



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
CAMPUS DE BOTUCATU



**QUANTIFICAÇÃO DE FIBROSE E ENFISEMA EM PACIENTES COM
PARACOCCIDIOIDOMICOSE (PCM) PULMONAR, ATRAVÉS DE
IMAGENS DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ALTA
RESOLUÇÃO (TCAR)**

MARCELA DE OLIVEIRA

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu para obtenção do título de Mestre em Biologia Geral e Aplicada, área de concentração em Biologia Celular Estrutural e Funcional (BCEF), linha de pesquisa: *Biologia de Processos e Sistemas*.

Orientador: Prof. Adj. José Ricardo de Arruda Miranda.

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Diana Rodrigues de Pina.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
CAMPUS DE BOTUCATU



**QUANTIFICAÇÃO DE FIBROSE E ENFISEMA EM PACIENTES COM
PARACOCCIDIOIDOMICOSE (PCM) PULMONAR, ATRAVÉS DE
IMAGENS DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ALTA
RESOLUÇÃO (TCAR)**

MARCELA DE OLIVEIRA

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu para obtenção do título de Mestre em Biologia Geral e Aplicada, área de concentração em Biologia Celular Estrutural e Funcional (BCEF), linha de pesquisa: *Biologia de Processos e Sistemas*.

Orientador: Prof. Adj. José Ricardo de Arruda Miranda

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Diana Rodrigues de Pina

**BOTUCATU - SP
2012**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: *ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE*

Oliveira, Marcela de.

Quantificação de fibrose e enfisema em pacientes com paracoccidioidomicose (PCM) pulmonar, através de imagens de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) / Marcela de Oliveira. – Botucatu : [s.n.], 2012

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda

Coorientadora: Diana Rodrigues de Pina

Capes: 40106004

1. Pulmões – Doenças obstrutivas.
2. Enfisema pulmonar – Tomografia.
3. Fibrose pulmonar – Tomografia.
4. Paracoccidioidomicose.

Palavras-chave: Algoritmo; Enfisema; Fibrose; Quantificação semiautomática; Tomografia computadorizada de alta resolução.

“Nunca deixe que lhe digam que não vale a pena acreditar no sonho que se tem. Quem acredita sempre alcança”. (Renato Russo).

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, José Roberto de Oliveira e Célia Dionéia de Oliveira, que não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida sempre com muito amor, confiança, dedicação e carinho, e que são os meus exemplos de vida.

À Prof^a. Dr^a. Diana Rodrigues de Pina pela paciência na orientação e apoio no amadurecimento dos meus conhecimentos e conceitos, que contribuíram no desenvolvimento e conclusão desta dissertação de mestrado.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pelo fim de mais esta etapa e por sempre iluminar o meu caminho.

Aos meus pais, José Roberto de Oliveira e Célia Dionéia de Oliveira, por acreditarem no meu potencial e sempre me apoiarem em minhas escolhas com tanto amor e compreensão.

Ao Prof. Adj. José Ricardo de Arruda Miranda pela orientação e ajuda.

À Prof^a. Dr^a. Diana Rodrigues de Pina pela coorientação, confiança, dedicação, paciência, amizade e, acima de tudo, exigência. Gostaria de agradecer a sua competência, a qual foi fundamental para o desenvolvimento desta dissertação de mestrado.

Ao Prof. Dr. Rinaldo Pôncio Mendes por acreditar nesta pesquisa e pela dedicação.

Ao Dr. José Morceli pela paciência nas avaliações visuais.

Aos meus amigos de laboratório pela constante convivência e troca de conhecimentos: Alexandre França Velo, Allan Felipe Fatori Alves, Ana Luiza Menegatti Pavan, Caio César Quini, Dany Bruno Borella dos Santos Graossklaus, Fernando Bacchim, Guilherme Giacomini, Luis Gustavo Simões, Juliana Fernandes, Marcos Felipe de Freitas Calabresi, Marjorie Do Val Ietsugu, Mateus Alvarez, Paulo Fonseca, Rafael Toledo Fernandes de Souza.

Ao Matheus Alvarez pela parceria no desenvolvimento dos algoritmos.

À Cássia (supervisora do setor de tomografia computadorizada) por permitir a minha presença no setor e pela ajuda com os exames utilizados desta pesquisa.

À biomédica Milena Picka por disponibilizar seu tempo em me ajudar a salvar as imagens necessárias para a realização desta pesquisa.

As minhas amigas Letícia Diniz Vieira e Ana Luiza Menegatti Pavan pela verdadeira amizade e companheirismo.

À Priscileila Ferrari, que em pouco tempo se tornou uma grande companheira.

Ao meu melhor amigo Renato Paschoal Prado pela amizade sincera e confiança, por me “aturar” em todos os momentos e pelas caronas.

A todas as minhas amigas de Catanduva: Ana Elisa, Fabiola, Fernanda Brussi, Fernanda Trindade, Lara, Mariana, Mariele, Raíssa e Tais, que mesmo com a distância sempre me apoiaram e me deram forças para não desistir dos meus objetivos.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram para a conclusão deste trabalho.

À CAPES pelo apoio financeiro.

RESUMO

A Paracoccidiodomicose (PCM) é uma importante doença sistêmica que acomete os pulmões, e mesmo após tratamento eficaz deixa sequelas como fibrose e enfisemas pulmonares. É muito importante que as sequelas provenientes da doença sejam quantificadas com precisão. Assim, a Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) se tornou o exame de diagnóstico por imagem mais utilizado para a avaliação das sequelas da PCM. O diagnóstico auxiliado por sistemas computacionais pode ajudar a produzir uma avaliação mais precisa das sequelas (fibrose e enfisema) causadas pela PCM. Esta pesquisa tem como objetivo o desenvolvimento de algoritmos em ambiente computacional Matlab® capazes de quantificar objetivamente fibrose e enfisema em pacientes com PCM confirmada. O algoritmo consiste em selecionar a região de interesse (ROI), e por meio da utilização de máscaras, filtros de densidades e operadores morfológicos, obter a quantificação da área lesionada em relação à área sadia do pulmão. O método proposto foi testado em 30 exames de TCAR de pacientes com PCM confirmada. Os resultados das quantificações objetivas foram comparados com as avaliações visuais realizadas por um especialista da área de radiologia, e apresentaram uma maior diferença de 39,14% para fibrose e 18,7% para enfisema.

Para validar a eficiência do método proposto nessa pesquisa, em distinguir as estruturas pulmonares e realizar suas quantificações, foi construído um fantoma virtual pulmonar. Os valores da composição do fantoma foram comparados com os valores obtidos pelo algoritmo, apresentando diferença de 11,5% para enfisema e de 4,5% para fibrose. Em relação à comparação dos resultados das composições dos fantasmas com a avaliação visual realizada pelo radiologista, foi verificada uma diferença de 40% e 23% para fibrose e enfisema, respectivamente.

A quantificação objetiva de fibrose e enfisema da PCM é original. Os resultados mostram a exequibilidade e confiabilidade do método. Vale enfatizar que os algoritmos de quantificação de fibrose e enfisema podem ser utilizados em procedimentos de quantificação de quaisquer doenças com esse tipo de sequelas.

Palavras-chave: Paracoccidioidomicose (PCM), Matlab, Enfisema, Fibrose, Quantificação Objetiva e Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR).

ABSTRACT

The paracoccidioidomycosis (PCM) is a major systemic disease affecting the lungs, and even after effective treatment leaves sequelae such as fibrosis and pulmonary emphysema. It is very important that the sequelae from disease be quantified with greater accuracy. Thus, the High Resolution Computed Tomography (HRCT) has become the diagnostic imaging test most widely used to assess the sequelae of the PCM. The computer-aided diagnosis systems can help produce a more precise assessment of the sequelae (fibrosis and emphysema) caused by PCM. This research aims to develop algorithms in environment Matlab® capable of objectively quantify fibrosis and emphysema in patients with PCM. The algorithm consists of selecting the region of interest (ROI), and by the use of masks, density filters and morphological operators, to obtain the quantification of lesion area compared to the area of healthy lung. The proposed method was tested on 30 HRCT scans of patients with PCM. The results of objective quantification were compared with visual evaluations performed by specialist radiology, and showed a greater difference of 39.14% and 18.7% for fibrosis and emphysema, respectively.

To validate the efficiency of the proposed method in this research, in distinguishing lung structures and conduct their baseline, we built a virtual phantom lung. The values of the composition of the phantom were compared with the values obtained by the algorithm, showing a difference of 11.5% to emphysema and fibrosis to 4.5%. In comparing the results of compositions of the phantoms with the visual evaluation performed by the radiologist, there was a difference of 40% and 23% for fibrosis and emphysema, respectively.

The objective quantification of fibrosis and emphysema is the original PCM. The results show the feasibility and reliability of the method. It is worth emphasizing that the

algorithms quantification of fibrosis and emphysema can be used in procedures for quantifying any diseases with such sequelae.

Keywords: Paracoccidioidomycosis (PCM), Matlab, Emphysema, Fibrosis, Objective Quantification and High-Resolution Computed Tomography (HRCT).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação dos lobos pulmonares.....	06
Figura 2. Esquema representativo dos brônquios, bronquíolos e alvéolos pulmonares.....	07
Figura 3. Representação do interior do <i>gantry</i> , onde está localizado o tubo de raios-x e o anel de detectores.....	08
Figura 4. Representação das unidades físicas de volume da imagem tomográfica.....	09
Figura 5. Exemplo do histograma de uma região de interesse (ROI) retirada de um pulmão normal.....	11
Figura 6. Segmentação manual da região de interesse.....	14
Figura 7. Histograma da região delimitada no passo anterior para quantificação de fibrose. Os picos das gaussianas são referentes às estruturas de interesse: pulmão normal e fibrose.....	14
Figura 8. Limiarização da região delimitada no passo (1).....	15
Figura 9. a) Área de fibrose obtida após a limiarização. b) Aplicação da operação de <i>bridge</i> seguida de <i>filling</i> , a qual define melhor a borda da área acometida por fibrose (por exemplo, os detalhes indicados pelas setas vermelhas passaram a ser definidos).....	16
Figura 10. Segmentação manual da região de interesse.....	17
Figura 11. Histograma da região delimitada no passo anterior para a quantificação de enfisema. O pico da gaussiana é referente à estrutura de interesse: enfisema.....	17
Figura 12. Limiarização da região delimitada no passo (1).....	18

Figura 13. a) Área de enfisema obtida após a limiarização realizada no passo anterior. b) Aplicação da operação de majoritariedade, a qual preenche melhor a área acometida por enfisema, diminuindo a chance de perder pixels reais de enfisema.....	19
Figura 14. a) Aplicação da operação de erosão. b) Aplicação da operação de dilatação. As duas operações foram aplicadas para retirar os falsos positivos e preservar as características morfológicas reais da estrutura.....	19
Figura 15. Histograma das regiões de interesse.....	20
Figura 16. Exemplo da superfície da máscara do fantoma virtual gerada.....	21
Figura 17. Exemplos de cortes dos fantasmas virtuais de pulmão gerados computacionalmente. A), B) e C) Corte do fantoma de pulmão gerado contendo diferentes áreas acometidas por fibrose (lado direito) e enfisema (lado esquerdo) e D) Corte do fantoma de pulmão normal.....	22
Figura 18. Dispersão referente aos <i>scores</i> obtidos para avaliação visual e objetiva para enfisema.....	26
Figura 19. Dispersão para a diferença e média entre os <i>scores</i> da avaliação visual e do algoritmo para enfisema.....	27
Figura 20. Dispersão referente aos <i>scores</i> obtidos pela avaliação visual e objetiva para fibrose no LSE.....	28
Figura 21. Dispersão para a diferença e média entre os <i>scores</i> da avaliação visual e do algoritmo pra fibrose no LSE.....	29
Figura 22. Dispersão referente aos <i>scores</i> obtidos pela avaliação visual e objetiva para fibrose no LIE.....	29

Figura 23. Dispersão para diferença e média entre os <i>scores</i> da avaliação visual e do algoritmo para fibrose no LIE.....	30
Figura 24. Dispersão referente aos <i>scores</i> obtidos pela avaliação visual e objetiva para fibrose no LSD.....	30
Figura 25. Dispersão para diferença e média entre os <i>scores</i> da avaliação visual e do algoritmo para fibrose no LSD.....	31
Figura 26. Dispersão referente aos <i>scores</i> obtidos pela avaliação visual e objetiva para fibrose no LMD.....	31
Figura 27. Dispersão para a diferença e média entre os <i>scores</i> da avaliação visual e do algoritmo para fibrose no LMD.....	32
Figura 28. Dispersão referente aos <i>scores</i> obtidos pela avaliação visual e objetiva para fibrose no LID.....	32
Figura 29. Dispersão para a diferença e media entre os <i>scores</i> da avaliação visual e do algoritmo para fibrose no LID.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Quantificação por <i>score</i> visual conforme acometimento pulmonar por fibrose.....	23
Tabela 2. Quantificação por <i>score</i> visual conforme acometimento pulmonar por enfisema.....	23
Tabela 3. Comparação entre as avaliações visuais, objetivas e os valores da composição dos fantasmas.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

A.O: Avaliação Objetiva

A.V: Avaliação Visual

C.F: Composição do Fantoma

CT: Computed Tomography

HC-FMB: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

HRCT: High Resolution Computed Tomography

HU: Hounsfield Unit

LIC: Limite Inferior de Concordância

LID: Lobo Inferior Direito

LIE: Lobo Inferior Esquerdo

LMD: Lobo Médio Direito

LSC: Limite Superior de Concordância

LSD: Lobo Superior Direito

LSE: Lobo Superir Esquerdo

N/F/E: Normal/Fibrose/Enfisema

P. brasiliensis: Paracoccidioides brasiliensis

PCM: Paracoccidioidomicose

ROI: Região de Interesse/ Region of Interest

TCAR: Tomografia Computadorizada de Alta Resolução

SUMÁRIO

CAPÍTULO I

1. Introdução.....	1
---------------------------	----------

CAPÍTULO II

2. Objetivos.....	5
--------------------------	----------

CAPÍTULO III

3. Fundamentos Teóricos.....	6
3.1. Anatomia do Pulmão.....	6
3.2. Sequelas Pulmonares da Paracoccidioidomicose.....	7
3.3. A Imagem Tomográfica.....	8

CAPÍTULO IV

4. Metodologia.....	12
4.1. Aquisição e Protocolo das Imagens.....	12
4.2. Desenvolvimento do Algoritmo.....	13
4.2.1. <i>Quantificação Objetiva de Fibrose.....</i>	<i>13</i>
4.2.2. <i>Quantificação Objetiva de Enfisema.....</i>	<i>16</i>

4.3. Validação: Desenvolvimento e Construção dos Fantomas Virtuais.....	20
4.4. Avaliação Visual.....	23
4.5. Metodologia Estatística.....	24

CAPÍTULO V

5. Resultados	25
5.1. Comparação Entre As Avaliações Visuais e Objetivas com Relação ao Fantoma.....	25
5.2. Avaliação Visual X Quantificação Objetiva.....	26
5.2.1. <i>Enfisema</i>	26
5.2.2. <i>Fibrose</i>	27

CAPÍTULO VI

6. Discussão.....	34
--------------------------	-----------

CAPÍTULO VII

7. Conclusões.....	3
---------------------------	----------

CAPÍTULO VIII

8. Referências.....	35
----------------------------	-----------

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO

A Paracoccidioidomicose (PCM), antes denominada blastomicose sul-americana, é uma doença sistêmica e endêmica que envolve principalmente pulmões, membranas mucosas, sistema fagocítico mononuclear, pele e adrenais^[1], embora possa comprometer qualquer órgão^[2]. É causada pelo fungo termodimórfico^[3] *Paracoccidioides brasiliensis*, que tem como principal porta de entrada a via inalatória^[4-6] e acomete os pulmões em cerca de 75% dos casos^[7-9].

