harmonia⁴⁰. Por isso, o aparelho de RM emite uma onda de radiofrequência (RF) que aumenta, momentaneamente, o nível de energia destes prótons, e os fazem desviar do eixo do campo magnético externo em direção ao plano xy^{38,40}. Após a cessação da emissão dos pulsos de RF, os prótons de hidrogênio retornam ao seu equilíbrio inicial, liberando energia em forma de sinais que é captada por bobinas localizadas no aparelho de RM^{38,41}. A intensidade dos sinais emitidos depende da composição do tecido, da densidade de prótons de hidrogênio e do intervalo entre a emissão dos pulsos de RF³⁸.

Os diferentes tempos de retorno ao estado de equilíbrio geram sinais distintos¹¹. A recuperação da magnetização longitudinal é denominada relaxação T1, enquanto a recuperação da magnetização transversal é denominada relaxação T2⁴². A energia liberada nesse processo é captada por antenas localizadas no aparelho de RM, que formam imagens em escalas de cinza, caracterizando uma avaliação qualitativa da medula óssea e seus componentes^{11,43,44}.

3.2 TÉCNICA DIXON DE RM NA AVALIAÇÃO DA MEDULA ÓSSEA

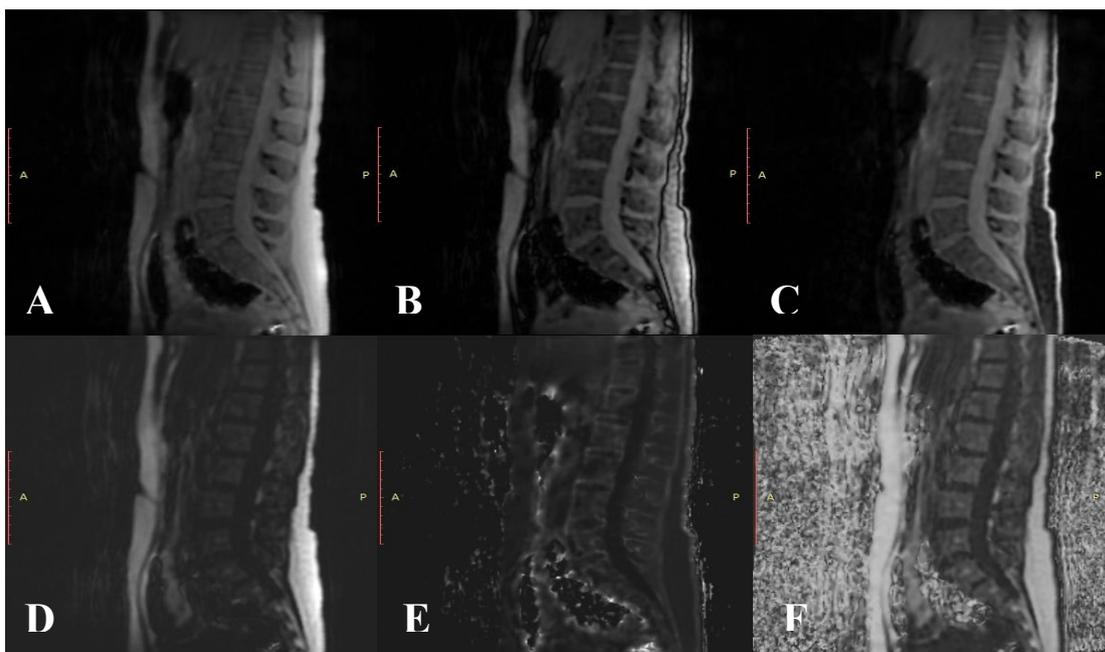
3.2.1 TÉCNICA DIXON COMO RECURSO PARA QUANTIFICAÇÃO DE GORDURA NA MEDULA ÓSSEA E SUA APLICABILIDADE NA DF

Desenvolvida em 1984, a técnica Dixon se baseia nas diferentes frequências de ressonância dos íons H⁺ das moléculas de água e gordura, que emitem sinais distintos^{15,45,46}. Essa diferença

entre sinais permite uma separação e, conseqüentemente, a quantificação da contribuição dos sinais de gordura e água na formação da imagem⁴⁶. Essa aplicabilidade em distúrbios hepáticos – como na esteatose hepática – está bem estabelecida¹⁵. Inclusive, pode haver sobreposição de ferro e gordura, com a emissão de sinal do tecido acometido sendo reduzida no relaxamento T2* - relaxação transversal que leva em consideração a homogeneidade estática local^{15,45,47}. O R2* gerado na técnica Dixon corresponde exatamente ao inverso do tempo de relaxação T2* - utilizado na quantificação de ferro do tecido analisado¹⁵.

Assim, uma das características da técnica Dixon é a obtenção de seis imagens em uma única aquisição¹⁵. Após processamento, pode-se adquirir as imagens em fase, fora de fase, apenas água, apenas gordura, R2* e *fat fraction*^{15,45}. Nas imagens em fase, os vetores da magnetização transversal dos íons H⁺ das moléculas de água e gordura estão na mesma posição, e então a contribuição dos sinais emitidos por estas moléculas são somados^{15,45}. Já nas imagens fora de fase, esses vetores encontram-se em sentido oposto, e a contribuição de sinal é reduzida^{15,45}. As imagens com apenas água e apenas gordura são obtidas a partir da soma e da subtração das imagens em fase e fora de fase respectivamente¹⁵. Os mapas R2* e *fat fraction* são obtidos também após o processamento das imagens, sendo úteis para quantificação de ferro e gordura respectivamente⁴⁸.

Figura 1 – Imagens da coluna lombar em corte sagital. **Em A:** Em fase. **Em B:** Fora de fase. **Em C:** Apenas água. **Em D:** Apenas gordura. **Em E:** R2*. **Em F:** *Fat fraction*.



A medula óssea é composta tanto por água quanto por gordura e proteína, e há uma diferença na proporção destes componentes da medula óssea amarela para a vermelha^{10,11}. Essa composição orgânica faz da técnica Dixon um valioso recurso na avaliação de pacientes com distúrbios hematológicos, como no caso de pacientes com DF^{45,49}. A anemia crônica apresentada por esses indivíduos provoca alterações hematopoiéticas que resultam em persistência da medula óssea vermelha ou reconversão da medula óssea amarela em vermelha⁵⁰. Por isso, as concentrações de gordura na medula óssea de pacientes com DF são menores e a técnica Dixon permite a sua quantificação^{10,31}.

3.3 ANÁLISE DE CONCORDÂNCIA

Para um instrumento de avaliação ser aplicado em uma pesquisa, ele deve ser capaz de produzir resultados confiáveis e, para isso, é necessária a sua validação⁵¹. Nesse sentido, a confiabilidade é uma propriedade que permite avaliar a capacidade de um instrumento gerar resultados consistentes mediante repetição no tempo ou a partir de diferentes observadores^{51,52}. Além disso, a escolha do método de análise dos resultados obtidos deve ser adequada, sendo o coeficiente de correlação intraclassa a ferramenta estatística indicada para o estudo de variáveis quantitativas⁵³. Em Radiologia, a obtenção de dados, mesmo objetivos, depende da habilidade e experiência do profissional, por isso a importância de verificar a confiabilidade de um instrumento de análise, como se configura a avaliação intra e interobservador⁵³.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal.

