



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem

Laboratório de Física Aplicada ao Radiodiagnóstico



Trabalho de Conclusão de Curso

Quantificação de Comprometimento Pulmonar Causado por Tuberculose em Exames de Raios X e Tomografia Computadorizada

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

Graduando: Guilherme Giacomini

Botucatu – SP

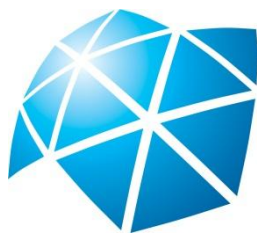
2014

IBB/UNESP – Instituto de Biociências

Departamento de Física e Biofísica – Rubião Júnior, s/nº CP 510

Botucatu/SP – 18618-000 - Fone/fax: (14) 3811-6254/6346

e-mail: biofisica@ibb.unesp.br – site : www.ibb.unesp.br



Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS

Campus de Botucatu



Guilherme Giacomini

**Quantificação de Comprometimento Pulmonar Causado por
Tuberculose em Exames de Raios X e Tomografia
Computadorizada**

Monografia apresentada ao
Instituto de Biociências,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho” –
UNESP, Campus de Botucatu,
para obtenção do título de
Bacharel em Física Médica.

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

Botucatu

2014

Agradecimentos

Aos meus pais, Jairo Giacomini e Rosângela Theodoro Giacomini, por acreditarem no meu potencial e sempre me apoiarem em minhas escolhas com tanto amor e compreensão. Agradeço por serem verdadeiros exemplos de vida, pessoas que aprendi muito e continuo aprendendo.

Aos Prof. Dr. Diana Rodrigues de Pina e Prof. Dr. José Ricardo de Arruda Miranda pela orientação, amizade e convivência. Foram essências na minha formação acadêmica, profissional e principalmente pessoal.

À Ana Luiza Menegatti Pavan por me ajudar e compartilhar todos os momentos, inclusive os mais difíceis, mostrando que a vida pode ter um lado bom em todas as situações.

Ao meu irmão, Jairo Giacomini Júnior, por ser um verdadeiro amigo, ajudando nas escolhas e sendo um exemplo a se seguir.

Ao Prof. Dr. Sergio Marrone Ribeiro pelas avaliações visuais imprescindíveis a este trabalho e sugestões médicas dadas.

Ao Prof. Dr. Paulo Câmara Pereira pelas valiosas sugestões da área médica.

Ao Prof. Dr. Sergio Barbosa Duarte pelas valiosas discussões, sugestões, dedicação e paciência em me ensinar novos conceitos.

Aos meus amigos de laboratório pela constante convivência e troca de conhecimentos: Allan Felipe Fatori Alves, André Prospero, Caio César Quini, Dany Bruno Borella dos Santos Graossklaus, Deivid Pirez, Ednaldo Alexandre Zandoná, Fabio Perez Ferraz de Mello, Fernando Bacchim, Gustavo Morlin Moreto, Guilherme Soares, Juliana Fernandes, Luis Gustavo Simões, Marcela de Oliveira, Marcos Felipe de Freitas Calabresi, Marjorie do Val Tetsuge, Maria Eugênia Dela Rosa, Matheus Alvarez, Paulo Fonseca, Ronaldo Matos, Uilian de Andreis.

Ao pessoal da república Bagudos, pela convivência e amizade.

Aos funcionários do setor de Diagnóstico por Imagem da Faculdade de Medicina de Botucatu- UNESP, que me auxiliaram na aquisição das imagens e me mostraram a rotina clínica do setor.

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

À FAPESP pelo apoio financeiro.