A doença foi descrita pela primeira vez em 1908, pelo cientista brasileiro Lutz^[10]. Em 1930, Floriano Paulo de Almeida sugeriu a denominação *Paracoccidioides brasiliensis*^[11], que persiste até hoje. Em 1971, no simpósio realizado em Medellin, Colômbia, sob auspícios da Organização Pan Americana de Saúde, foi instituído o termo Paracoccidioidomicose, para que o nome da doença fosse sugestivo de seu agente etiológico^[12].

A PCM é uma infecção fúngica com distribuição geográfica restrita à América Latina. Brasil, Venezuela e Colômbia lideram em número de casos^[13,14]. No Brasil as Regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste são as que apresentam maior prevalência da doença^[15]. Estudo realizado com base em atestados de óbito, no período de 1980 a 1995, demonstrou que a PCM era a oitava causa de morte entre as doenças infecciosas crônicas e apresentava a mais elevada taxa de mortalidade entre as micoses sistêmicas^[16]. Foi demonstrado, também utilizando atestados de óbito, que o Estado de São Paulo apresentava maior proporção em casos do que a

proporção para o Brasil como um todo, e que na Região de Botucatu, a taxa era ainda muito maior^[17].

Ao entrar no organismo o *P. brasiliensis* pode, dependendo da resposta imune do hospedeiro, multiplicar-se ou ser em parte destruído e em parte assumir a forma latente. No primeiro caso o fungo é responsável por induzir a forma aguda/subaguda, que predomina em crianças, adolescentes e adultos jovens. No segundo caso a doença é ocasionada por reativação das formas latentes e se apresenta na forma crônica, comprometendo adultos com mais de 30 anos de idade, e com frequência envolve os pulmões. A reativação desses focos latentes determina o aparecimento de sinais e sintomas, que caracterizam a doença ativa^[18].

A maioria dos casos de PCM predomina em trabalhadores rurais do sexo masculino. A razão de masculinidade é de 1,7:1,0 na forma aguda/subaguda e de 22,0:1,0 na forma crônica. O tratamento da PCM, mesmo quando eficaz, leva a sequelas tais como fibrose e enfisema pulmonares. Muitos pacientes sofrem restrições na qualidade de vida devido às sequelas, em especial as pulmonares^[19].

A PCM se apresenta sob três formas clínicas principais: forma aguda ou subaguda, forma crônica e forma residual. A forma aguda ou subaguda, também chamada forma juvenil, é responsável por 20 a 25% dos casos, acomete em geral crianças, adolescentes e adultos jovens, caracteriza-se por apresentar instalação mais rápida, de algumas semanas a poucos meses. Nessa forma clínica as manifestações pulmonares são raras. A forma crônica ou do adulto ocorre em 75% a 80% dos casos; em geral acomete indivíduos com idade superior a 30 anos e que apresentam história clínica de longa duração, com frequência acima de seis meses^[19]. As manifestações pulmonares são muito frequentes nesta forma clínica e em geral estão associadas ao comprometimento de outros órgãos, tais como mucosa das vias aerodigestivas superiores, pele e, por vezes, adrenais. As formas residuais, também

denominadas sequelas, são observadas após tratamento e se caracterizam pelas manifestações clínicas ligadas às sequelas observadas após tratamento, entre as quais se destacam fibrose e enfisema pulmonares^[20].

O comprometimento pulmonar tem sido avaliado através de imagens de radiografia simples de tórax. As lesões pulmonares, causadas pela PCM, foram classificadas nos seguintes tipos: 1) micronodular; 2) nodular; 3) infiltrativo; 4) pneumônico; 5) cavitário; 6) fibrótico; e 7) misto, o qual compreendia a presença de mais de um padrão, na mesma radiografia^[6]. Contudo, pequenas diferenças de atenuação entre tecido pulmonar normal e lesado podem ser de difícil observação à radiografia simples de tórax^[21]. Assim, o advento da tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) trouxe grande contribuição à avaliação das lesões pulmonares da PCM^[4,22-25].

São poucos os estudos na literatura que abrangem os aspectos da TCAR na PCM pulmonar^[4,26,27]. Nesses trabalhos os padrões radiológicos observados, causados pela doença, foram avaliados por especialistas na área de radiologia, baseando em protocolos de visualização correspondentes às frequências de ocorrência dos principais achados (dentre eles fibrose e enfisema). No ano de 1999 foram avaliadas as lesões pulmonares de 41 pacientes com a forma crônica da PCM^[27]. Em 2006 foram descritos os padrões tomográficos encontrados em 37 pacientes com envolvimento pulmonar crônico, em dois momentos distintos do processo evolutivo da doença: na fase ativa (antes do tratamento) e na fase inativa (a partir do sexto mês de tratamento específico)^[26]. Por fim, em 2012, foram analisados os aspectos encontrados nas TCAR do tórax de 30 pacientes com PCM: 14 pacientes ainda não haviam iniciado qualquer tipo de tratamento, 7 deles estavam em tratamento durante um período de um mês a sete anos e em 9 pacientes não se conseguiu determinar o tempo de tratamento^[4]. É importante salientar que em todas as avaliações da PCM, descritas na literatura, a partir de imagens TCAR, consideraram a frequência com que o padrão

radiológico é encontrado no pulmão, sem quantificar a área atingida por uma alteração/lesão em particular.

A utilização de sistemas computacionais proporcionou uma avaliação mais objetiva das imagens de TCAR^[28], de pacientes com lesão pulmonares intersticiais. Dessa forma, o objetivo desta pesquisa foi desenvolver um método original de quantificação objetiva das áreas de fibrose e enfisema em pacientes com PCM tratada, a partir de imagens de TCAR. O método proposto traz como contribuição original o processo de distinguir fibrose e enfisema, e a determinação objetiva da porcentagem pulmonar comprometido pelas mesmas.

O Capítulo II abordará os fundamentos teóricos essenciais para a compreensão de princípios focados nesta pesquisa. O Capítulo III apresentará a metodologia realizada, compreendendo a aquisição e protocolos das imagens, o desenvolvimento dos algoritmos a validação dos mesmos e sua aplicação. O Capítulo IV apresentará os resultados dessa pesquisa com suas respectivas discussões. Finalmente o Capítulo V apresentará as conclusões finais deste estudo.

CAPÍTULO II

2. OBJETIVO

Este trabalho foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB) da UNESP e no Laboratório de Física Aplicada ao Radiodiagnóstico. Possui como objetivo principal o desenvolvimento de algoritmos que distinguem e quantificam semiautomaticamente as áreas pulmonares acometidas por fibrose e enfisema, para isso contou com os seguintes objetivos específicos:

- Desenvolver os algoritmos para detecção das áreas de interesse (fibrose e enfisema) nos exames de TCAR previamente selecionados;
- Quantificação semiautomática destas respectivas regiões em percentagem pulmonar comprometida por fibrose e enfisema;
- Comparar as avaliações visuais e semiautomáticas das áreas acometidas pelas estruturas de interesse;
- Validar a eficácia dos algoritmos com o desenvolvimento e construção dos fantasmas virtuais.

CAPÍTULO III

3. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

3.1. Anatomia do Pulmão

Os pulmões do ser humano são órgãos do sistema respiratório, responsáveis pelas trocas gasosas entre o ambiente e o sangue. São dois órgãos de forma piramidal, de consistência esponjosa e estão localizados na caixa torácica. Os pulmões humanos são revestidos externamente por uma membrana chamada pleura e são divididos em segmentos denominados lobos. O pulmão esquerdo possui dois lobos (superior e inferior) e o direito possui três (superior, médio e inferior), conforme ilustra a figura 1^[29].



Figura 1. Representação dos lobos pulmonares ^[29].

Internamente os pulmões são compostos de brônquios (principal, secundário e terciário) que se ramificam em bronquíolos e terminam em alvéolos pulmonares (representados também de forma magnificada), conforme ilustra a figura 2^[30].

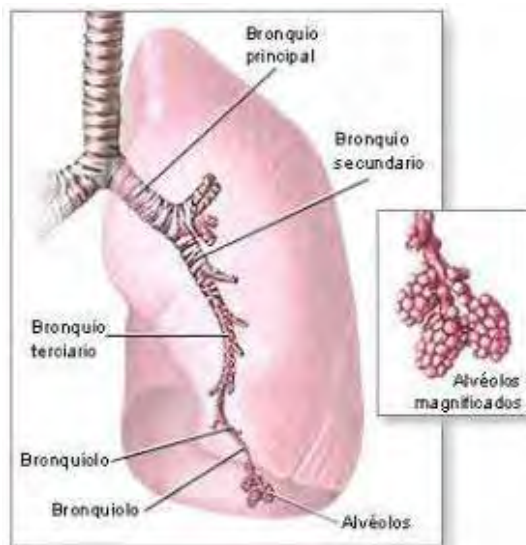


Figura 2. Esquema representativo dos brônquios, bronquíolos e alvéolos pulmonares^[30].

As sequelas da PCM comprometem diretamente a anatomia pulmonar. Os brônquios e bronquíolos podem sofrer dilatação ou redução de calibre. E os lobos pulmonares muitas vezes sofrem alterações de tamanho, pois a formação de fibrose pode contrair o volume pulmonar, ao passo que as áreas de enfisema podem comprometer o volume do pulmão.

3.2. Sequelas Pulmonares da Paracoccidioidomicose

As sequelas se caracterizam pelas manifestações cicatriciais que se seguem ao tratamento da micose^[31]. Nos pulmões, causam lesões residuais de fibrose e enfisema pulmonares. Essas lesões são detectadas em exames de radiografia simples de tórax, tomografia computadorizada, tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) e função pulmonar.

A avaliação realizada de maneira visual por especialista na área de radiologia implica na variabilidade do diagnóstico da área pulmonar atingida por fibrose e enfisema, tanto em avaliações consecutivas realizadas pelo mesmo observador quanto em análises feitas por diferentes observadores^[22,28].

As avaliações tomográficas tem apresentado frequência de fibrose e enfisema como padrão radiológico, ocasionado pelas sequelas da PCM. A utilização de sistemas computacionais pode contribuir para quantificações mais precisas dessas sequelas.

3.3. A Imagem Tomográfica

A Tomografia Computadorizada (CT do inglês *Computed Tomography*) é um método de diagnóstico por imagem desenvolvido no início da década de 70 pelo engenheiro Hounsfield^[32] e pelo físico norte americano Comark, criação que lhes valeu o prêmio Nobel de Medicina de 1979^[33,34]. O aparelho de CT apresenta três componentes principais: o *gantry*, no interior do qual se localizam um anel de detectores de radiação e o tubo de raios-x; a mesa, que acomoda o paciente e que durante a realização do exame movimenta-se em direção ao interior do *gantry* e o computador, responsável por reconstruir a imagem tomográfica a partir das informações obtidas no *gantry*. A fonte de raios-x emite um feixe colimado em forma de leque, direcionado a um anel de diversos detectores, conforme ilustrado na figura 3.

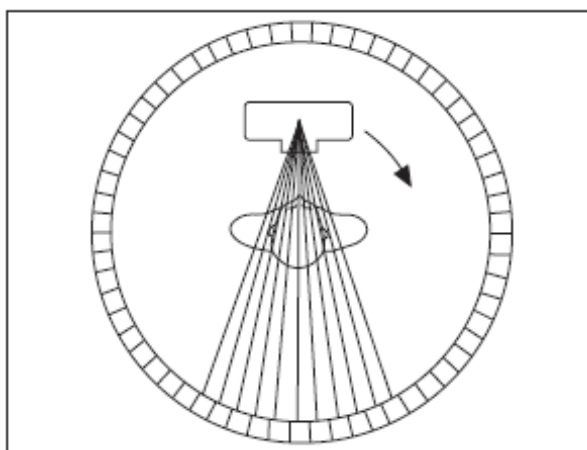


Figura 3. Representação do interior do *gantry*, onde está localizado o tubo de raios-x e o anel de detectores^[34].

A imagem gerada pela TC tem como princípio de formação, a reconstrução das estruturas internas de um corpo, realizada a partir de múltiplas projeções do mesmo^[35]. Estas reconstruções são obtidas pela detecção da radiação transmitida através de uma região anatômica, a qual é realizada por detectores de estado sólido ou detectores a gás^[35]. A radiação transmitida detectada é correspondente à atenuação tecidual da região que está sendo imageada.