4.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

As imagens para análise foram obtidas na Clínica Delfin Medicina Diagnóstica - especializada em medicina diagnóstica - localizada na cidade de Salvador, Bahia, no período entre novembro de 2018 a dezembro de 2019.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Profissional radiologista e estudante da área da saúde.

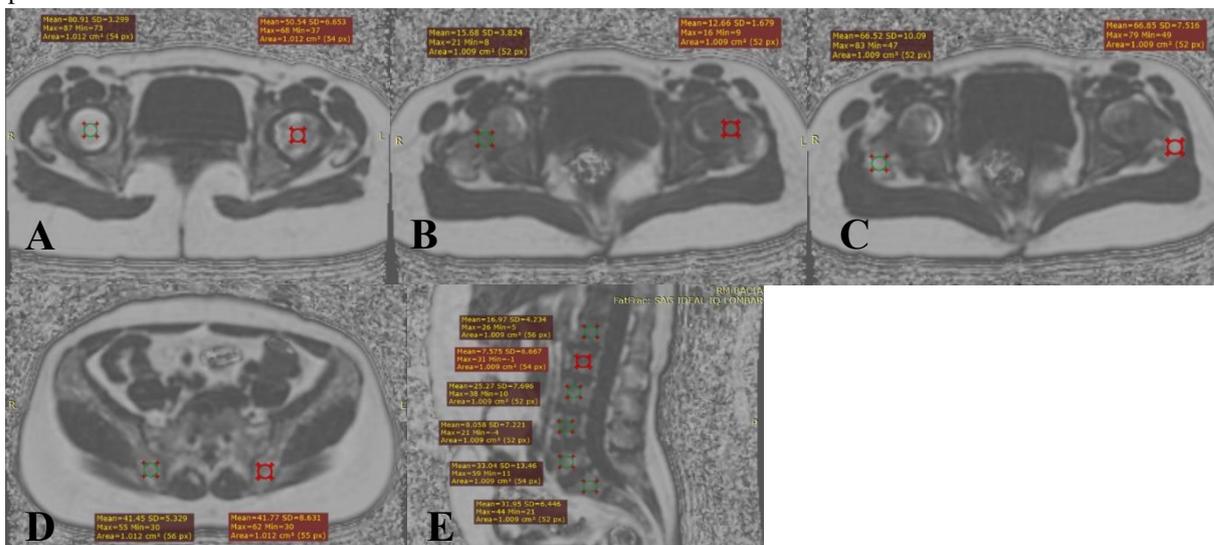
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo, uma profissional radiologista com 12 anos de experiência em radiologia musculoesquelética e uma estudante do quinto semestre do curso de Medicina de uma faculdade de Salvador, Bahia.

4.5 INSTRUMENTO DE ANÁLISE E COLETA DE DADOS

A estudante foi treinada pela profissional radiologista por meio de uma capacitação que aconteceu à distância devido à pandemia da COVID-19, estruturada em três etapas. Em todas elas, as imagens foram analisadas através do programa Medixant. RadiAnt DICOM Viewer [Software]. Version 2021.1. Jun 27, 2021. URL: <https://www.radiantviewer.com>. As áreas de interesse selecionadas para a quantificação da gordura foram as porções mais anteriores dos corpos vertebrais de L1, L2, L3, L4, L5 e S1, para evitar sobreposição ao plexo venoso de Batson, além das porções centrais das cabeças e dos colos dos fêmures, bem como na porção mais superior e posterior dos trocânteres maiores dos fêmures, e na porção posterior e mais espessa das cristas ilíacas bilateralmente (Figura 2). Para a mensuração, foi padronizada uma região de interesse (ROI) circular com área de 1cm².

Figura 2 – Imagens mostrando o ROI circular nas estruturas analisadas. **Em A:** Região da cabeça femoral. **Em B:** Região do colo femoral. **Em C:** Região do trocânter maior. **Em D:** Região do fêmur. **Em E:** Região lombar e primeira vértebra sacral.



Fonte: Arquivo pessoal, Salvador, Bahia, 2020.

Foram obtidas imagens de RM da coluna lombar e bacia na posição supina. As imagens da coluna lombar foram realizadas no plano sagital nas ponderações T1 e T2, bem como no plano axial na ponderação T2. Já as imagens da bacia foram obtidas no plano coronal nas sequências T1 e STIR, além do plano axial nas ponderações T1 e T2 *FATSAT*. Para a quantificação da fração de gordura, foram obtidas imagens quantitativas baseadas na técnica Dixon de seis pontos, sequência *iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least squares estimation* (IDEAL-IQ), em aparelho de 1.5 Tesla (Optima MR450W, GE Healthcare, Milwaukee, WI, EUA).

Foram analisadas imagens de indivíduos com DF dos subtipos HbSS e HbSC, com idade maior ou igual a seis anos com ausência de manifestações clínicas no momento da admissão no estudo, assim como a ausência de outras patologias que pudessem acometer a medula óssea. Foram excluídos da pesquisa exames que apresentaram artefatos de movimentação que impedissem sua análise.

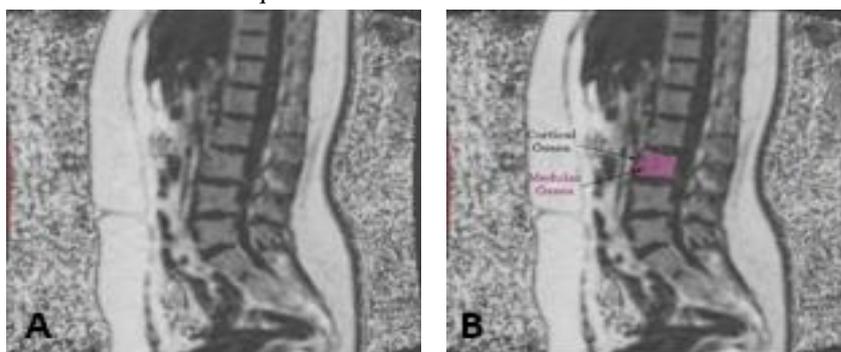
4.5.1 ETAPAS DA CAPACITAÇÃO

A capacitação foi realizada em três etapas, de maneira que, em todas elas, a estudante estava cega em relação às medidas realizadas pela radiologista.

Na primeira fase, denominada “pré-capacitação”, foram realizados quatro encontros virtuais nos quais a radiologista apresentou o programa de visualização e análise das imagens de RM, ensinou a aluna a operar as ferramentas e mostrou os locais corretos para obtenção das medidas da fração de gordura. Feito isso, a estudante realizou as mensurações das frações de gordura de maio a julho de 2020 e registrou os valores obtidos em uma planilha no Excel.