Resumo

Tuberculose (TB), causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, é uma doença infecciosa que continua sendo um problema de saúde global. A radiografia de tórax é o exame comumente realizado na avaliação da evolução da TB. Métodos de quantificação de comprometimento pulmonar são normalmente realizados em exames de tomografia computadorizada (TC). Esta quantificação é importante na avaliação da evolução e tratamento da TB e na comparação entre tratamentos distintos. No entanto, uma quantificação precisa se torna inviável pela quantidade de exames de TC necessários. O objetivo deste trabalho foi desenvolver um método objetivo de quantificação para comprometimento pulmonar através de exames de raios X de tórax, usando a TB como um modelo de doença. Desenvolveu-se um algoritmo semiautomático para segmentar os exames de raios X, os quais foram usados para determinar o volume dos pulmões. Definiu-se o volume do comprometimento pulmonar a partir de uma relação entre a espessura relativa de comprometimento pulmonar pelo exame de TC e a Razão Sinal Ruído Diferencial pelo exame de raios X. O método desenvolvido foi aplicado em 30 pacientes diagnosticados com TB pulmonar. Os resultados foram comparados com método de quantificação direto por exames de TC, para os mesmos pacientes. Análise dos resultados foi realizada por regressão linear e estatística de *Bland & Altman*. A regressão linear teve um coeficiente de correlação de $R^2 = 0,97$ e $p < 0,0001$, mostrando forte associação entre os métodos por TC e raios X. A análise de *Bland & Altman* não mostraram diferenças significantes entre ambos os métodos. O método desenvolvido mostrou ser uma boa ferramenta para quantificação de comprometimento pulmonar com menor dose ao paciente e menor custo à instituição. Embora fora usado um modelo de TB, este trabalho pode ser usado para muitas outras doenças pulmonares que tem fibrose como seqüela.

Palavras-Chave: Tuberculose, Raios X, Tomografia Computadorizada, Quantificação

Abstract

Tuberculosis (TB) caused by *Mycobacterium tuberculosis*, is an infectious disease which remains a global health problem. The chest radiography is the commonly method employed to assess the TB's evolution. The methods for quantification of abnormalities of chest are usually performed on CT scans (CT). This quantification is important to assess the TB evolution and treatment and comparing different treatments. However, precise quantification is not feasible for the amount of CT scans required. The purpose of this work was to develop a quantitative objective method for pulmonary inflammatory process through chest radiographs, using TB disease as a model. We developed a semiautomatic algorithm to segment the X-ray exams, which were used to determine the pulmonary volume. We defined the inflammatory process volume from the relation between the relative thickness of pulmonary inflammatory process by HRCT and the signal difference to noise ratio (SDNR) by X-ray exams. The developed method was performed with 30 patients diagnosed with pulmonary TB. The data was compared with quantification method from HRCT scans, for the same patients. Statistical analysis was performed by linear regression, Bland-Altman plot and Wilcoxon signed-rank tests. The linear regression line had a correlation coefficient of $R^2 = 0.97$ and $p < 0.0001$, showing a strong association between X-ray and HRCT methods. The Bland-Altman analyses showed no significant differences between the two quantification methods. The developed method is a good tool to quantification the pulmonary inflammatory process with lower dose to patient and lower cost to the institution. Although we used a TB model, this work can be used to many other pulmonary diseases which have fibrosis as sequelae.

Key words: Tuberculosis, X-ray, Computed Tomography, Tissue Quantification

Sumário

1. Introdução	7
2. Objetivos	11
3. Metodologia	11
3.1 Banco de Dados	11
3.2 Aquisição de Dados	12
3.3 Método de quantificação em exames de raios X de tórax	12
3.3.1 Obtenção do volume total dos pulmões	12
3.3.2 Obtenção da relação entre Espessura Relativa de Comprometimento Pulmonar e Razão Sinal Ruído Diferencial	14
3.3.3 Avaliação do comportamento da SDNR em imagens de fantoma.	16
3.3.4 Obtenção do comprometimento percentual pulmonar	17
3.4 Método de quantificação em exames de Tomografia Computadorizada.....	18
3.5 Análise Estatística	21
4. Resultados e Discussões	21
5. Conclusão.....	23
Referências Bibliográficas.....	24

1. Introdução

A Tuberculose (TB), causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, é uma das doenças infecciosas mais antigas e que continua sendo um grande problema de saúde global. Esta provoca problemas de saúde em milhões de pessoas a cada ano e é classificada como a segunda principal causa de morte por doença infecciosa no mundo, após o vírus da imunodeficiência humana (HIV). As últimas estimativas são de que houve 8,6 milhões de novos casos de TB em 2012, causando 1,3 milhão de mortes. O Brasil teve 92 mil novos casos em 2012, dos quais, estimam-se 4,9 mil mortes (WHO 2013). O lançamento de uma nova estratégia internacional para o cuidado e controle de TB pela Organização Mundial de Saúde, em meados de 1990, proporcionou o desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico e tratamentos (Netto 2002, WHO 2013).