A atenuação tecidual retrata a alteração de densidade no voxel, que é a unidade de volume física a ser imageada pela CT^[36]. A figura 4 ilustra as unidades de volume físicas que compõem a imagem tomográfica; o tamanho do pixel é representado por a e b, e c representa a espessura do corte referente ao tamanho do voxel.

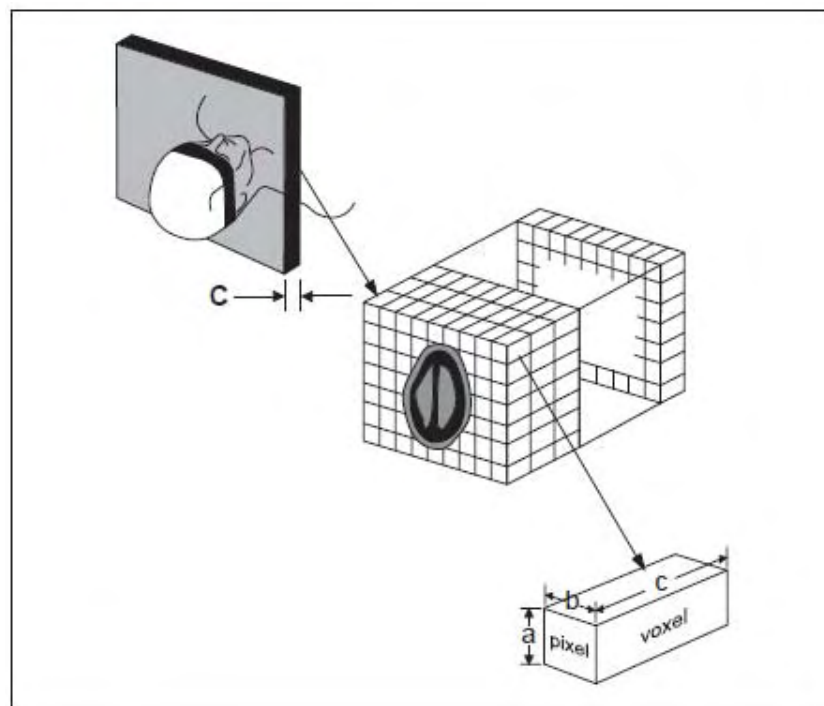


Figura 4. Representação das unidades de volume físicas da imagem tomográfica^[36].

As estruturas imageadas pela técnica de CT fazem com que cada tecido tenha uma "gama de atenuação" referente às suas densidades. As densidades de cada estrutura são representadas pelo número CT do tecido (medidas em HU do inglês *Hounsfield Unit*)^[35,37].

O pulmão normal possui número CT por volta de -800HU. Porém, se for realizado um levantamento de quantos pixels estão presentes em um *slice* (apenas um corte do exame de TCAR) de um pulmão normal, serão determinadas intensidades variando de -500HU até -900HU^[38]. Isto significa que para uma mesma estrutura, temos diferentes coeficientes de atenuação medidos. Desta forma, esta variação de número CT em uma única estrutura é devida a fatores relacionados ao policromatismo do feixe (o que causa diferença na atenuação de um material, pois o coeficiente de atenuação é diretamente dependente da energia do feixe), sistema detector, variabilidade biológica e pelo fato de que uma estrutura biológica é composta por diferentes tecidos atenuantes^[35]. Tais fatores, somando-se ainda o ruído inerente de cada sensor do equipamento e sua resposta à intensidade e energia do feixe, contribuem para o aumento da variação no número CT, para uma mesma região anatômica. Dessa forma, adotar um método onde se utiliza uma segmentação automática do número de CT, para avaliação da atenuação do feixe com a estrutura em estudo, não é um método eficaz^[35].

O estudo da variação da atenuação por meio de gaussianas durante a análise dos histogramas de exames de TCAR mostra-se viável e eficiente^[37]. As gaussianas são obtidas, baseando-se na distribuição dos números de CT (frequência), para uma determinada região anatômica. A figura 5 ilustra o histograma que representa a quantidade de pixel (frequência) em função da densidade (valor da atenuação de cada estrutura em unidade HU) para uma região de interesse (ROI) de um corte de pulmão normal^[39].

Nesta pesquisa, o histograma da imagem será utilizado para a definição do limiar correspondente à faixa de densidade das estruturas de interesse.

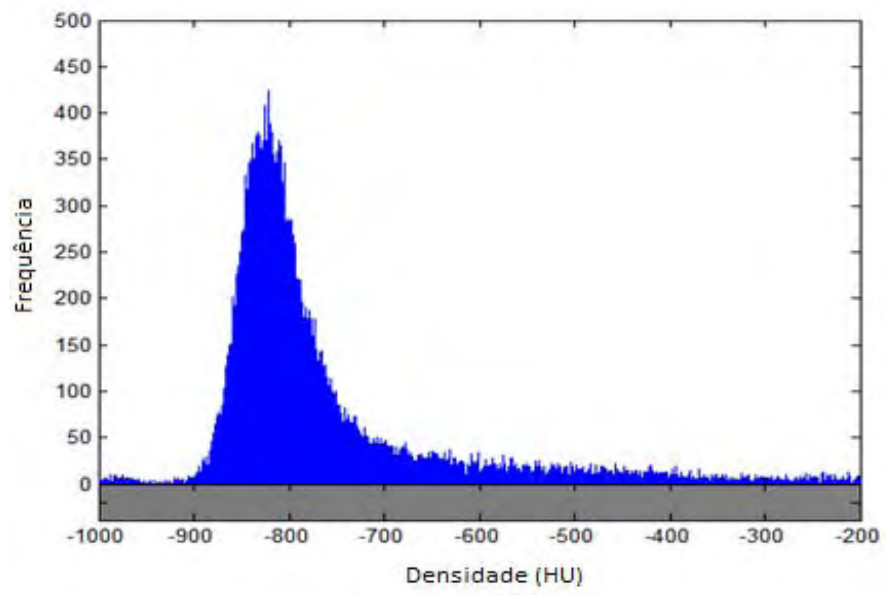


Figura 5. Exemplo do histograma de uma região de interesse (ROI) retirada de um pulmão normal^[39].

CAPÍTULO IV

4. METODOLOGIA

4.1. Aquisição e Protocolo das Imagens

Neste estudo foram utilizados 30 exames retrospectivos de TCAR do tórax de pacientes do sexo masculino, na faixa etária de 30 a 65 anos de idade, com sequelas de PCM, realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB de Botucatu), devidamente aprovado pelo comitê de ética institucional.

A seleção dos pacientes foi baseada nos seguintes fatores:

Fatores de inclusão dos indivíduos: foram incluídos pacientes com PCM confirmada pela identificação de *P. brasiliensis*, e/ou, apenas com a presença de anticorpos séricos anti-*P. brasiliensis* determinados pela reação de imunodifusão dupla em gel ágar, que apresentam comprometimento pulmonar paracoccidióidico. Foram estudados pacientes que tiveram admissão no Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitológicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, os quais apresentaram a forma crônica da PCM com envolvimento pulmonar caracterizado por queixas respiratórias e radiografia de tórax com lesões intersticiais e/ou alveolares. O tratamento dos pacientes foi considerado com sucesso quando o paciente apresentou cura clínica, negatificação sorológica, e no pulmão contendo cicatrizes fibróticas e diferentes quantidades de enfisema.

Fatores de exclusão dos indivíduos: foram fatores de exclusão a presença: de qualquer outra doença que possa comprometer os pulmões, de outras doenças sistêmicas e de fatores agravantes, exceto tabagismo e alcoolismo.

As imagens foram obtidas no equipamento fabricado pela Shimadzu Co, modelo helicoidal SCT-7000TS. O protocolo utilizado pelo setor de tomografia computadorizada do HC-FMB-UNESP para realização dos exames foi: técnica de alta resolução (1mm de espessura e 10mm de incremento), desde os ápices pulmonares até a cúpula diafragmática; sem administração de contraste; de 20 a 30 *slices* por TCAR; janela de 800HU e nível de - 600HU.

4.2. Desenvolvimento dos Algoritmos

Os algoritmos computacionais desenvolvidos neste estudo tiveram como objetivo quantificar objetivamente as áreas atingidas por fibrose e enfisema pulmonares, presentes em um *slice* da TCAR. A seguir será descrito o procedimento de quantificação do algoritmo para fibrose e enfisema, realizado em um computador Positivo - Windows 7 Ultimate, processador Intel(R) Pentium (R) Dual CPU T3400, memória RAM 3,00GB e a ferramenta Matlab® versão 7.9.0 (R2009b).

4.2.1. Quantificação Objetiva de Fibrose

O algoritmo desenvolvido para quantificação de fibrose consiste nos seguintes passos:

1. O operador insere duas ROIs (do inglês *region of interest*), usadas para a confecção das máscaras para pulmão direito e esquerdo, realizando assim a segmentação do pulmão. A segmentação das bordas pulmonares foi realizada de maneira manual, conforme apresentada na figura 6:

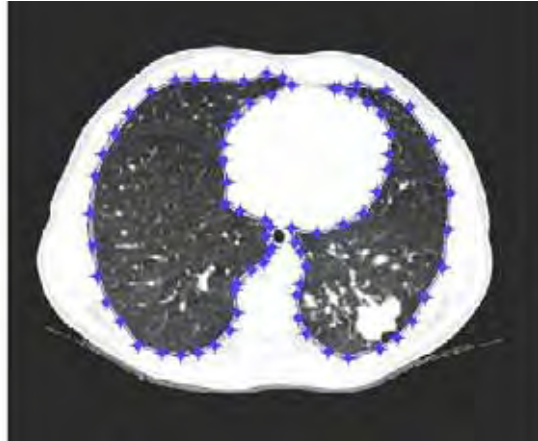


Figura 6. Segmentação manual da região de interesse.

2. A seguir foi gerado um histograma da região de interesse delimitada no passo 1. A figura 7 ilustra o histograma que representa a quantidade de pixels (frequência) em função da densidade (valor da atenuação de cada estrutura em unidade HU) da região de interesse delimitada no passo anterior:

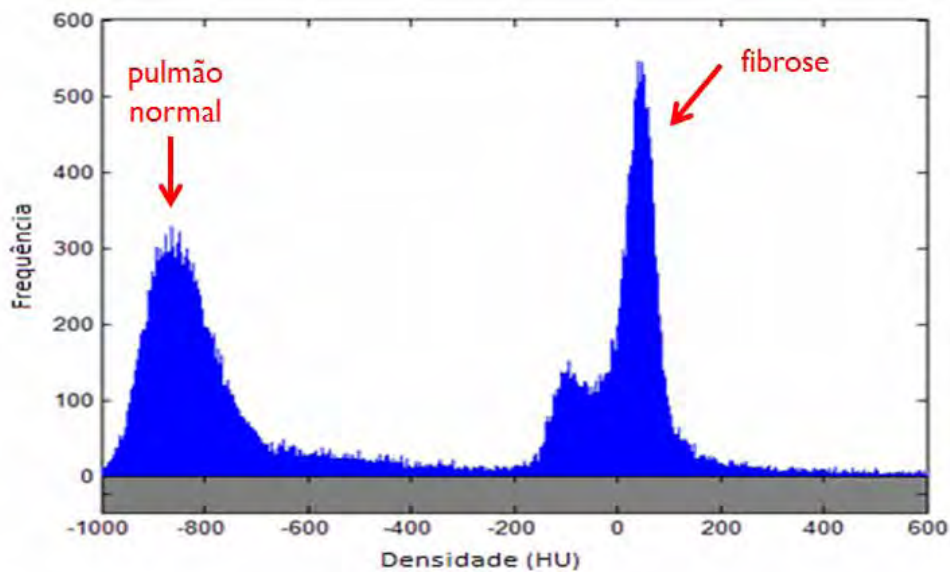


Figura 7. Histograma da região delimitada no passo anterior para a quantificação de fibrose. Os picos das gaussianas são referentes as estruturas de interesse: pulmão normal e fibrose.

3. A seguir foi definido o limiar de ocorrência de fibrose (75 HU). Esse valor foi definido com o limiar obtido pelo histograma da imagem, corroborando com os dados da literatura^[40];

4. Na sequência foi adotado o método da limiarização utilizando a equação 1^[40]. Esse processo se faz necessário para determinar a área de interesse (fibrose).

$$\begin{cases} \text{se } (\mu p - \sigma p) \leq n(i,j,k) \leq (\mu p + \sigma p) \text{ então } n(i,j,k) = 1 \\ \text{senão } n(i,j,k) = 0 \end{cases} \quad (1)$$

onde μp e σp são respectivamente a média e o desvio padrão dos limiares, n é a HU apresentada na dimensão i, j e k . O resultado dessa aplicação pode ser observado na figura 8.

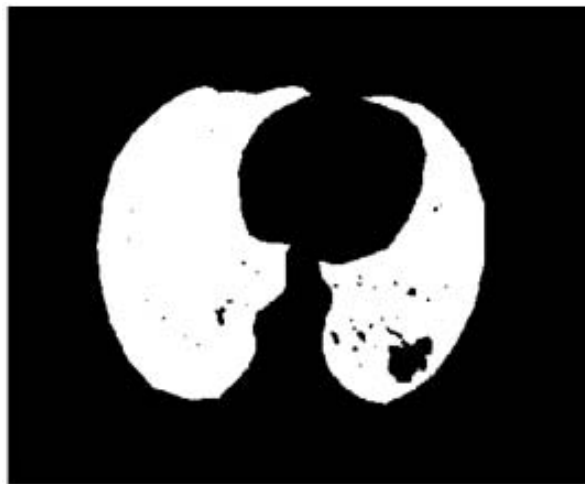


Figura 8. Limiarização da região delimitada no passo 1.

5. Para diminuir a quantidade de pixels falsos positivos é aplicada à imagem uma operação de *bridge* seguida de *filling*. Esse procedimento leva em conta que os pixels com de fibrose, cercados por pixels de pulmão normal, possuem uma maior probabilidade de representarem tecido pulmonar normal do que fibrose. Na figura 9 são ilustradas as áreas consideradas fibroses. A figura 9.a) apresenta a área atingida por fibrose após a limiarização. A figura 9.b) apresenta a melhor delimitação das bordas das áreas atingidas por fibrose após serem aplicados os operadores anteriormente mencionados.