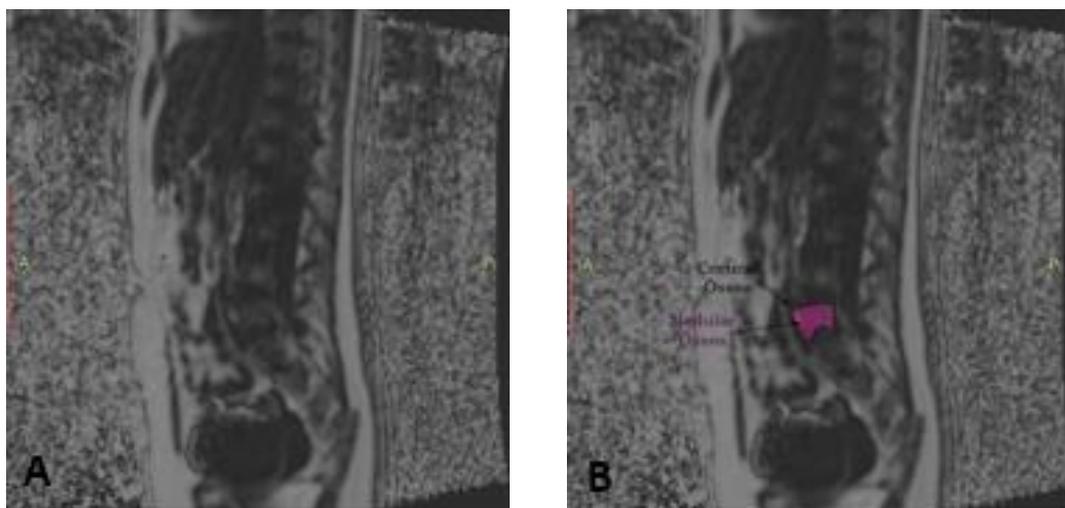
Na segunda fase, denominada “capacitação”, foram selecionadas 14 imagens de indivíduos com DF de genótipos HbSS e HbSC, pois a redução no contraste entre medular e cortical ósseas decorrente das alterações hematopoiéticas inerentes à DF dificulta a avaliação das imagens⁴⁴ (Figuras 3 e 4). Nessa etapa, foram realizados três encontros virtuais no mês de julho de 2020 nos quais a radiologista apresentou o recurso de fusão – que faz a sobreposição das imagens escolhidas pelo operador melhorando a definição dos contornos ósseos (Figura 5) – e disponibilizou as imagens no plano coronal na ponderação T1 das áreas de interesse como uma alternativa de confirmação do posicionamento do ROI. Nesse momento, foram realizadas mensurações em tempo real nos encontros virtuais, com compartilhamento de tela por meio da plataforma digital Zoom, para que a radiologista pudesse corrigir eventuais erros cometidos pela estudante.

Figura 3 - Imagem e desenho esquemático da coluna lombar de paciente sem DF. **A:** Corte sagital da coluna lombar. **B:** Desenho esquemático destacando cortical e medular óssea do mesmo paciente.



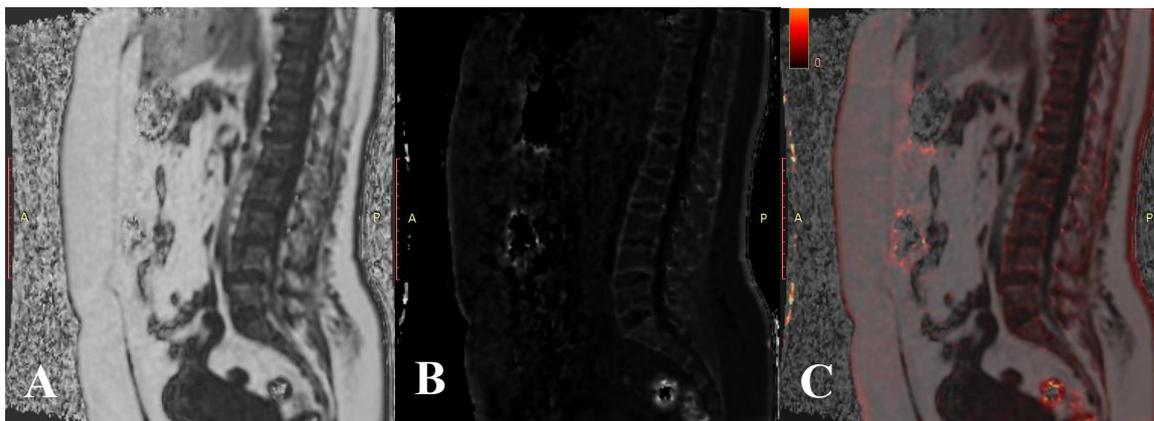
Fonte: Arquivo pessoal, Salvador, Bahia, 2020.

Figura 4 - Imagem e desenho esquemático da coluna lombar de paciente com DF. **A:** corte sagital da coluna lombar. **B:** Desenho esquemático destacando cortical e medular óssea do mesmo paciente.



Fonte: Arquivo pessoal, Salvador, Bahia, 2020.

Figura 5 – Corte sagital da coluna lombar de paciente com DF com recurso de fusão. **Em A:** Imagem em *fat fraction*. **Em B:** Imagem em R2*. **Em C:** Imagem com recurso de fusão das imagens *fat fraction* e R2*.



Fonte: Arquivo pessoal, Salvador, Bahia, 2020.

Feito isso, dois meses após os registros das medidas pré-capacitação, foi iniciada a terceira fase do projeto denominada “pós-capacitação”, com a realização das medidas de todas as áreas de interesse em todas as imagens dos indivíduos com DF nas sequências IDEAL-IQ em plano sagital – para coluna lombar – e em plano axial – para cabeças, colos e trocânter maiores dos fêmures, bem como para o ílio, todos bilateralmente.

4.6 VARIÁVEIS DE ANÁLISE

A variável de análise foi a fração de gordura da medula óssea nas regiões selecionadas.

4.7 PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS Chicago – IL, versão 20). Os dados quantitativos foram expressos em média e desvio padrão após testar a normalidade das variáveis quantitativas (idade e fração de gordura na medula óssea). As variáveis dependentes corresponderam às frações de gordura. Foi avaliada a concordância absoluta para confiabilidade intra e interobservador, utilizando o modelo de efeito misto de duas vias, através do coeficiente de correlação intraclasse (CCI) de medida única com intervalo de confiança (IC) de 95%. Para a análise intraobservador foram consideradas as medidas das imagens de pacientes com DF antes e após a capacitação realizadas com intervalo de tempo de três meses entre as mensurações. As medidas obtidas pela estudante foram comparadas com as medidas da radiologista logo após o final da capacitação. Os valores considerados para análise foram: “excelente” se entre 0,75-1,0; “bom” se entre 0,6-0,74; “razoável” se entre 0,4-0,59; ou “pobre” se $<0,4$ ⁵⁴. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4.8 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo está de acordo com as diretrizes e normas da Resolução n. 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, que regulamentam a pesquisa envolvendo seres humanos, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, sob número do parecer 2.480.034 e CAAE 79624017.9.0000.5544, aprovado em 31 de janeiro de 2018 (Anexo).

5 RESULTADOS

Foram analisadas 48 imagens de pacientes com DF. Do total da amostra, 33 (68,8%) pacientes eram do sexo feminino. A forma homozigota (HbSS) foi mais prevalente, abrangendo 26 (54,2%) participantes, enquanto a forma HbSC contribuiu com 22 (45,8%). A variável idade apresentou distribuição normal, com média de 34,29 anos com desvio-padrão de $\pm 12,78$.