Enquanto novos tratamentos para a TB estão sendo desenvolvidos, as ferramentas necessárias para monitorar pacientes em tratamento e quantificar a doença permanecem limitadas e antiquadas (Xu *et al.* 2013). Exames de Tomografia Computadorizada (TC) são normalmente realizados quando a radiografia de tórax é inconclusiva ou são suspeitas complicações com relação à TB (Kim *et al.* 2006). A radiografia de tórax é hoje a ferramenta primária em TB para exame médico e diagnóstico de rotina, mesmo em centros médicos bem equipados onde o exame de pele é disponível (Shen *et al.* 2010, Tan *et al.* 2012, Xu *et al.* 2013). Entretanto, dado o importante papel da TC na avaliação de pessoas com doença pulmonar e seu alto poder de resolução (Hatipoglu *et al.* 1996, Bombarda *et al.* 2001), os métodos de quantificação de comprometimento pulmonar são, normalmente, realizados a partir de exames de TC (Rosas *et al.* 2011).

A quantificação objetiva do comprometimento pulmonar é de extrema importância na avaliação confiável e precisa do paciente em diferentes momentos de evolução e tratamento da doença. A quantificação também se faz importante na comparação entre tratamentos distintos e/ou drogas ministradas, de modo a avaliar de maneira quantitativa a eficácia dos métodos, evitando a subjetividade de uma avaliação visual dos radiologistas (Vidal *et al.* 2009, Xu *et al.* 2013).

A literatura apresenta estudos de acompanhamento da evolução da TB antes e após o tratamento, feitos a partir de exames de TC com análise subjetiva. Em 1993, Im *et al.*

realizaram um estudo de acompanhamento de pacientes com TB pulmonar, analisando as alterações nos pulmões durante uma terapia antituberculose. Foram acompanhados 41 pacientes, os quais realizaram até oito exames de TC durante o tratamento (3 semanas, 1, 3, 5, 9, 12, 15 e 20 meses após o diagnóstico). A fim de obter as bases patológicas da doença, observaram-se os pulmões de nove cadáveres que vieram a óbito devido à TB. No acompanhamento, foram analisadas características estruturais dos pulmões, como presença de nódulo centro lobular, “árvore em brotamento” (do inglês, *tree in bud*), nódulos mal definidos, entre outros parâmetros. O estudo, apesar de apresentar resultados importantes com relação ao tratamento de TB, tem uma avaliação subjetiva e submete os pacientes a altos níveis de dose, devido ao alto número de TCs realizadas.

Em 2003, Bombarda *et al* utilizaram exames de TC para avaliar as alterações estruturais no parênquima pulmonar causado pela TB durante a fase ativa da doença e também após a conclusão do tratamento. Para o estudo, utilizaram-se exames de TC de 20 pacientes pré e pós-tratamento, com avaliação de três observadores. Foram classificados entre Grau 0 (ausência de sinais sugestivos de atividade da TB), Grau 1 (presença de sinais sugestivos de atividade da TB em até 50% do campo analisado) e Grau 2 (presença de sinais sugestivos de atividade da TB em mais de 50% da área analisada). Concluiu-se que a extensão do parênquima afetado diminui significativamente após a conclusão do tratamento. Tais resultados podem ser úteis no diagnóstico de TB pulmonar, especialmente quando não é possível conseguir a confirmação bacteriológica. No entanto, a avaliação se baseia em análise subjetiva, e expõe o paciente a dois exames de TC, proporcionando-lhe maiores doses e maiores custos à instituição.

A literatura é escassa ao abranger quantificações objetivas de comprometimento pulmonar em pacientes com TB pulmonar e/ou pleural. Em geral, a quantificação das sequelas de TB é realizada por radiologistas especialistas, utilizando medições manuais, muitas vezes em um plano 2D. Em se tratando de métodos de quantificação de estruturas pulmonares a partir de exames de TC, Vidal *et al* (2009) propuseram uma metodologia para segmentar pulmões em exames de Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) de ratos experimentalmente infectados com *Mycobacterium tuberculosis*. A segmentação inicial é baseada em limiarização e conexão de componentes. A fim de completar a segmentação, usam-se pulmões de ratos não infectados como modelo, fazendo

a correspondência do molde com a segmentação inicial, aumentando a acurácia do método. Conclui-se que o método proposto pode ser utilizado para obter uma segmentação de órgãos doentes em várias fases da infecção, e é aplicável a outros órgãos, patologias e/ou espécies.