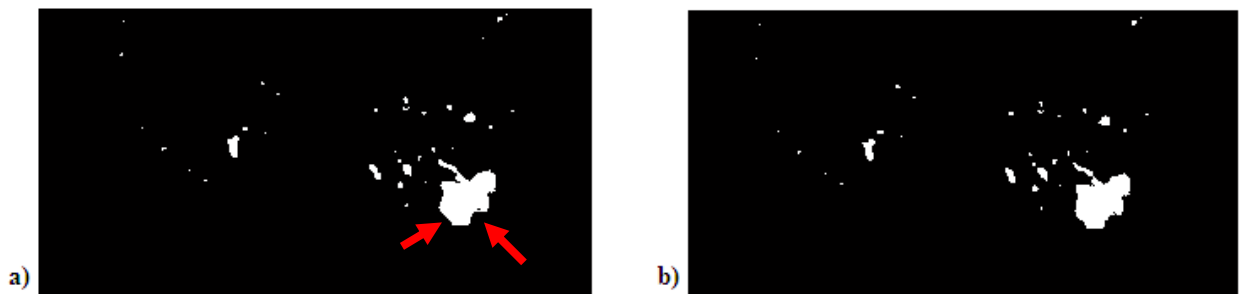


Figura 9. a) Área de fibrose obtida após a limiarização. b) Aplicação da operação de *bridge* seguida de *filling*, a qual define melhor a borda da área acometida por fibrose (por exemplo, os detalhes indicados pelas setas vermelhas passaram a ser definidos).

6. Finalmente é realizada uma contagem automática dos pixels atingidos por fibrose e a quantificação percentual da área acometida.

7. Todo o procedimento foi realizado para cada *slice*, de modo a integrar todos os *slices* que constituem o exame de pulmão. Para a quantificação de fibrose os valores são dados por cada lobo^[41].

4.2.2. *Quantificação Objetiva de Enfisema*

O algoritmo desenvolvido para quantificação de enfisema consiste nos seguintes passos:

1. O operador insere duas ROIs (do inglês *region of interest*), usadas para a confecção das máscaras para pulmão direito e esquerdo, realizando assim a segmentação do pulmão. A segmentação das bordas pulmonares foi realizada de maneira manual, conforme apresentada na figura 10:

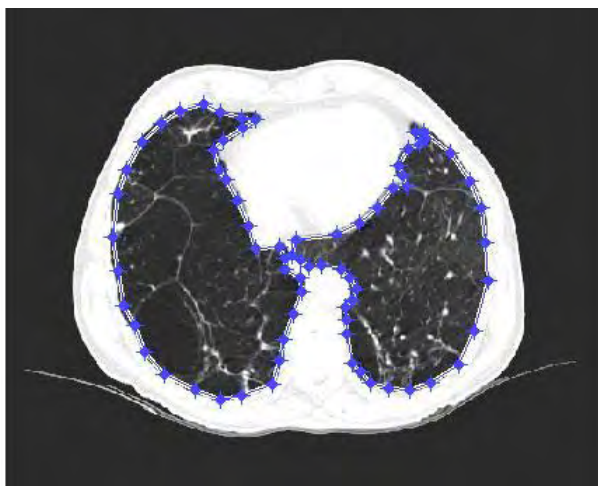


Figura 10. Segmentação manual da região de interesse.

2. A seguir é gerado um histograma da região de interesse delimitada no passo 1. A figura 11 ilustra o histograma que representa a quantidade de pixel (frequência) em função da densidade (valor da atenuação de cada estrutura em unidade HU) da região de interesse delimitada no passo anterior:

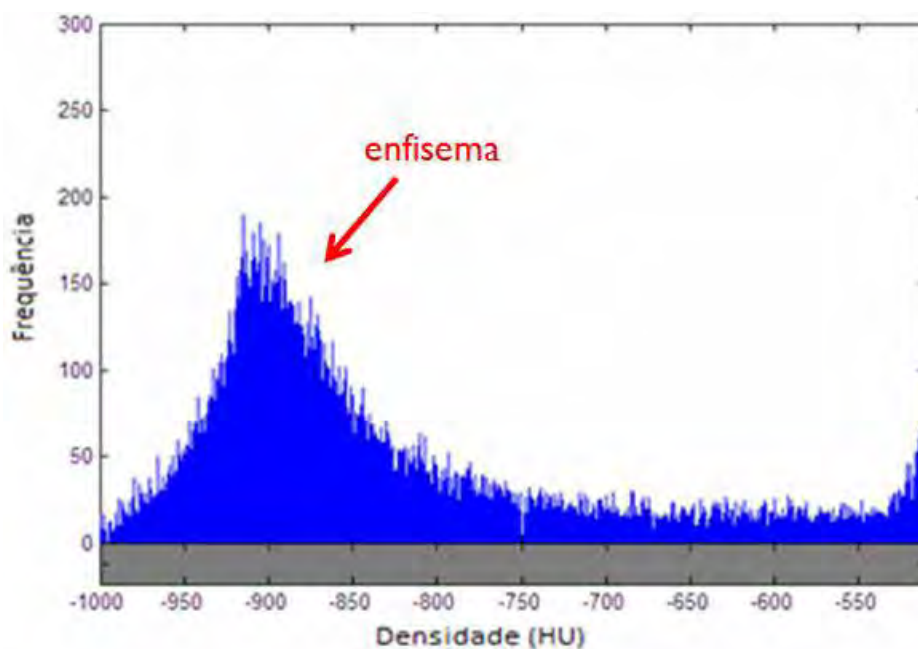


Figura 11. Histograma da região delimitada no passo anterior para a quantificação de fibrose. O pico da gaussiana é referente a estruturas de interesse: enfisema.

3. Posteriormente foi definido o limiar para enfisema a partir do histograma da imagem (-920 HU). Esse valor foi definido com o limiar obtido pelo histograma da imagem, corroborando com os dados da literatura^[42];
4. Na sequência foi aplicada a limiarização, dada pela equação (2)^[40]. Esse processo se faz necessário para determinar a área de interesse (enfisema)

$$\begin{cases} \text{se } (\mu p - \sigma p) \leq n(i,j,k) \leq (\mu p + \sigma p) \text{ então } n(i,j,k) = 1 \\ \text{senão } n(i,j,k) = 0 \end{cases} \quad (2)$$

onde μp e σp são respectivamente a média e o desvio padrão dos limiares, n é a HU apresentada na dimensão i, j e k . O resultado dessa aplicação pode ser observado na figura 12.

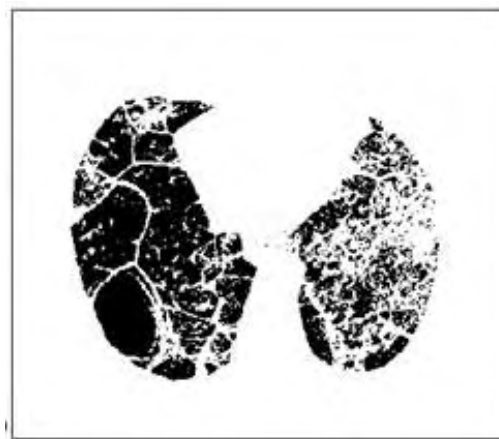


Figura 12. Limiarização da região delimitada no passo 1.

5. Levando em conta que um pixel de enfisema possui mais chances de ser cercado por pixels de enfisema, foram aplicadas metodologias de processamento morfológico à imagem. A primeira operação foi a operação de majoritariedade, a qual consiste no processo do pixel central assumir um valor igual à maioria dos pixels à sua volta, como está representado na figura 13. A figura 13.a) ilustra a área atingida por

enfisema após a liminarização. A figura 13.b) representa a aplicação da operação de majoritariedade, a qual preenche melhor a área acometida por enfisema.

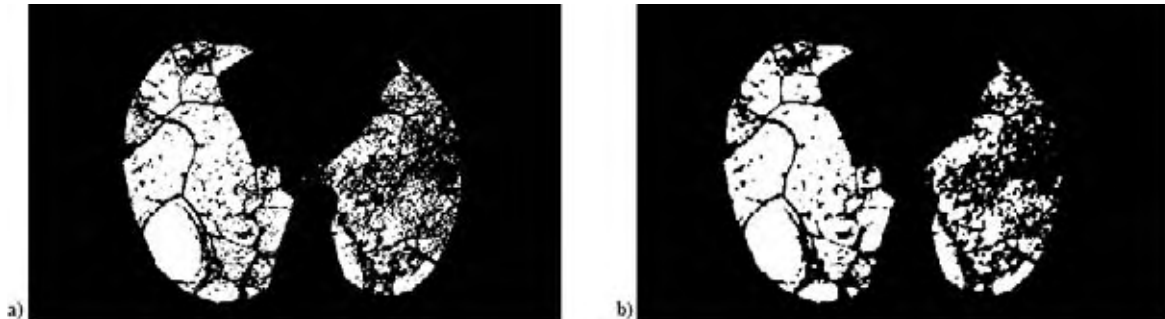


Figura 13. a) Área de enfisema obtida após a limiarização realizada no passo anterior. b) Aplicação da operação de majoritariedade, a qual preenche melhor a área acometida por enfisema, diminuindo a chance de perder pixels reais de enfisema.

6. Para retirar os falsos positivos e preservar as características morfológicas dos objetos presentes na imagem, foram aplicadas as operações de erosão seguida de dilatação (*tophat*) à imagem, como mostra a figura 14. A figura 14.a) ilustra a aplicação da operação de erosão e a figura 14.b) ilustra a operação de dilatação.

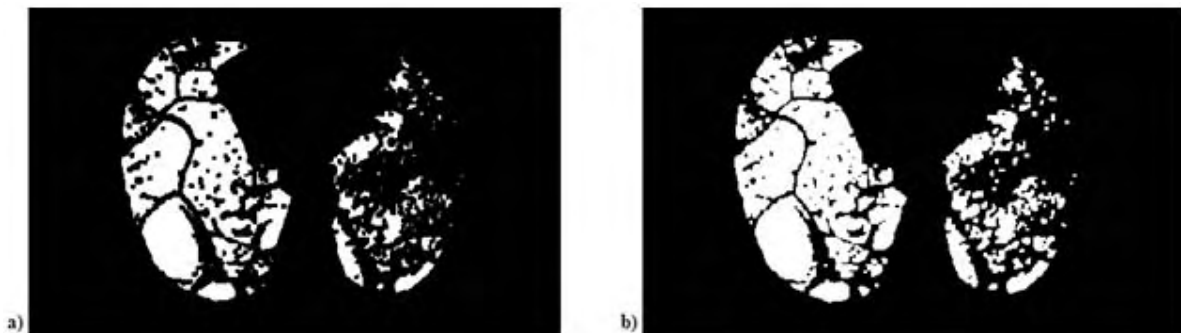


Figura 14. a) Aplicação da operação de erosão. b) Aplicação da operação de dilatação. As duas operações foram aplicadas para retirar os falsos positivos e preservar as características morfológicas reais da estrutura.

7. Contagem dos pixels atingidos por enfisema e quantificação percentual da área acometida;

8. Todo o procedimento é realizado para cada *slice*, de modo a integrar todos os *slices* que constituem o pulmão^[43].

Esse procedimento foi realizado para os 30 exames avaliados neste estudo.

4.3. Validação: Desenvolvimento e Construção dos Fantomas Virtuais

A proposta desta etapa de pesquisa foi verificar a confiabilidade de quantificação dos algoritmos desenvolvidos. Para atingir esse objetivo foram desenvolvidos e construídos fantomas virtuais pulmonares. O procedimento empregado foi realizado utilizando imagens de TCAR de indivíduos adultos considerados padrão (sadios) e pacientes com PCM tratada. Nesse procedimento foi realizado um estudo das densidades encontradas nos pulmões para as seguintes regiões de interesse: pulmão normal, fibrose e enfisema.

A seguir foi construído o histograma dessas regiões. A figura 15 apresenta a intensidade de pixels em função da Unidade Hounsfield para fibrose, enfisema e pulmão normal, representados por barras retangulares, respectivamente, nas cores vermelhas, pretas e verdes.

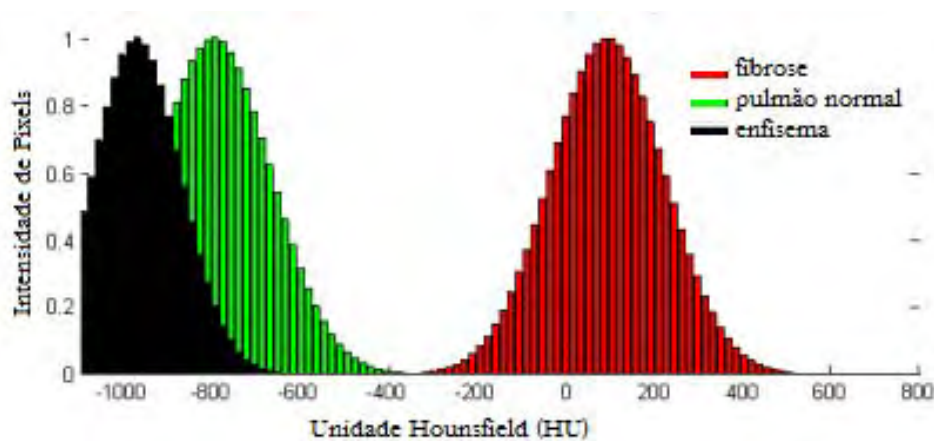


Figura 15. Histograma das regiões de interesse.

Com a identificação das regiões de interesse, foram obtidas as médias e os desvios padrão, em Unidades Hounsfield (HU) para os três grupos de estruturas. As regiões de pulmão normal podem ser ajustadas por uma gaussiana com média e desvio padrão em -800HU e ± 150 HU, as densidades apresentadas pelas regiões de fibrose podem ser ajustadas por uma gaussiana com

média em 70HU e ± 150 HU e a região de enfisema/cavernas podem ser ajustadas por uma gaussiana com média em -975HU ± 100 HU. Dessa forma as intensidades de pixel apresentadas na figura 15 concordam com estudos anteriores^[44].