O uso de prótese de quadril impossibilitou a análise da cabeça, do colo e do trocânter maior do fêmur em dois (4,2%) participantes, devido aos artefatos de suscetibilidade magnética e distorção na imagem provocada pelo material protético. Com isso, a mensuração bilateral foi comprometida nesses casos. Em oito casos (8,3%), a medida das regiões de interesse da bacia foi realizada em imagens obtidas no plano coronal, ocorrendo o mesmo em duas situações (4,2%) para as medidas da coluna lombar e sacro devido à impossibilidade de estes 10 pacientes realizarem o exame completo por estarem sentindo dor pela posição do exame.

Em relação à concordância na quantificação da fração de gordura, na análise intraobservador pré-capacitação os CCI variaram de 0,64 - na medida do ílio do grupo HbSS - a 0,99 - nas medidas da cabeça do fêmur do grupo HbSC - com todos os valores de p estatisticamente significantes. Na análise interobservador pré-capacitação, esses valores variaram entre 0,48 - nas medidas do ílio do grupo HbSS - e 0,99 - nas medidas do colo do fêmur do grupo HbSS, com todos os valores de p menores que 0,05. Considerando a análise interobservador após a capacitação, os CCI variaram de 0,71 - na medida da cabeça do fêmur do grupo HbSC - a 0,99 - na média da fração de gordura das vértebras lombares do grupo HbSS, com valores de p estatisticamente significantes. Todos os resultados estão expostos na Tabela 1 e 2.

Tabela 1 - Valores dos CCI, IC e valor de p nas médias de fração de gordura dos participantes (DF) e subtipos para análise intra e interobservador pré-capacitação. Salvador – Bahia. 2020.

	ROI	DF			HbSS			HbSC		
		CCI	95% IC	Valor de p	CCI	95% IC	Valor de p	CCI	95% IC	Valor de p
Análise Intraobservador	VL	0,96	0,92-0,97	<0,001	0,93	0,85-0,96	<0,001	0,97	0,92-0,98	<0,001
	SA	0,97	0,95- 0,98	<0,001	0,97	0,93-0,98	<0,001	0,97	0,93-0,98	<0,001
	IL	0,83	0,73-0,90	<0,001	0,64	0,35-0,82	<0,001	0,97	0,93-0,98	<0,001
	CF	0,98	0,97-0,99	<0,001	0,97	0,94-0,98	<0,001	0,99	0,98-0,99	<0,001
	CoF	0,84	0,74-0,91	<0,001	0,95	0,89-0,97	<0,001	0,97	0,94-0,99	<0,001
	TM	0,95	0,91-0,97	<0,001	0,93	0,84-0,96	<0,001	0,98	0,97-0,99	<0,001
Análise interobservador	VL	0,93	0,84-0,97	<0,001	0,94	0,85-0,97	<0,001	0,91	0,72- 0,96	<0,001
	SA	0,94	0,90- 0,97	<0,001	0,91	0,81-0,95	<0,001	0,96	0,91- 0,98	<0,001
	IL	0,77	0,62- 0,86	<0,001	0,48	0,14-0,72	0,004	0,95	0,89- 0,98	<0,001
	CF	0,84	0,73- 0,91	<0,001	0,88	0,76-0,94	<0,001	0,70	0,34- 0,87	<0,001
	CoF	0,97	0,94- 0,98	<0,001	0,98	0,95-0,99	<0,001	0,95	0,87- 0,98	<0,001
	TM	0,90	0,83- 0,94	<0,001	0,93	0,86-0,97	<0,001	0,85	0,67- 0,93	<0,001

Fonte: Autoria própria. ROI = Região de interesse; DF = Doença falciforme; CCI = Coeficiente de correlação intraclasse; IC = Intervalo de Confiança; VL = Média da fração de gordura das vértebras lombares; SA = Fração de gordura no sacro; IL = Média da fração de gordura nos ilíacos; CF = Média da fração de gordura na cabeça do fêmur; CoF = Média da fração de gordura no colo do fêmur; TM = Média da fração de gordura nos trocânteres maiores.

Tabela 2 - Valores dos CCI, IC e valor de p nas médias de fração de gordura dos participantes (DF) e subtipos para análise interobservador pós-capacitação. Salvador – Bahia. 2020.

	ROI	DF			HbSS			HbSC		
		ICC	95% IC	Valor de p	ICC	95% IC	Valor de p	ICC	95% IC	Valor de p
Análise interobservador	VL	0,97	0,94-0,98	<0,001	0,98	0,97-0,99	<0,001	0,94	0,86- 0,97	<0,001
	SA	0,96	0,93- 0,97	<0,001	0,93	0,86-0,97	<0,001	0,97	0,93- 0,98	<0,001
	IL	0,89	0,81- 0,93	<0,001	0,76	0,54-0,88	<0,001	0,93	0,85- 0,97	<0,001
	CF	0,86	0,76- 0,92	<0,001	0,91	0,81-0,96	<0,001	0,71	0,37- 0,87	<0,001
	CoF	0,95	0,90- 0,97	<0,001	0,95	0,89-0,97	<0,001	0,94	0,84- 0,97	<0,001
	TM	0,92	0,87- 0,96	<0,001	0,96	0,91-0,98	<0,001	0,86	0,69- 0,94	<0,001

Fonte: Autoria própria. ROI = Região de interesse; DF = Doença falciforme; CCI = Coeficiente de correlação intraclasse; IC = Intervalo de Confiança; VL = Média da fração de gordura das vertebras lombares; SA =

Fração de gordura no Sacro; IL = Média da fração de gordura nos ilíacos; CF = Média da fração de gordura na cabeça do fêmur; CoF = Média da fração de gordura no colo do fêmur; TM = Média da fração de gordura nos trocânteres maiores.

6 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo realizando análise de concordância das medidas de fração de gordura através da técnica Dixon em pacientes com DF. Apesar de muitos marcadores serem utilizados na tentativa de graduar a gravidade desta enfermidade, por se tratar de uma doença com amplo espectro de manifestações clínicas, ainda não há um consenso sobre os determinantes de sua gravidade⁵⁵. Por isso, a concepção de um biomarcador que seja capaz de identificar indivíduos com maior gravidade e risco de complicações se faz necessária^{35,55}. Este estudo demonstrou que a fração de gordura na medula óssea foi menor em pacientes com DF, através de medidas realizadas pela técnica Dixon com uma excelente concordância intra e interobservadores, evidenciando alta reprodutibilidade^{51,56}.

A estabilidade e a equivalência são propriedades da confiabilidade, ou seja, a capacidade de se obter resultados semelhantes em medidas repetidas em tempos diferentes e o grau de concordância entre avaliadores distintos respectivamente⁵¹. Segundo Souza et al. (2017), o treinamento de avaliadores e a padronização da mensuração aumentam a confiabilidade, como foi demonstrado no presente estudo, cujos resultados evidenciaram aprimoramento das medidas intraobservador realizadas pela estudante após capacitação, principalmente em relação à região do ílio de indivíduos com subtipo HbSS de DF. Além disso, houve aperfeiçoamento da concordância entre observadores reduzindo, inclusive, os intervalos de confiança.