Para a simulação dos fantasmas virtuais, primeiramente foi segmentado o contorno de um pulmão diagnosticado como normal utilizando a função de limiarização (com média e desvio padrão do pulmão normal), seguido de *filling*. Com esse procedimento foi possível obter uma máscara de pulmão, a qual foi utilizada como contorno dos fantasmas virtuais. Um exemplo do resultado obtido após esse procedimento está ilustrado na figura 16.

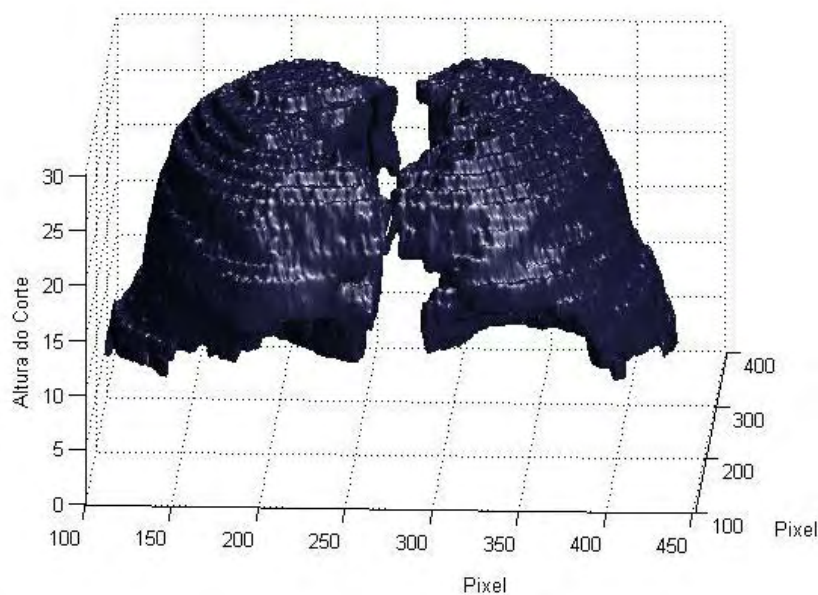


Figura 16. Exemplo da superfície da máscara do fantoma virtual gerada.

Com a máscara do fantoma obtida, cada pixel de valor 1 presente no interior do fantoma foi substituído por um valor de HU gerado por um algoritmo randômico que seleciona números da distribuição normal de entrada. Utilizando algoritmos do mesmo padrão que os usados para gerar as estruturas de distribuição normal, inserimos áreas correspondentes às estruturas de tamanho conhecido e com HU dentro dos valores referentes à fibrose e enfisema.

Foram gerados quatro fantasmas virtuais de pulmão com distintas composições de pulmão normal, fibrose e enfisema (N/F/E). A composição dos fantasmas segue a distribuição a seguir: (25/25/50), (50/17/33), (65/13/22) e (100/0/0), o qual simulou um pulmão normal (sadio). A figura 17 exemplifica quatro cortes distintos dos quatro fantasmas virtuais pulmonares desenvolvidos neste estudo. As figuras 17.a), b) e c) representam cortes dos fantasmas virtuais com distintas áreas acometidas por fibrose e enfisema. A figura 14.d) representa o corte do fantoma virtual referente ao pulmão normal.

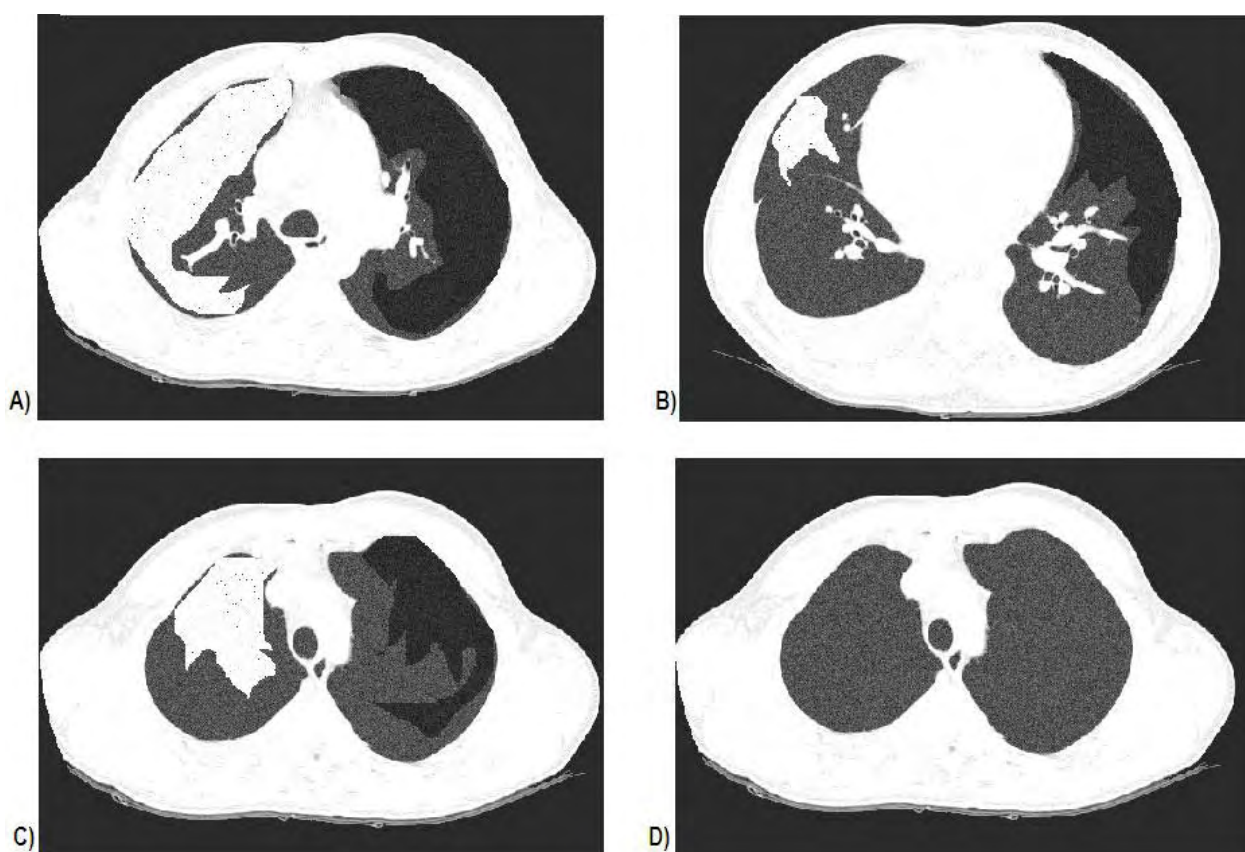


Figura 17. Exemplos de cortes dos fantasmas virtuais de pulmão gerados computacionalmente. A), B) e C) Corte do fantoma de pulmão gerado contendo diferentes áreas acometidas por fibrose (lado direito) e enfisema (lado esquerdo) e D) Corte do fantoma de pulmão normal.

4.4. Avaliação Visual

A avaliação visual foi realizada por um especialista da área de radiologia com mais de 30 anos de experiência clínica. Nesse procedimento, a quantificação da fibrose foi realizada por lobo, onde foi avaliado o número de *slice* correspondente a cada lobo de interesse^[41]. A quantificação do enfisema foi realizada avaliando todos os *slices* correspondentes ao pulmão total^[43]. Os *scores* atribuídos ao comprometimento pulmonar devido à fibrose e enfisema seguem descritos nas tabelas 1 e 2, respectivamente. A tabela 1 apresenta os *scores* de 0-5 e os percentuais (0-100%) correspondentes ao comprometimento do lobo pulmonar por fibrose^[41]. A tabela 2 apresenta os *scores* de 0-4 e os percentuais (0-100%) correspondentes ao comprometimento do pulmão por enfisema^[43].

Tabela 1. Quantificação por *score* visual conforme acometimento pulmonar por fibrose^[41].

<i>Score</i>	Fibrose
0	sem fibrose – 0%
1	≤ 5% do lobo
2	6 - 24% do lobo
3	25 – 49% do lobo
4	50 – 75% do lobo
5	> 75% do lobo

Tabela 2. Quantificação por *score* visual conforme acometimento pulmonar por enfisema^[43].

<i>Score</i>	Enfisema
0	0% - normal
1	até 25% do pulmão
2	até 50% do pulmão
3	até 75% do pulmão
4	100% do pulmão

As quantificações visuais de fibrose e enfisema nos fantasmas e nos 30 exames de pacientes com PCM, foi realizada baseando-se nas tabelas 1 e 2, respectivamente.

Os resultados da quantificação visual foram confrontados com os resultados dos algoritmos desenvolvidos neste estudo.

4.5. Metodologia Estatística

Para a análise estatística desta pesquisa foi utilizado o critério de concordância entre métodos de Bland-Altman^[45]. Nesse procedimento é avaliada a dispersão entre dois métodos (avaliação visual e objetiva) e a concordância entre eles. Os limites de concordância entre os dois métodos comparados foram obtidos, para o limite superior de concordância (LSC) e inferior (LIC), utilizando respectivamente as equações (3) e (4).

$$LSC = \bar{d} + 1,96 * s_d \quad (3)$$

$$LIC = \bar{d} - 1,96 * s_d \quad (4)$$

onde \bar{d} é a média do viés e s_d é o desvio padrão do viés.

Por fim, foi aplicado um teste t pareado para verificar a hipótese de o viés ser ou não nulo.

CAPÍTULO V

5. RESULTADOS

5.1. Comparação Entre As Avaliações Visuais e Objetivas com Relação ao Fantoma

A tabela 3 apresenta os valores da avaliação visual (A.V), avaliação objetiva (A.O) e composição dos fantasmas (C.F). Os fantasmas virtuais constituídos por pulmão normal, fibrose e enfisema (N/F/E), obedecem respectivamente às configurações de (25/25/50), (50/17/33), (65/13/22) e (100/0/0). A tabela 3 apresenta ainda a diferença entre as A.V e as C.F (A.V-C.F), diferença entre as A.O e as C.F (A.O-C.F) e a diferença entre as A.V e A.O (A.V-A.O).

Tabela 3. Comparação entre as avaliações visuais, objetivas e os valores reais dos fantasmas.

FANTOMA	ESTRUTURAS	A.V%	A.O%	C.F%	A.V-C.F%	A.O-C.F%	A.V-A.O%
(25/25/50)	Fibrose	22	29,5	25	3	4,5	7,5
	Enfisema	27	38,5	50	23	11,5	11,8
(50/17/33)	Fibrose	28	19,55	17	11	2,55	8,45
	Enfisema	41	26,9	33	8	6,1	14,1
(65/13/22)	Fibrose	53	13,86	13	40	0,86	39,14
	Enfisema	38	19,3	22	16	2,7	18,7
(100/0/0)	Fibrose	0	0	0	0	0	0
	Enfisema	0	0	0	0	0	0

A maior diferença de 40% para fibrose e 23% para enfisema, foi obtida na comparação da A.V e C.F.

Na comparação entre a A.O e C.F, as maiores diferenças observadas foram de 11,5% e 4,5%, respectivamente para enfisema e fibrose. Por fim, na comparação entre as A.V e A.O, a maior diferença foi de 39,14% para fibrose e 18,7% para enfisema.

Analisando os resultados pode-se observar que em sua maioria o especialista na área de radiologia superestima as áreas acometidas pelas duas estruturas, isso pode ocorrer porque o poder humano de discriminação visual de densidade é inferior ao dos computadores, corroborando com trabalhos realizados^[46]. A variação verificada na quantificação objetiva nos fantasmas estudados se deve ao fato da segmentação ser realizada de forma manual.

5.2. Avaliação Visual X Quantificação Objetiva

5.2.1. Enfisema

Os resultados da avaliação visual realizada pelo especialista da área de radiologia foram comparados com os obtidos pela quantificação objetiva realizada pelo algoritmo desenvolvido neste estudo. Para a quantificação de enfisema, a avaliação foi realizada para o pulmão como um todo. A figura 18 apresenta a dispersão^[45] referente aos *scores* obtidos pela avaliação visual e objetiva. O coeficiente de correlação $r = 0,73$ e o índice de significância $p = 0,00001$ entre as duas avaliações comprovam que as mesmas estão relacionadas.

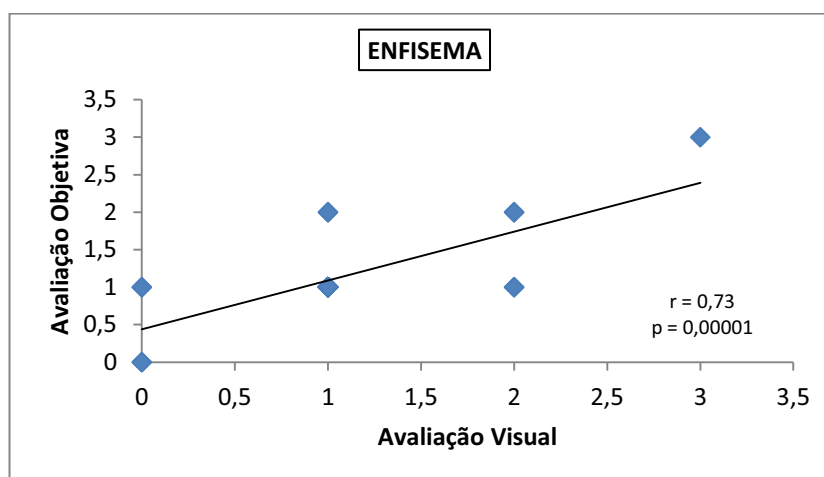


Figura 18. Dispersão referente aos *scores* obtidos pela avaliação visual e objetiva para enfisema.

Na figura 19 está representada a dispersão^[45] para a diferença e média entre os *scores* da avaliação visual e objetiva. A média do viés obtida foi de -0,067, próximo de zero, comprovou a correlação entre as duas avaliações. Os limites superior de concordância (LSC=0,81) e o limite inferior de concordância (LIC=-0,95) foram determinados utilizando as equações (3) e (4), respectivamente. Os pontos ficaram na sua maioria dentro dos limites de concordância, comprovando assim a concordância entre as duas avaliações.

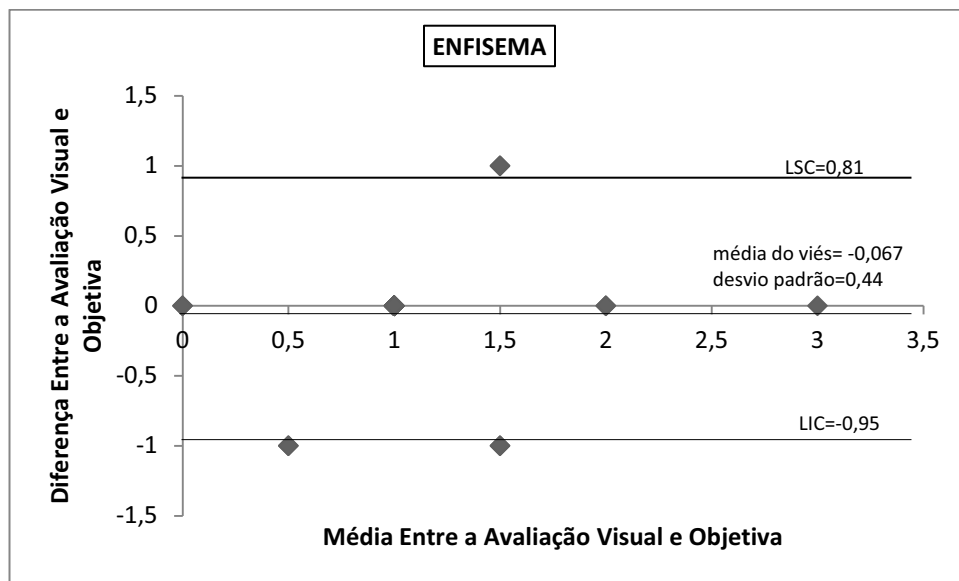


Figura 19. Dispersão para a diferença e média entre os *scores* da avaliação visual e do algoritmo para enfisema.

5.2.2. Fibrose

Os resultados da avaliação visual realizada pelo especialista da área de radiologia foram comparados com a avaliação objetiva realizada pelo algoritmo. Para a quantificação de fibrose, a avaliação foi realizada para cada lobo pulmonar. Dessa forma foi realizada a comparação entre os dois métodos de quantificação (visual e objetiva) para o lobo superior esquerdo (LSE), lobo inferior esquerdo (LIE), lobo superior direito (LSD), lobo médio direito (LMD) e lobo inferior direito (LID). Os resultados para dispersão referentes aos *scores*

obtidos pela avaliação visual e objetiva para LSE, LIE, LSD, LMD e LID, são apresentados respectivamente nas figuras de 20 a 29.

A figura 20 apresenta a dispersão^[45] referente aos *scores* obtidos pela avaliação visual e objetiva para fibrose no LSE. O coeficiente de correlação $r = 0,68$ e o índice de significância $p = 0,0001$ entre as duas avaliações comprovaram que as avaliações estão relacionadas.

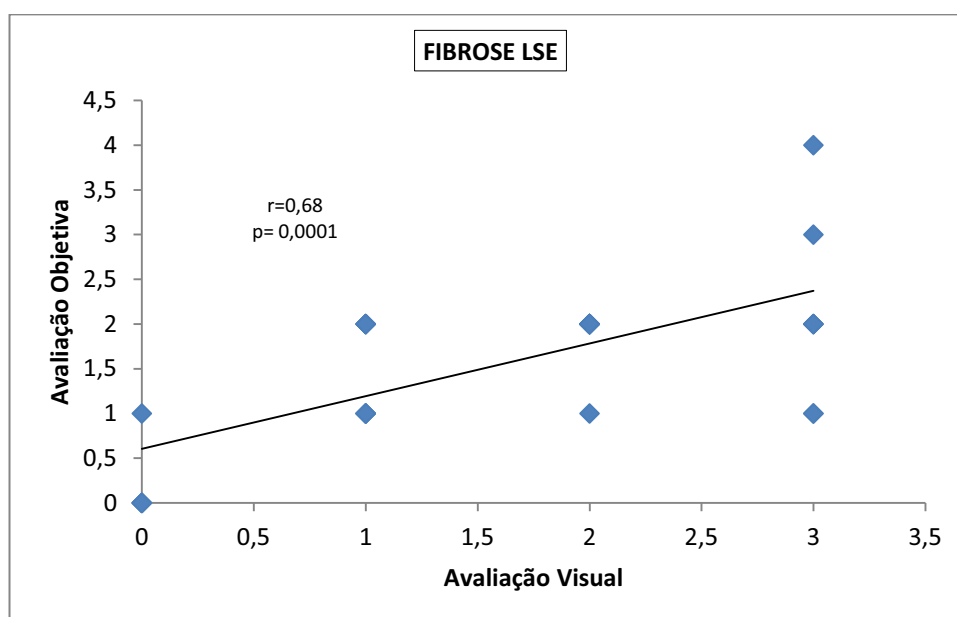


Figura 20. Dispersão referente aos *scores* obtidos pela avaliação visual e objetiva para fibrose no LSE.

Na figura 21 está representada a dispersão^[45] para a diferença e média entre os *scores* da avaliação visual e objetiva para fibrose no LSE. A média do viés obtida foi de 0,033, próximo de zero, comprovou a correlação entre as duas avaliações. Apenas dois pontos ficaram fora dos limites de concordância, sendo o LSC=1,7 e o LIC=-1,64, mostrando assim concordância entre as duas avaliações.

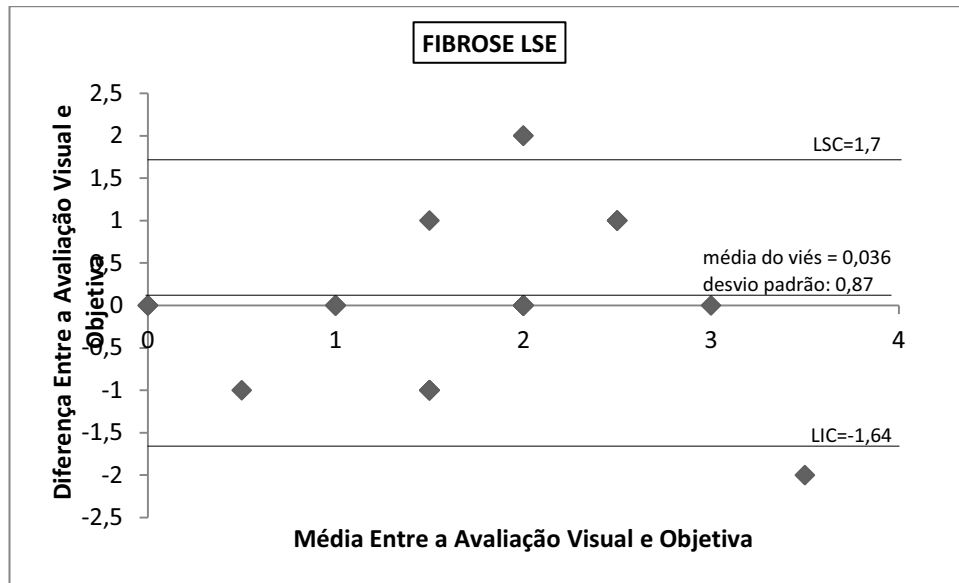


Figura 21. Dispersão para a diferença e média entre os *scores* da avaliação visual e do algoritmo para fibrose no LSE.

As figuras 22 e 23, apresentam os resultados obtidos para fibrose no LIE. Na figura 22, notamos que o coeficiente de correlação r vale 0,78, comprovando que as avaliações estão relacionadas. Na figura 23, observamos que houve correlação entre as avaliações, pois a média do viés foi baixa (0,033), e somente um ponto ficou fora dos limites de concordância, sendo LSC=1,47 e LIC=-1,41.

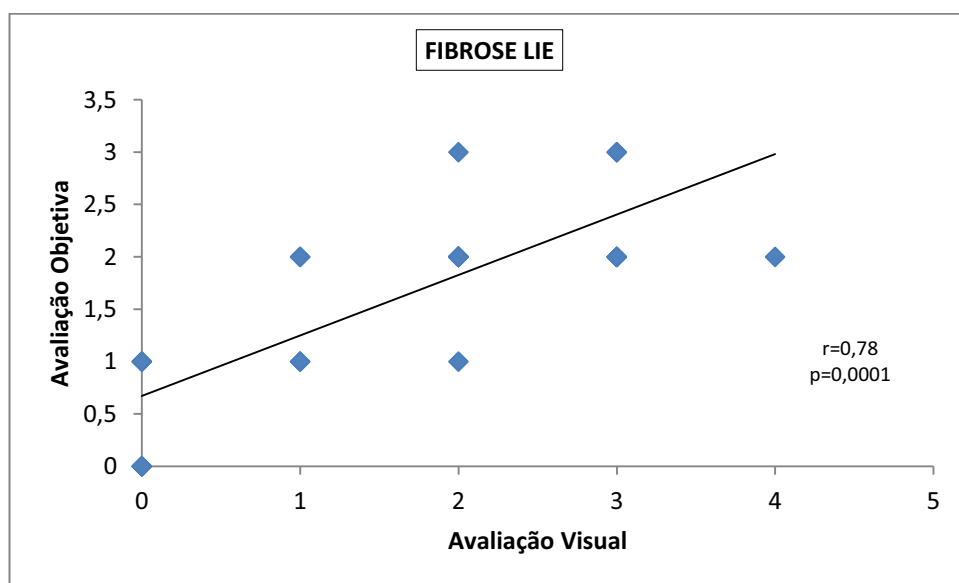


Figura 22. Dispersão referente aos *scores* obtidos pela avaliação visual e objetiva para fibrose no LIE.

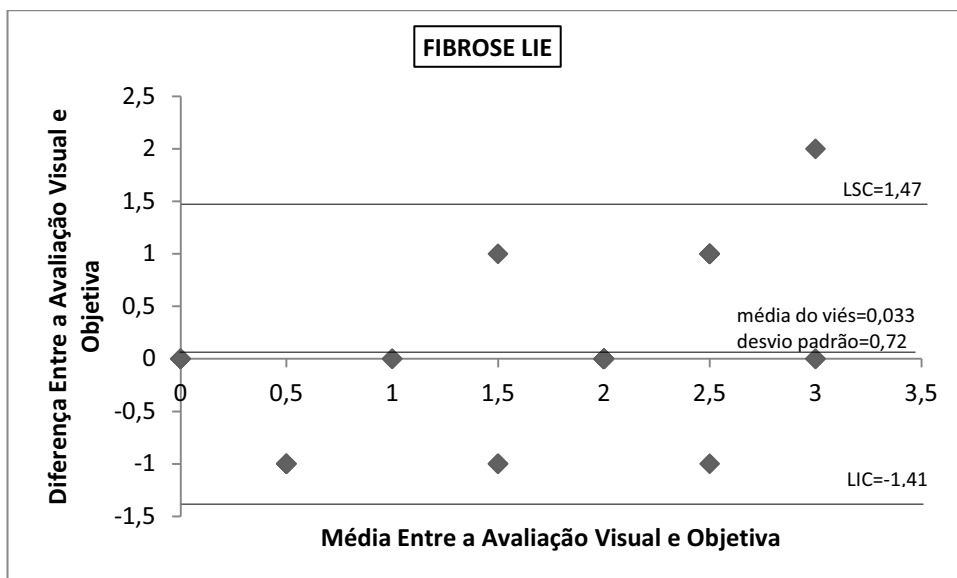


Figura 23. Dispersão para a diferença e média entre os *scores* da avaliação visual e do algoritmo para fibrose no LIE.

As figuras 24 e 25 apresentam os resultados obtidos para fibrose no LSD. Na figura 24, notamos que o coeficiente de correlação r vale 0,63, comprovando que as avaliações estão relacionadas. Na figura 25, observamos que houve correlação entre as avaliações, pois a média do viés foi baixa (0,23), e somente um ponto ficou fora dos limites de concordância, sendo LSC=2,11 e LIC=-1,65.

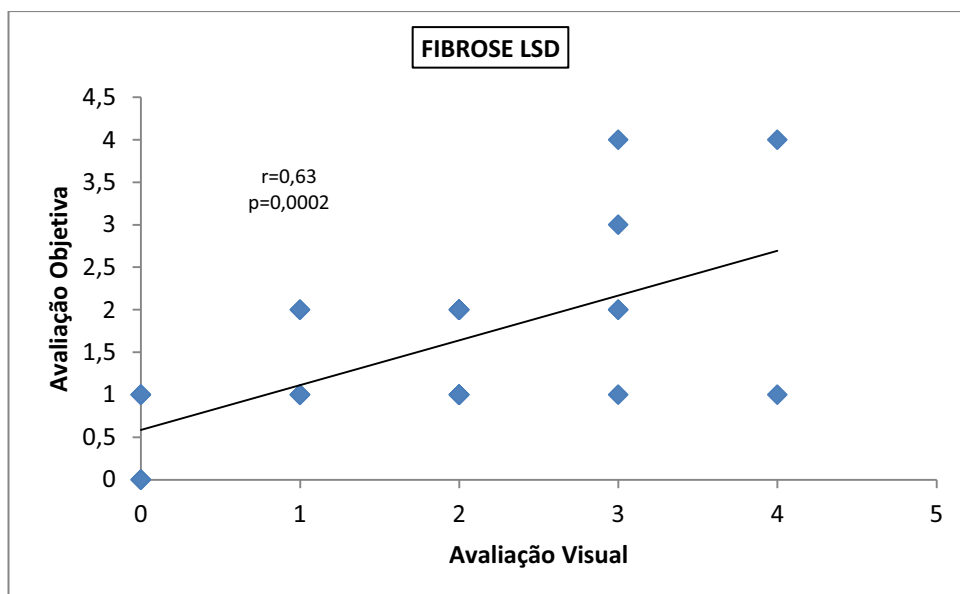


Figura 24. Dispersão referente aos *scores* obtidos pela avaliação visual e objetiva para fibrose no LSD.