Devido a necessidade de isolamento pela pandemia de COVID-19, o trabalho remoto foi uma demanda global e a Radiologia também passou por adaptações⁵⁷. Alpert et al. (2020) demonstraram que, com os ajustes adequados, o aprendizado da Radiologia de forma remota foi levemente superior quando comparado a aulas presenciais⁵⁸. No presente trabalho também foi observado que o ensino direcionado aliado a uma maior autonomia do estudante permitiu que a revisão das imagens à distância aprimorasse as medidas antes e após a capacitação

remota⁵⁸. Este treinamento foi possível pois os recursos necessários para a realização da pesquisa eram simples e disponíveis no software utilizado, como divisão da tela para visualização simultânea e fusão de imagens, bem como ajuste de contraste e brilho, o que simulou uma *workstation* em casa, semelhante às adequações para trabalho remoto feitas por um hospital pediátrico no Texas, relatado por Sammer et al. (2020)^{57,59}.

Assim, no primeiro contato da estudante com as imagens avaliadas, os principais obstáculos enfrentados foram em relação à identificação correta da anatomia para adequado posicionamento do ROI na imagem, à interpretação tridimensional de uma imagem em apenas um plano, e à inabilidade com o software utilizado. Essas são dificuldades compartilhadas com outros acadêmicos, como descreveu Davy et al. (2017) em um estudo que avaliou a percepção dos discentes no aprendizado integrado da radiologia e anatomia⁶⁰. No entanto, sanar esses problemas com capacitação à distância não foi um empecilho, afinal foram utilizados recursos de videoconferência e compartilhamento de tela para prática em tempo real, simulando encontro presencial.

Os resultados da análise intraobservador mostraram correlação excelente em quase todas as medidas realizadas pela estudante indicando não haver mudança expressiva na maneira de avaliação da fração de gordura após a capacitação. Esse resultado discorda com estudo publicado por Souza et al (2017) que afirma que a realização de um treinamento adequado aumenta a concordância entre avaliadores⁵¹. Por certo, o esperado após uma capacitação é o aperfeiçoamento da técnica realizada, entretanto como no presente estudo as medidas pré-capacitação da estudante já eram excelentes, pode-se compreender um aprimoramento menos significativo.

A técnica Dixon quantitativa utilizada neste estudo possui objetivo primordial de mensurar gordura e não de identificar precisamente limites anatômicos, ou seja, ela possui menor resolução anatômica em comparação com ponderações convencionais de RM¹⁵. Dessa forma, a capacitação com radiologista permitiu que a estudante tivesse contato com recursos que esta desconhecia, favorecendo melhorias nas medidas obtidas em locais de mais difícil aferição⁶¹. Como a técnica Dixon permite a obtenção de seis imagens na mesma aquisição, foi possível

realizar uma sobreposição sem falhas entre imagens de fração de gordura e o mapa R2*, melhorando a visualização dos limites das estruturas anatômicas¹⁵.

Com isso, o CCI da medida de fração de gordura no ílio do subgrupo HbSS, na análise intraobservador, demonstrou aperfeiçoamento da técnica após o treinamento. Isso por se tratar de uma região com maior dificuldade para adequado posicionamento do ROI por ter menos espessura no subgrupo de pacientes HbSS, além de o menor teor de gordura na medula óssea promover redução do contraste, dificultando ainda mais a identificação do local adequado nas imagens de RM, como observado por Griffith et al. (2009)^{9,61}. Assim, ter a capacitação com médica especialista permitiu que a estudante obtivesse maior habilidade na aferição, bem como na aplicação dos recursos do software de visualização de imagens.

Quanto à análise interobservador, os resultados obtidos neste estudo são similares aos observados por Li et al. (2016), que estudaram a fração de gordura na medula óssea das vértebras lombares de mulheres pós-menopausa através da técnica Dixon, bem como por Schemeel et al. (2019), que analisaram a confiabilidade da quantificação da fração de gordura na medula óssea das vértebras lombares de indivíduos voluntários, ambos demonstrando excelente concordância interobservador^{62,63}. Os altos valores de CCI obtidos nesses trabalhos podem ser explicados pela facilidade de posicionamento do ROI nas vértebras lombares, garantindo melhor reprodutibilidade⁶². No entanto, o presente estudo encontrou excelentes valores em todos os locais avaliados previamente à capacitação, com melhoria dos resultados após o treinamento, inclusive com redução dos IC. Assim, os resultados evidenciaram excelente concordância, demonstrando que a quantificação de gordura na medula óssea através da técnica Dixon é altamente reprodutível⁶³.

Resultados menos expressivos foram obtidos na análise interobservador da fração de gordura na cabeça femoral do subgrupo HbSC, na qual se observou pequeno aprimoramento após a capacitação. Uma possível explicação se deve ao fato de haver grande variação na fração de gordura na medula óssea dessa região anatômica, sendo, portanto, difícil sustentar medidas iguais em diferentes aferições tanto intra quanto interobservador⁶², como descrito por Li et al. (2016). Além disso, no presente estudo foi observada uma pequena redução nos CCI da região

do colo femoral em todos os subgrupos após a capacitação, o que coincide com os resultados alcançados por Griffith et al. (2009) ao avaliar a fração de gordura na medula óssea de indivíduos hígidos através da espectroscopia por RM⁶¹. Isso pode decorrer do fato de o colo femoral possuir menor quantidade de gordura na medular óssea, dificultando o posicionamento adequado do ROI⁶¹.

O presente trabalho apresenta como limitação a ausência de padronização quanto à área do ROI, ou aos locais ideais de aferição da fração de gordura, bem como inexistência de valores de referência para estas medidas em pacientes com DF. No entanto, a aplicação da quantificação de gordura na medula é algo recente, sendo esta uma pesquisa pioneira e inovadora que pode contribuir na consolidação e utilização prática da fração de gordura, inclusive, como possível biomarcador na DF.

Graduar gravidade e predizer prognóstico são tarefas difíceis em se tratando de DF, afinal não há unanimidade quanto a um indicador que exerça esta função^{34,35}. Porém, a fração de gordura na medula óssea de pacientes com DF se mostra como potencial biomarcador, na medida em que apresenta relação inversamente proporcional ao grau de comprometimento dos indivíduos acometidos⁵⁶. O presente trabalho, em concordância com outros estudos, demonstrou a confiabilidade da técnica Dixon na quantificação da fração de gordura na medula óssea, tratando-se de um estudo promissor por avaliar a confiabilidade desse recurso em pacientes com DF.

7 CONCLUSÃO

A técnica Dixon mostrou-se confiável e reproduzível para quantificação da fração de gordura na medula óssea de pacientes com DF mesmo antes da capacitação com profissional especialista. O treinamento e aprendizado de recursos radiológicos favorecem as medidas em locais anatomicamente mais difíceis, bem como nos pacientes do subgrupo HbSS (com menor teor de gordura na medula óssea). Portanto, a técnica Dixon é de fácil execução e alta confiabilidade.