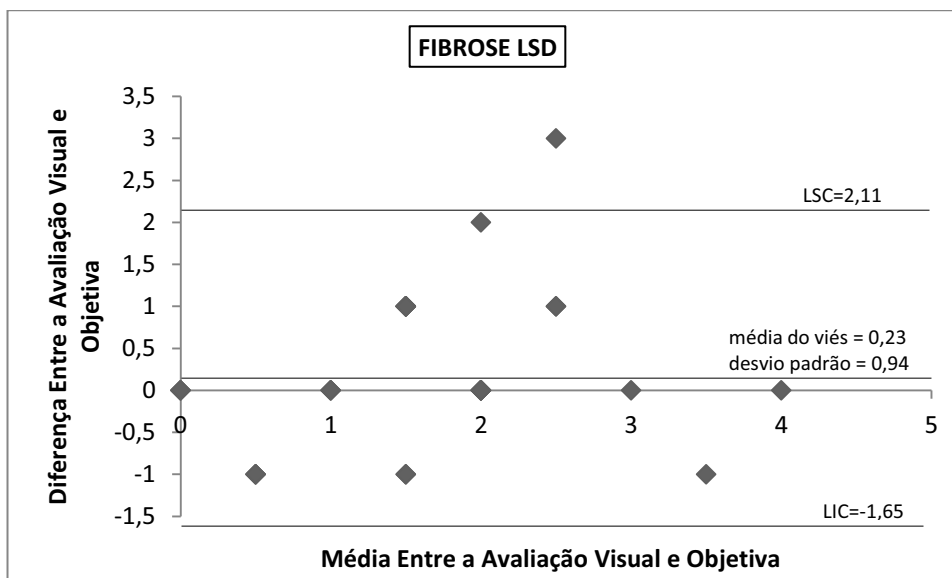


Figura 25. Dispersão para a diferença e média entre os *scores* da avaliação visual e do algoritmo para fibrose no LSD.

As figuras 26 e 27 apresentam os resultados obtidos para fibrose no LMD. Na figura 26 notamos que o coeficiente de correlação r vale 0,67, comprovando que as avaliações estão relacionadas. Na figura 27, observamos que houve correlação entre as avaliações, pois a média do viés foi baixa (0,2) e somente um ponto ficou fora dos limites de concordância, sendo LSC=2,2 e LIC=-1,8.

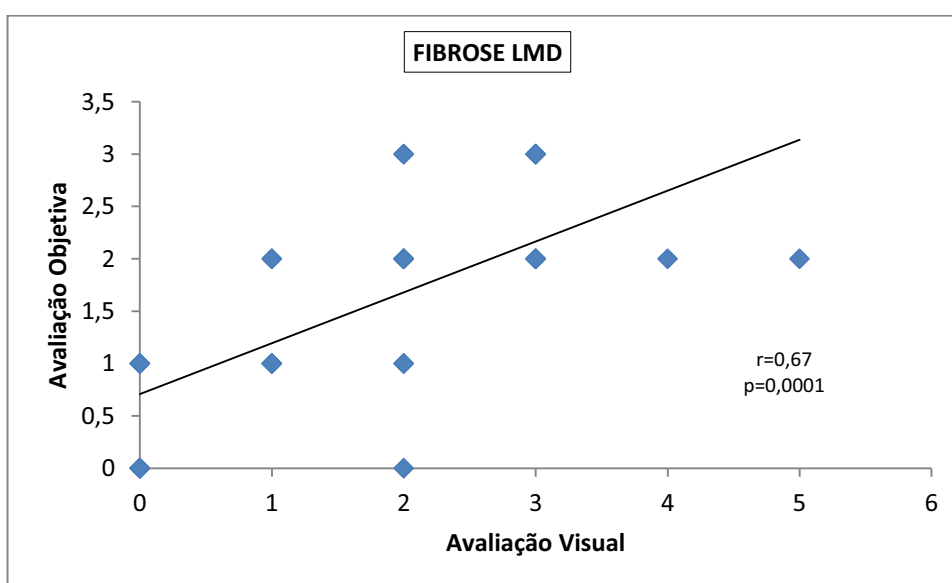


Figura 26. Dispersão referente aos *scores* obtidos pela avaliação visual e objetiva para fibrose no LMD.

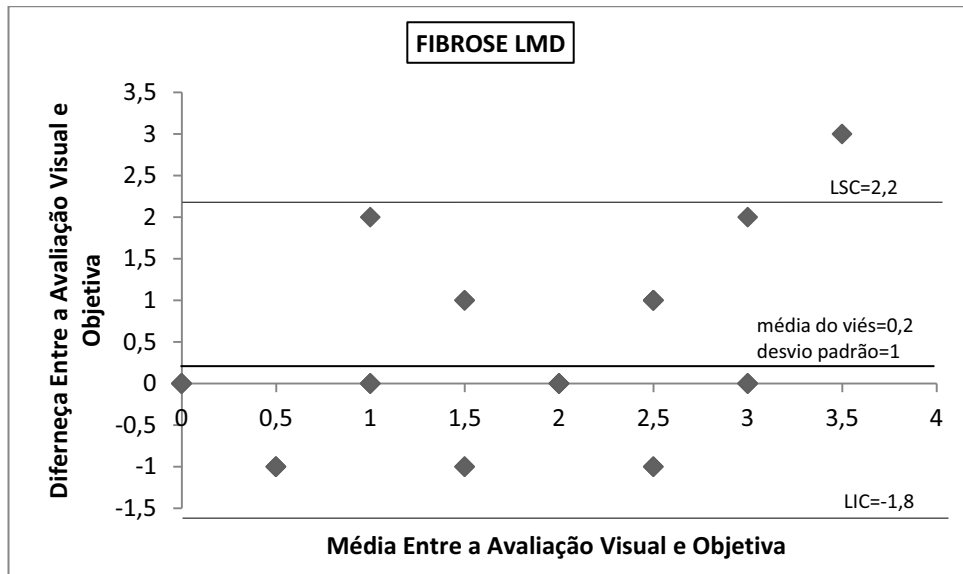


Figura 27. Dispersão para a diferença e média entre os *scores* da avaliação visual e do algoritmo para fibrose no LMD.

As figuras 28 e 29 apresentam os resultados obtidos para fibrose no LID. Na figura 28, notamos que o coeficiente de correlação r foi igual à 0,78, comprovando que as avaliações estão relacionadas. Na figura 29, observamos que houve correlação entre as avaliações, pois a média do viés foi baixa (0,36) e nenhum ponto ficou fora dos limites de concordância, sendo LSC=2,2 e LIC=-1,48.

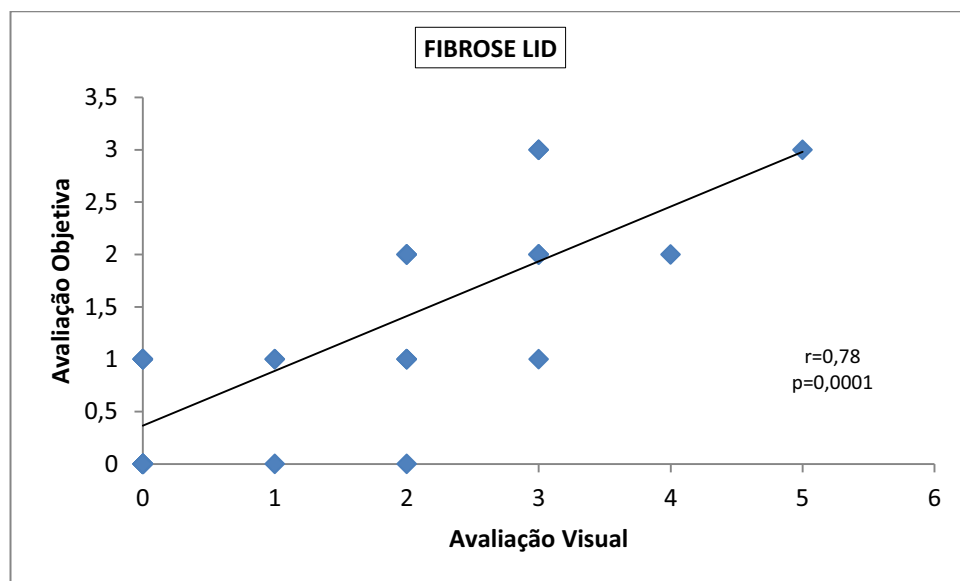


Figura 28. Dispersão referente aos *scores* obtidos pela avaliação visual e objetiva para fibrose no LID.

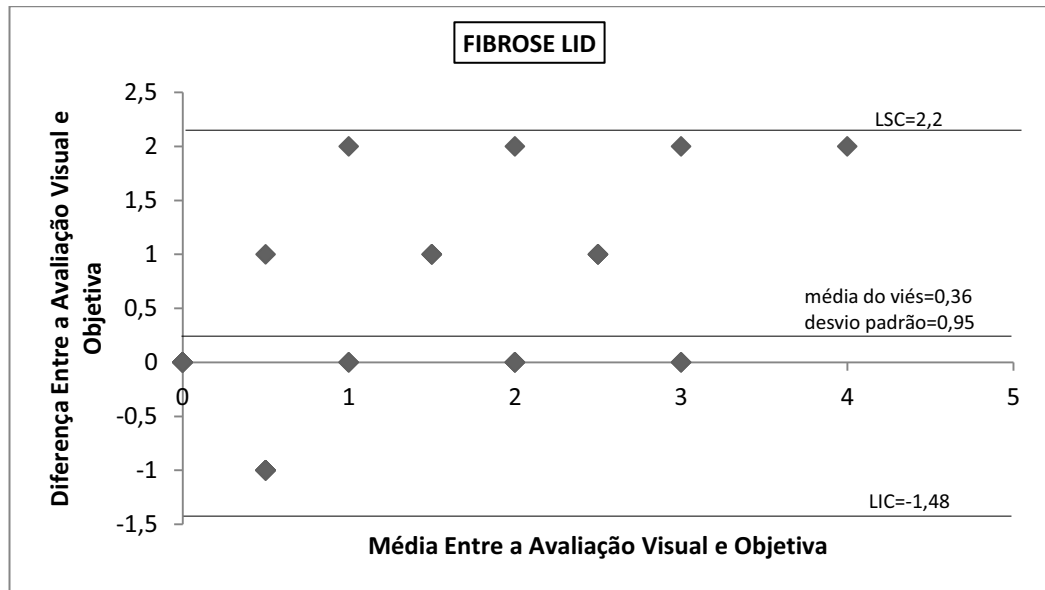


Figura 29. Dispersão para a diferença e média entre os *scores* da avaliação visual e do algoritmo para fibrose no LID.

Com os resultados apresentados, observamos que todas as avaliações estão correlacionadas, ou seja, a avaliação objetiva do algoritmo está em concordância com a avaliação visual. Pois todas as comparações tiveram o coeficiente de correlação (r) próximo a 1 e apresentaram a maioria dos pontos da diferença entre a avaliação visual e objetiva dentro dos limites de concordância.

CAPÍTULO VI

6. DISCUSSÃO

Neste trabalho foi desenvolvido um método computacional de quantificação objetiva para fibrose e enfisema pulmonares de exames de TCAR de pacientes com paracoccidiodomicose. São poucos os estudos na literatura que abrangem os aspectos da tomografia computadorizada na PCM pulmonar^[4]. Os trabalhos mais importantes sobre os aspectos da PCM pulmonar na TCAR foram realizados por Kauer^[26], Funari *et al.*^[27] e Muniz *et al.*^[4]. Nesses três trabalhos os aspectos encontrados foram avaliados subjetivamente pelos especialistas na área de radiologia, e foram dadas as frequências de ocorrência dos principais achados. Visando empregar uma metodologia original, além das avaliações subjetivas do radiologista para as áreas de fibrose e enfisema, foram realizadas as quantificações de cada estrutura semiautomaticamente, com o auxílio do algoritmo desenvolvido.

Em relação às quantificações realizadas nos fantasmas virtuais, observamos que houve maior diferença de 40% para fibrose e 23% para enfisema, na comparação entre a avaliação visual e os valores reais da composição do fantoma. Na comparação entre a avaliação objetiva e a composição do fantoma, as maiores diferenças observadas foram de 11,5% e 4,5%, respectivamente para enfisema e fibrose. Por fim, na comparação entre as avaliações visuais e as avaliações objetivas, a maior diferença foi de 39,14% para fibrose e 18,7% para enfisema.

É importante ressaltar que para a avaliação de fibrose a quantificação é realizada por volume de cada lobo separadamente, ao passo que para enfisema a quantificação é realizada para o volume do pulmão como um todo. A necessidade de realizar a quantificação dessas

duas estruturas surgiu do fato de que mesmo após tratamento eficaz, a PCM deixa como seqüelas fibrose e enfisemas pulmonares. Vários autores relatam a fibrose pulmonar como achado bastante comum^[47, 27, 48,49]. No trabalho feito por Muniz *et al.*^[4], fibrose foi encontrada na forma de espessamento de septos inter-lobulares (em 96,7% dos casos) e de paredes brônquicas (46,7%), distorção arquitetural (30%), bandas parenquimatosas (23,3%), reticulado intra-lobular (13,3%) e espessamento irregular do interstício axial peri-hilar (10%). Em outro estudo, a fibrose pulmonar foi encontrada em praticamente todos os pacientes, sendo relatada como encontrado marcante^[47]. Franco e Montenegro^[48] mostraram que a evolução crônica da PCM em conjunto com as modificações acarretadas pelo tratamento levariam o aparecimento de fibrose. O tecido pulmonar é destruído pelo processo inflamatório da doença e pela fibrose progressiva, acarretando o surgimento de enfisema alveolar destrutivo^[4]. O quadro histopatológico final da PCM pulmonar é de fibrose difusa com áreas de enfisema paracicatricial^[48,50].

Analisando os resultados podemos observar que o especialista na área de radiologia superestima as áreas acometidas pelas duas estruturas, devido ao fato de usar uma avaliação visual subjetiva, corroborando com Bankier *et al.*^[46]. Isso acontece porque o poder humano de discriminação visual de densidades é inferior ao dos computadores^[42]. Uma vez que se muda o radiologista, a avaliação também sofre alterações, independente do nível de experiência do observador^[46], mas a avaliação realizada pelo algoritmo quantificador é independente do operador.

Nesta pesquisa desenvolvemos originalmente um algoritmo capaz de quantificar semiautomaticamente o comprometimento pulmonar ocasionado por fibrose e enfisemas dos pacientes com paracoccidiodomicose. A metodologia apresentada nesse trabalho é de grande aplicabilidade para a quantificação objetiva das seqüelas da PCM através das imagens de

tomografia computadorizada de alta resolução, principalmente por ter raros trabalhos na literatura que relacionam os aspectos dessa doença em TCAR.

6.1. Perspectivas Futuras

Em estudos futuros, esta metodologia pode ser empregada para acompanhar o processo evolutivo da doença e conseqüentemente a eficácia do tratamento escolhido; o algoritmo desenvolvido pode ser implementado para quantificação de outras estruturas pulmonares e até mesmo para outros tipos de tecidos biológicos; e o fantoma pode ser utilizado em procedimento de ensino e aprendizagem para residentes da área de radiologia.

CAPÍTULO VII

7. CONCLUSÕES

Com os resultados desta pesquisa pode-se concluir:

- A quantificação objetiva das sequelas da PCM traz contribuições originais para a comunidade científica, ao aplicar um método quantificador semiautomático às sequelas da PCM;
- A validação da aplicabilidade do algoritmo foi testada com sucesso por meio da construção de fantasmas virtuais pulmonares, apresentando como maior diferença entre as avaliações objetivas e as composições dos fantasmas, 11,5% para enfisema e 4,5% para fibrose;
- Houve uma maior diferença de 40% para fibrose e 23% para enfisema, entre a comparação da avaliação visual e os valores da composição dos fantasmas;
- Na comparação entre as avaliações visuais e objetivas, houve uma maior diferença de 39,14% para fibrose e 18,7% para enfisema;
- O algoritmo quantificador de fibrose e enfisema é de grande aplicabilidade e demonstrou correlação entre as avaliações visuais e objetivas. Entretanto o método objetivo é mais preciso;

CAPÍTULO VIII

8. REFERÊNCIAS

- [1] BISINELLI, J.C.; FERREIRA, M.L.S. Doenças infecciosas: paracoccidiodomicose (blastomicose sul-americana). In: Tommasi, A.F. **Diagnóstico em patologia bucal**. 3ª ed. São Paulo: Pancas, p. 202-9, 2002.
- [2] FRANCO, M.; PERAÇOLI, M.T.; SOARES, A.; MONTENEGRO, M.R.; MENDES, R.P.; MEIRA, D.A. Host-parasite relationship in paracoccidiodomycosis. **Current Topics in Medical Mycology**, v. 5, p. 115-149, 1993.
- [3] ARAÚJO, M.S.; SOUZA, S.C.O. Análise epidemiológica de pacientes acometidos com paracoccidiodomicose em região endêmica do estado de Minas Gerais. *Revista da Pós-Graduação*, v. 7, p. 22-6, 2002.
- [4] MUNIZ, M.A.S.; MARCHIORI, E.; MAGNAGO, M. *et al.* Paracoccidiodomicose pulmonar: aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução. **Radiologia Brasileira**, v. 35, p. 147-154, 2002.
- [5] CAMPOS, E.P.; PADOVANI, C.R.; and CATANEO, A.M.J. Paracoccidiodomicose: estudo radiológico e pulmonar de 58 casos. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 33, p. 267-276, 1997.
- [6] VALLE, A.C.F.; GUIMARÃES, R.R.; LOPES, D.J. and CAPONE, D. Aspectos radiológicos torácicos na paracoccidiodomicose. **Revista do Instituto de Medicina Tropical, São Paulo**, v. 34, p. 107-115, 1992.
- [7] RATTO, O.R. Lesões pulmonares. Aspectos clínicos e funcionais. In: Del Negro, G.; Lacaz, C. S.; Fiorillo, A. M. **Paracoccidiodomicose**. São Paulo: Sarvier, p. 161-169, 1982.
- [8] LONDERO, A.T. The lung in paracoccidiodomycosis. In: Pan American Symposium on paracoccidiodomycosis, Medellin, 1971. Proceedings. Washington: PAHO. **Scient Publ**, v. 254, p. 109-117, 1972.
- [9] VIEIRA, L.O.; LEMLE, A. A localização pulmonar da blastomicose sul-americana. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 25, p. 403-409, 1968.

- [10] LUTZ, A. Uma mycose pseudococcidica localisada na bocca e observada no Brazil. Contribuição ao conhecimento das hyphoblastomycoses americanas. **Brazil-Médico**, v. 22, p. 121-4, 1908.
- [11] PALMEIRO, M.; CHERUBINI, K. and YURGEL, L.S. Paracoccidioidomicose: Revisão da Literatura. **Scientia Medica**, Porto Alegre: PUCRS, v. 15, p. 74-278, 2005.
- [12] VALLE, A.C.F.; COSTA, R.L.B. Paracoccidioidomicose. In: Batista, R.S.; Igreja, R.P.; Gomes, A.D.; Huggins, D.W. **Medicina Tropical: abordagem atual das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, p. 943-58, 2001.
- [13] GOLDANI, L.Z.; SUGAR, A.M. Paracoccidioidomycosis and AIDS: an overview. **Clinical Infectious Diseases**, v. 21, n. 5, p. 1275–1281, Nov 1995.
- [14] LACAZ, C.S. Evolução dos conhecimentos sobre a paracoccidioidomicose. Um pouco de sua história. In: Del Negro, G.; Lacaz, C.S.; Fiorillo, A.M. **Paracoccidioidomicose**. São Paulo: Sarvier, p. 1-9, 1982.
- [15] MALUF, M.L.F.; PEREIRA, S.R.C.; TAKAHACHI, G. *et al.* Prevalência de paracoccidioidomicose: infecção determinada através de teste sorológico em doadores de sangue na região noroeste do Paraná, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p. 11-16, 2003.
- [16] COUTINHO, Z.F.; SILVA, D.; LAZERA, M. *et al.* Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). **Cadernos de Saúde Pública** (Rio de Janeiro), v. 18, p. 1441-1454, 2002.
- [17] SANTO, A.H. Tendência da mortalidade relacionada á paracoccidioidomicose, Estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2005: estudo usando causas múltiplas de morte. **Pan American Journal of Public Health**, v. 23, p. 313 – 24, 2008.
- [18] FRANCO, M. *et al.* Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 20, n. 2, p. 129-1232, 1987.
- [19] MORETO, T.C. Diagnóstico da paracoccidioidomicose em pacientes atendidos em Serviços de rotina de hospital universitário. (Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP). Botucatu, 2010.
- [20] MENDES, R. P. Paracoccidioidomicose. In: Cimerman S & Cimerman B. . In: Cimeman S & Cimerman B. (Org.). **Medicina Tropical**. São Paulo: Atheneu, v. 1, p. 505-545, 2003.
- [21] WEBB, W.R.. High-resolution computed tomography of the lungs: normal and abnormal anatomy. **Seminars in Roentgenology**, v. 26, n. 2, p. 110-117, Apr 1991.
- [22] MATHIESON, J.R.; MAYO, J.R.; STAPLES, C.A. *et al.* Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. **Radiology**, v. 171, n. 1, p. 111-116, Apr 1989.

- [23] PADLEY, S.P.G.; HANSELL, D.M.; FLOWER, C.D.R. *et al.* Comparative accuracy of high resolution computed tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease. **Clinical Radiology**, v.44, n.4, p. 222-226, Oct 1991.
- [24] LEUNG, A.N.; STAPLES, C.A.; MÜLLER, N.L. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of high-resolution and conventional CT. **American Journal of Roentgenology**, v. 157, n.4, p. 693-696, Oct 1991.
- [25] REMYJARDIN, M.; DEFFONTAINES, C.; DUHAMEL, A. Assessment of diffuse infiltrative lung disease: comparison of conventional CT and highresolution CT. **Radiology**, v. 181, n. 1, p. 157-162, Oct 1991.
- [26] KAUER, C.L. **Paracoccidioidomicose: tomografia computadorizada de alta resolução no estudo das alterações pleuro-pulmonares**. Tese (Doutorado – Pneumologia). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2000.
- [27] FUNARI, M.; KAVAKAMA, J.; SHIKANAI-YASUDA, M.A. *et al.* Chronic pulmonary paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis): High-resolution CT findings in 41 patients. **American Journal of Roentgenology**, v. 173, n.1, p. 59– 64, Jul 1999.
- [28] TOLOUEE, A.; MOGHADDAM, H.A.; FOROUZANFAR, M. *et al.* Image based diagnostic aid system for interstitial lung diseases. **Expert Systems with Applications**, v. 38, n. 6, p. 7755-7765, Jun 2011.
- [29] Histofisiologia Pulmonar. **Anatomia dos Pulmões** - Unifesp. Disponível em: <<http://www.unifesp.br/dmorfo/histologia/ensino/pulmao/anatomia.htm>>. Acesso em: 07 Mar. 2012.
- [30] Biologia do Sistema Respiratório. **Pulmões**. Disponível em: <<http://biologiasistemarespiratorio.wordpress.com>>. Acesso em: 07 Mar. 2012.
- [31] Portal da Saúde. SUS. Paracoccidioidomicose. Aspectos clínicos e laboratoriais. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/saude.com>>. Acesso em: 12 Set. 2012.
- [32] HOUNSFIELD, G. N. Computed transverse axial scanning (tomography): Part I. Description of system. **British Journal of Radiology**, London, v. 46, n. 552, p. 1016-1022, Dec 1973.
- [33] BROOKS, S. L. Computed tomography. **Dental Clinics of North America**, Philadelphia, v. 37, n. 4, p. 575-590, Oct. 1993.
- [34] GARIB, D.G.; RAYMUNDO JR, R.; RAYMUNDO, M.V. *et al.* Tomografia computadorizada de feixe cônico (Cone beam): entendendo este novo método de diagnóstico por imagem com

promissora aplicabilidade na Ortodontia. **Revista Dental de Ortodontia e Ortopedia Facial**, Maringá, v.12, n.2, p.139-156, 2007.

- [35] Computed Tomography. In: Curry TS, Dowdey, J.E., Murray, R.C. **Christensen's physics of diagnostic radiology**, 4th ed, Philadelphia, Pa: Lee & Febiger, v. 19, p. 289 – 321, 1990.
- [36] FREDERIKSEN, N. L. Specialized radiographic techniques. In: GOAZ, P. W.; WHITE, S. C. **Oral radiology: principles and interpretation**. 3rd. St. Louis: Mosby, cap. 13, p. 266-290, 1994.
- [37] SPRAWLS, P. Jr., Physical Principles of Medical Imaging. **Gaithersburg: Aspen Publishers**, 2. ed. 1993.
- [38] MALBOUISSON, L.M.S. *et al.* Avaliação do impacto da aplicação de manobra de hiperinsuflação pulmonar sobre a resposta inflamatória sistêmica e colapso pulmonar em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos sob ventilação espontânea. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 60, n. 3, Jun 2010.
- [39] DE OLIVEIRA, M.; PINA, D.R.; ALVAREZ, M.; ALVES, A.F.F.; MIRANDA, J.R.A. Desenvolvimento de algoritmos computacionais para quantificação de estruturas pulmonares. **Anais do XVII Congresso Brasileiro de Física Médica**. Salvador, Bahia, 2012.
- [40] KIM, H.J.; TASHKIN, D.P.; CLEMENTS, P. *et al.* A computer-aided diagnosis system for quantitative scoring of extent of lung fibrosis in scleroderma patients. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v.28(Suppl.62), p. S26-S35, Aug 2010.
- [41] KAZEROONI, E.; MARTINEZ, F.; FLINT, A. *et al.* Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. **American Journal Roentgenology**, v. 169, n.4, p. 977–983, Oct 1997.
- [42] IRION, K.L.; HOCHHEGGER, B.; MARCHIORI, E. *et al.* Radiograma de tórax e tomografia computadorizada na avaliação do enfisema pulmonar. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 6, p. 720-32, 2007.
- [43] WEBB, W.R. and MULLER, N.L. Diseases characterized primarily by cysts and emphysema. In: Webb WR, Muller NL, Naidich DP, editors. **High-Resolution CT of the lung**, p. 421-60, Philadelphia Lippincott Williams and Wilkins; 2001.
- [44] GEVENOIS, P.A.; SCILLIA, P.; DE MAERTELAER, V.; MICHILS, A.; DE VUYST, P.; YERNAULT, J.C. The effects of age, sex, lung size, and hyperinflation on CT lung densitometry. **American Journal of Roentgenology**, v. 167(5), p. 1169-1173, 1996.
- [45] BLAND, J. M.; ALTMAN, D. G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. **Lancet**, v. 1, n. 8476, p. 307-310, 1986.

- [46] BANKIER, A.A.; DE MAERTELAER, V.; KEYZER, C. *et al.* Pulmonary emphysema: subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. **Radiology**, v.211, n.3, p. 851-858, Jun 1999.
- [47] TUDER, R.M.; IBRAHIM, R.; GODOY, C.E. *et al.* Pathology of the human pulmonary paracoccidioidomycosis. **Mycopathologia**, v. 92, p. 179–188, 1985.
- [48] FRANCO, M.F.; MONTENEGRO, M.R.G. Anatomia patológica. *In:* Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo AM. Paracoccidioidomicose. São Paulo: **Sarvier**, p. 97–117, 1982.
- [49] MOTTA, L.C. Granulomatose paracoccidióidica. Na Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo, v. 18, p. 145–59, 1942.
- [50] VIEIRA LO, LEMLE A. A localização pulmonar da blastomicose sul-americana. *Revista Brasileira de Medicina*, v. 25, p. 403-409, 1968.