REFERÊNCIAS

1. Steinberg MH. Doença falciforme e outras hemoglobinopatias. In: Goldman, L. Schafer, AI. Goldman-Cecil Medicina. 25ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2018. 1112-1121.
2. Serjeant GR. The natural history of sickle cell disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; [Internet] 3(10):1–11. Acesso em: [19 mai. 2020]. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23813607/].
3. Arduini GAO, Rodrigues LP, Trovó de Marqui AB. Mortality by sickle cell disease in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2017; [Internet] 39(1):52–6. Acesso em [25 out. 2020]. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/j.bjhh.2016.09.008].
4. Fernandes APPC, Avendanha FA, Viana MB. Internações de crianças com doença falciforme no Sistema Único de Saúde no Estado de Minas Gerais. *J Pediat.* 2017; [Internet] 93(3):287–93. Acesso em: [25 out. 2020]. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.07.005].
5. Daltro G *et al.* Osteonecrosis in sickle cell disease patients from Bahia, Brazil: a cross-sectional study. *Int Orthop.* 2018; [Internet] 42(7):1527–34. Acesso em: [19 mai. 2020]. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/s00264-018-3905-z].
6. Ataga KI, *et al.* Low hemoglobin increases risk for cerebrovascular disease, kidney disease, pulmonary vasculopathy, and mortality in sickle cell disease: A systematic literature review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020; [Internet] 15(4):e0229959. Acesso em: [20 mai. 2020]. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0229959].
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Doença Falciforme: Condutas básicas para tratamento. Brasília: DF, 2012. [Internet]. Acesso em: [19 mai. 2020]. Disponível em: [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/doenca_falciforme_condutas_basicas.pdf].
8. Belisário AR *et al.* Hb S/β-Thalassemia in the REDS-III Brazil Sickle Cell Disease Cohort: Clinical, Laboratory and Molecular Characteristics. *Hemoglobin.* 2020; [Internet] 16(0):1–9. Acesso em [20 mai. 2020]. Disponível em: [https://doi.org/10.1080/03630269.2020.1731530].
9. Kosaraju V *et al.* Imaging of musculoskeletal manifestations in sickle cell disease patients. *Br J Radiol.* 2017; [Internet] 90(1073):1–9. Acesso em: [18 mai. 2020]. Disponível em: [https://doi.org/10.1259/bjr.20160130].
10. Sachan AA, Lakhkar BN, Lakhkar BB, Sachan S. Is MRI necessary for skeletal evaluation in sickle cell disease. *J Clin Diagnostic Res.* 2015; [Internet] 9(6):TC08-TC12. Acesso em: [18 mai. 2020]. Disponível em: [https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/12747.6095].
11. Kowall, DJ. Imagem por Ressonância Magnética: Entendendo os Princípios e Reconhecendo o Básico. In: Herring W. Radiologia Básica. 3ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2017. 152-157.
12. Rosenkrantz AB, Mendiratta-Lala M, Bartholmai BJ, Ganeshan D, Abramson RG,

- Burton KR, et al. Clinical Utility of Quantitative Fat Imaging. *Academic Radiology*. 2011; [Internet] 22(1):79–80. Acesso em: [6 dez. 2020]. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/j.acra.2014.08.011].
13. Lee SH, Yoo HJ, Yu SM, Hong SH, Choi JY, Chae HD. Fat quantification in the vertebral body: Comparison of modified dixon technique with single-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Korean J Radiol*. 2019; [Internet] 20(1):126–33. Acesso em: [19 mai. 2020]. [Disponível em: https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0174].
 14. Hu F, Yang R, Huang Z, Wang M, Yuan F, Xia C, et al. 3D Multi-Echo Dixon technique for simultaneous assessment of liver steatosis and iron overload in patients with chronic liver diseases: A feasibility study. *Quant Imaging Med Surg*. 2019; [Internet] 9(6):1014–24. Acesso em: [10 set. 2021]. Disponível em: [https://doi.org/10.21037/qims.2019.05.20].
 15. Lins CF, Ernesto C, Salmon G, Nogueira-barbosa MH. Aplicações da técnica Dixon na prática radiológica do sistema musculoesquelético. *Radiol Bras*. 2020; [Internet] (1):1–10. Acesso em: [22 mai. 2020]. Disponível em: [https://doi.org/10.1590/0100-3984.2019.0086].
 16. Rees DC, Gibson JS. Biomarkers in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2012; [Internet] 156(4):433–45. Acesso em: [7 dez. 2020]. Disponível em: [https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08961.x].
 17. Kalpatthi R, Novelli EM. Measuring success: Utility of biomarkers in sickle cell disease clinical trials and care. *Hematol*. 2018; [Internet] 2018(1):482–92. Acesso em: [7 dez. 2020]. Disponível em: [https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.482].
 18. Hoffbrand AV, Moss PAH. Distúrbios genéticos da hemoglobina. In: Hoffbrand AV, Moss PAH. *Fundamentos em hematologia de Hoffbrand*. 7^a ed. Porto Alegre: Artmed; 2018. p. 60–86.
 19. Pinto VM, Balocco M, Quintino S, Forni GL. Sickle cell disease: a review for the internist. *Intern Emerg Med*. 2019; [Internet] 14(7):1051–64. Acesso em: [25 out. 2020]. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/s11739-019-02160-x].
 20. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017; [Internet] 390(10091):311–23. Acesso em: [25 out. 2020]. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30193-9].
 21. Henry ER, Cellmer T, Dunkelberger EB, Metaferia B, Hofrichter J, Li Q, et al. Allosteric control of hemoglobin S fiber formation by oxygen and its relation to the pathophysiology of sickle cell disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; [Internet] 117(26):15018–27. Acesso em: [26 out. 2020] Disponível em: [https://doi.org/10.1073/pnas.1922004117].
 22. Carneiro-Proietti ABF, Kelly S, Miranda Teixeira C, Sabino EC, Alencar CS, Capuani L, et al. Clinical and genetic ancestry profile of a large multi-centre sickle cell disease cohort in Brazil. *Br J Haematol*. 2018; [Internet] 182(6):895–908. Acesso em: [8 mar. 2021]. Disponível em: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.15462].
 23. Benz EJ. Hemoglobinopatias. In: Longo DL. *Hematologia e Oncologia de Harrison*. 2 ed. Porto Alegre: 2015; p. 66–75.

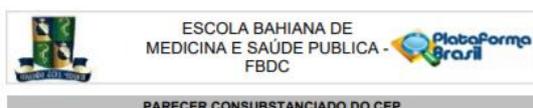
24. Ramos JT, Amorim FS de, Pedrosa FKF, Nunes ACC, Rios MA. Mortalidade por doença falciforme em estado do nordeste brasileiro. *Rev Enferm do Cent oeste Min.* 2015; [Internet] 5(2):1604–12. Acesso em: [10 mar. 2021]. Disponível em: [https://doi.org/10.19175/recom.v0i0.859].
25. Sundd P, Gladwin MT, Novelli EM. Pathophysiology of Sickle Cell Disease. *Physiol Behav.* 2017; [Internet] 176(5):139–48. Acesso em: [26 out. 2020]. Disponível em: [https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012838].
26. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle cell disease. *N Engl J Med.* 2017; [Internet] 376(16):1561–73. Acesso em: [19 mai. 2020]. Disponível em: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1510865].
27. Pintão MCT, Gouvea CP. Hemoglobinopatias. In: *Diagnósticos em Hematologia.* 2ª ed. Barueri: Manole; 2021. p. 131–139.
28. Rodrigues D de OW, Ferreira MCB, Pereira PM, Campos EMS, Oliveira CM de, Bustamante MTT. Diagnóstico Histórico da triagem neonatal para doença falciforme. *Rev APS.* 2010; [Internet] 13(1):34–45. Acesso em: [11 mar. 2021]. Disponível em: [http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/128].
29. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença Falciforme. Conitec [Internet]. Brasília: DF; 2016 [acesso em 11 de mar. 2021] 29(3):204–6. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2016/Relatorio_PCDT_DoencaFalciforme_CP_2016_v2.pdf].
30. Benenson I, Porter S. Sickle Cell Disease: Bone, Joint, Muscle, and Motor Complications. *Orthop Nurs.* 2018; [Internet] 37(4):221–7. Acesso em: [28 out. 2020]. Disponível em: [https://doi.org/10.1097/NOR.0000000000000464].
31. Karampinos DC, Ruschke S, Dieckmeyer M, Diefenbach M, Franz D, Gersing AS, et al. Quantitative MRI and spectroscopy of bone marrow. *J Magn Reson Imaging.* 2018; [Internet] 47(2):332–53. Acesso em: [7 nov. 2020]. Disponível em: [https://doi.org/10.1002/jmri.25769].
32. Gartner L. Sangue e hematopoiese. In: Gartner, L. *Tratado de Histologia.* 4ª ed. Maryland: Elsevier; 2017. p. 266–79.
33. Chan BY, Gill KG, Rebsamen SL, Nguyen JC. MR imaging of pediatric bone marrow. *Radiographics.* 2016; [Internet] 36(6):1911–30. Acesso em: [28 out. 2020]. Disponível em: [https://doi.org/10.1148/rg.2016160056].
34. Ballas SK. Sickle cell disease: Classification of clinical complications and approaches to preventive and therapeutic management. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018; [Internet] 68(2–3):105–28. Acesso em: [19 mai. 2021]. Disponível em: [https://doi.org/10.3233/CH-189002].
35. Du M, Ness S Van, Gordeuk V, Nouraie SM, Nekhai S, Steinberg MH, et al. Biomarker Signatures of Sickle Cell Disease Severity. *Blood Cells Mol Dis.* 2018; [Internet] 72: 1–9. Acesso em: [20 mar. 2021]. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2018.05.001].
36. Habara A, Steinberg MH. Genetic basis of heterogeneity and severity in sickle cell

- disease. *Exp Biol Med*. 2016; [Internet] 241(7):689–96. Acesso em: [24 mar. 2021]. Disponível em: [<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1535370216636726>].
37. Sofka CM, Pavlov H. The History of Clinical Musculoskeletal Radiology. *Radiol Clin North Am*. 2009; [Internet] 47(3):349–56. Acesso em: [10 mar. 2021]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.rcl.2008.12.003>].
 38. Santos A, Santos ML, Ranke F von. Ressonância Magnética. In: Marchiori E. *Introdução à Radiologia*. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA; 2015. p. 23–26.
 39. Hage MCFNS, Iwasaki M. Imagem por ressonância magnética: Princípios básicos. *Cienc Rural*. 2009; [Internet] 39(4):1287–95. Acesso em: [4 nov. 2020]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1590/S0103-84782009005000041>].
 40. Nascimento C. *Ressonância Nuclear Magnética*. 1ª ed. São Paulo: Blucher; 2016.
 41. Dixon RL, Whitlow CT. A base física da imagem diagnóstica. In: Chen MYM, Pope TL, Thomas L, Ott DJ. *Radiologia básica*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2012. p. 26–35.
 42. Westbrook C, Talbot J. *Ressonância Magnética: Aplicações Práticas*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2021. p. 23–56.
 43. Hynes JP, Hughes N, Cunningham P, Kavanagh EC, Eustace SJ. Whole-body MRI of bone marrow: A review. *J Magn Reson Imaging*. 2019; [Internet] 50(6):1687–701. Acesso em: [19 mai. 2020]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1002/jmri.26759>].
 44. Lin S, Ouyang T, Kanekar S. Imaging of Bone Marrow. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016; [Internet] 30(4):945–71. Acesso em: [7 nov. 2020]. Disponível em: [<http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2016.03.012>].
 45. van Vucht N, Santiago R, Lottmann B, Pressney I, Harder D, Sheikh A, et al. The Dixon technique for MRI of the bone marrow. *Skeletal Radiol*. 2019; [Internet] 48(12):1861–74. Acesso em: [19 mai. 2020]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1007/s00256-019-03271-4>].
 46. Mello R de, Ma Y, Ji Y, Du J, Chang E. Quantitative MRI MSK Techniques: An update. *AJR Am J Roetgenol*. 2020; [Internet] 213(3):524–33. Acesso em: [19 mar. 2021]. Disponível em: [<https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.19.21143>].
 47. Castellano G, Salmon CEG. Técnicas quantitativas de imagens por ressonância magnética. *Rev Bras Física Médica*. 2019; [Internet] 13(1):57. Acesso em: [19 out. 2021]. Disponível em: [<https://doi.org/10.29384/rbfm.2019.v13.n1.p57-65>].
 48. Fishbein KW, Makrogiannis SK, Lukas VA, Okine M, Ramachandran R, Ferrucci L, et al. Measurement of fat fraction in the human thymus by localized NMR and three-point Dixon MRI techniques. *Magn Reson Imaging*. 2018; [Internet] 50:110–8. Acesso em: [25 out. 2021]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.mri.2018.03.016>].
 49. Pezeshk P, Alian A, Chhabra A. Role of chemical shift and Dixon based techniques in musculoskeletal MR imaging. *Eur J Radiol*. 2017; [Internet] 94:93–100. Acesso em: [7 nov. 2020]. Disponível em: [<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.06.011>].

50. Ejindu VC, Hine AL, Mashayekhi M, Shorvon PJ, Misra RR. Musculoskeletal manifestations of sickle cell disease. *Radiographics*. 2007; [Internet] 27(4):1005–21. Acesso em: [19 mai. 2020]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1148/rg.274065142>].
51. Souza AC de, Alexandre NMC, Guirardello E de B. Propriedades psicométricas na avaliação de instrumentos: avaliação da confiabilidade e da validade. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2017; [Internet] 26(3):649–59. Acesso em: [20 mai. 2020]. Disponível em: [<https://doi.org/10.5123/s1679-49742017000300022>].
52. Silva AF da, Velo MM de AC, Pereira AC. Importância da reprodutibilidade dos métodos para diagnóstico em odontologia. *Rev da Fac Odontol - UPF*. 2016; [Internet] 21(1):115–20. Acesso em: [5 out. 2021]. Disponível em: [<https://doi.org/10.5335/rfo.v21i1.4433>].
53. Benchoufi M, Matzner-Lober E, Molinari N, Jannot AS, Soyer P. Interobserver agreement issues in radiology. *Diagn Interv Imaging*. 2020; [Internet] 101(10):639–41. Acesso em: [5 out. 2021]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.09.001>].
54. Serai SD, Dillman JR, Trout AT. Proton density fat fraction measurements at 1.5- and 3-T hepatic MR imaging: Same-day agreement among readers and across two imager manufacturers. *Radiology*. 2017; [Internet] 284(1):244–54. Acesso em: [13 ago. 2021]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1148/radiol.2017161786>].
55. Quinn CT. Minireview: Clinical severity in sickle cell disease: the challenges of definition and prognostication. *Exp Biol Med*. 2016; [Internet] 241(7):679–88. Acesso em: [5 out. 2021]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1177/1535370216640385>].
56. Lins CF. Avaliação da medula óssea por ressonância magnética em pacientes com doença falciforme e sua associação com gravidade clínica. Ribeirão Preto: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2020. [Internet]. Acesso em: [14 out. 2021]. Disponível em: [<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17142/tde-09042021-105801/pt-br.php>].
57. Sammer BKM, Sher CA, Huisman AGMT, Seghers JV. Response to the COVID-19 Pandemic: Practical Guide to Rapidly Deploying Home Workstations to Guarantee Radiology Services During Quarantine, Social Distancing, and Stay Home Orders. *Am J Roentgenol*. 2020; [Internet] 215(December):1–4. Acesso em: [20 out. 2021]. Disponível em: [<https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.20.23297>].
58. Alpert JB, Young MG, Lala S V., McGuinness G. Medical Student Engagement and Educational Value of a Remote Clinical Radiology Learning Environment: Creation of Virtual Read-Out Sessions in Response to the COVID-19 Pandemic. *Acad Radiol*. 2021; [Internet] 2021;28(1):112–8. Acesso em: [20 out. 2021]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.09.011>].
59. Brühshwein A, Klever J, Hoffmann A, Huber D, Kaufmann E, Reese S, et al. Free DICOM-Viewers for Veterinary Medicine. *J Digit Imaging*. 2020; [Internet] (33): 54–63. Acesso em: [21 out. 2021]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1007/s10278-019-00194-3>].
60. Davy S, O’Keeffe GW, Mahony N, Phelan N, Barry DS. A practical description and

- student perspective of the integration of radiology into lower limb musculoskeletal anatomy. *Ir J Med Sci.* 2017; [Internet] 186(2):409–17. Acesso em: [20 out. 2021]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1007/s11845-016-1487-6>].
61. Griffith JF, Yeung DKW, Chow SKK, Leung JCS, Ping CL. Reproducibility of MR perfusion and 1H spectroscopy of bone marrow. *J Magn Reson Imaging.* 2009; [Internet] 29(6):1438–42. Acesso em: [14 out. 2021]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1002/jmri.21765>].
 62. Li G, Xu Z, Yuan W, Chang S, Chen Y, Calimente H, et al. Short- and midterm reproducibility of marrow fat measurements using mDixon imaging in healthy postmenopausal women. *Skeletal Radiol.* 2016; [Internet] 45(10):1385–90. Acesso em: [5 out. 2021]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1007/s00256-016-2448-x>].
 63. Schmeel FC, Vomweg T, Träber F, Gerhards A, Enkirch SJ, Faron A, et al. Proton density fat fraction MRI of vertebral bone marrow: Accuracy, repeatability, and reproducibility among readers, field strengths, and imaging platforms. *J Magn Reson Imaging.* 2019; [Internet] 50(6):1762–72. Acesso em: [5 out. 2021]. Disponível em: [<https://doi.org/10.1002/jmri.26748>].

ANEXO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da Medula Óssea por Ressonância Magnética em Pacientes com Doença Falciforme e sua Associação com a Gravidade Clínica

Pesquisador: Carolina Freitas Lins

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 79624017.9.0000.5544

Instituição Proponente: Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

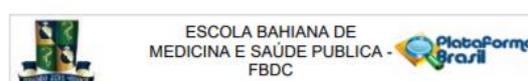
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.480.034

Apresentação do Projeto:

A doença falciforme é um termo genérico atribuído ao grupo das alterações genéticas com domínio da hemoglobina S (Hb S)(1). Dentre elas, destaca-se a anemia falciforme por ser a mais frequente doença monogênica, apresentando acometimento multissistêmico, caracterizado por danos crônicos progressivos em vários órgãos, bem como crises agudas. Esta enfermidade predomina em afrodescendentes, apesar de não ser exclusiva desta população, devido à alta miscigenação. A estimativa da prevalência de indivíduos com traço falciforme (heterozigotos), no Brasil, é de 4% dentro da população geral, com incidência em torno de 1-3/ 1000 nascidos vivos. Na Bahia, onde a descendência africana predomina, a taxa de incidência alcança 1/650 recém nascidos em indivíduos com doença falciforme, e 1/ 17 naqueles com traço falciforme. Existem inúmeras complicações clínicas relacionadas à doença falciforme, sendo as mais frequentes: crises algicas, acidente vascular encefálico, síndrome torácica aguda, infecções, priapismo, úlceras nas pernas, osteonecrose, além de problemas cardíacos e renais. Destacam-se ainda, manifestações crônicas na medula óssea que ocorrem de forma secundária ao aumento na destruição sanguínea dos glóbulos vermelhos. Essas alterações caracterizam-se por hiperplasia da medula hematopoiética (vermelha), ocorrendo persistência da medula vermelha nas crianças e reconversão medular nos adultos. Esse processo de hiperplasia da medula hematopoiética inicia-se no esqueleto axial,



Continuação do Parecer: 2.480.034

Informações Básicas do Projeto	PB INFORMACOES_BASICAS_DO_P ROJETO_1020064.pdf	12/12/2017 00:55:27		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	ProjetoDefinitivoFinal.docx	12/12/2017 00:53:21	Carolina Freitas Lins	Aceito
Investigador	Questionarioprojeto.docx	12/12/2017 00:52:52	Carolina Freitas Lins	Aceito
Outros	RespostaspendenciasCEP.docx	12/12/2017 00:49:26	Carolina Freitas Lins	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLDefinitivoFinal.doc	12/12/2017 00:47:13	Carolina Freitas Lins	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	06/11/2017 16:16:29	Carolina Freitas Lins	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeassentimento.doc	06/11/2017 10:46:12	Carolina Freitas Lins	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termoanuenciaambulatorio.pdf	06/11/2017 10:45:34	Carolina Freitas Lins	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termodeanuenciaDefin.pdf	06/11/2017 10:45:23	Carolina Freitas Lins	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

SALVADOR, 31 de Janeiro de 2018

Assinado por:
Maria Thais de Andrade Catasans
(Coordenador)

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275
Bairro: BROTAS CEP: 40.290-000
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3276-8225 E-mail: cep@bahiana.edu.br

Página 11 de 18

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 275
Bairro: BROTAS CEP: 40.290-000
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3276-8225 E-mail: cep@bahiana.edu.br

Página 12 de 18