Em 2011, Rosas *et al* desenvolveram um método de quantificação automático de fibrose pulmonar em exames de TCAR. O método faz a quantificação através de segmentação, análise de textura, treino, classificação e contagem dos pixels. A etapa de treino é realizada por um radiologista que insere pontos de semente em pixels numa região de parênquima sadio e com fibrose, e a classificação utiliza um algoritmo de Crescimento de Região (RG, *Region Growing*), a partir destas sementes. Os resultados objetivos e subjetivos, a partir da análise de radiologistas, foram correlacionados e concluiu-se que o método de quantificação automática por TCAR pode identificar objetivamente e potencialmente quantificar a gravidade da doença pulmonar pela análise da fibrose.

Em 2012, De Langhe *et al* desenvolveram um estudo de quantificação de fibrose e enfisema em ratos, através de imagens de Micro Tomografia Computadorizada de Alta Resolução *in vivo*. O método utiliza de segmentação por limiarização, com aplicação de operadores morfológicos (erosão e dilatação). O exame foi realizado em várias etapas do desenvolvimento das sequelas, de forma a possibilitar uma análise tridimensional em função do tempo. Esta abordagem abre novas oportunidades para a avaliação dinâmica de processos patológicos e intervenções terapêuticas num animal individual.

Neste mesmo ano, Oliveira *et al* desenvolveram um método semiautomático de quantificação de fibrose e enfisema em pacientes com paracoccidiodomicose, através de exames de TC. Nesta metodologia, após uma segmentação manual das regiões de interesse (ROI, *Regions of Interest*), ocorre um processo de limiarização, com aplicação de operadores morfológicos (*bridge* e *filling*), e uma contagem automática dos pixels sadios e comprometidos. Os resultados da comparação entre o método subjetivo, através de radiologistas, e o método objetivo de quantificação proposto apresentaram maior concordância para análise de enfisema (80% de concordância). Para fibrose, a concordância observada foi de 58%, mostrando uma superestimação em relação à avaliação do radiologista. Isso acontece porque o poder humano de discriminação visual de densidades é inferior ao dos computadores (Irion *et al*. 2007).

Em 2013, Xu *et al* desenvolveram uma ferramenta de detecção auxiliada por computador (CAD, *Computer-Aided Detection*) para identificação, quantificação e avaliação da TB em pulmões infectados, a partir de exames de TCAR. O estudo propõe um método de detecção, a partir de Máquina de Vetor de Suporte (SVM, *Support Vector Machine*), das vias aéreas e cavidades. Em seguida, aplica algoritmos de delimitação da imagem por Conectividade Difusa (FC, *Fuzzy Connectedness*) para extração das vias aéreas e segmentação das cavidades. Foi investigado o posicionamento relativo das cavidades em relação às vias aéreas, proporcionando uma plataforma de análise mais ampla aos clínicos. Com o trabalho, conclui-se que a metodologia proposta é totalmente automática e a eficácia foi qualitativa e quantitativamente comprovada.

Desta forma, um método de quantificação objetiva do comprometimento pulmonar de TB a partir de exames de raios X seria de grande importância, uma vez que implicaria em:

- Menor dose ao paciente – A TC está associada a maior exposição à radiação quando comparada a radiografia de tórax (Lee *et al.* 2004, Bindman *et al.* 2009). Em média, um exame de TC de tórax proporciona ≈ 130 vezes mais dose que um exame de raios X de tórax com duas projeções (Wall *et al.* 1997);
- Menor custo à instituição – A TC é um método de exame mais caro que a radiografia convencional (Blackmore *et al.* 1999);
- Maior disponibilidade de equipamentos de raios X – Devido à grande utilização de exames de raios X na medicina, têm-se um número maior destes equipamentos quando comparado aos equipamentos tomográficos. No Brasil, equipamentos de TC são encontrados somente em centros médicos de referência (Freitas *et al.* 2005);
- Facilidade no levantamento de banco de dados – O tratamento da TB é normalmente realizado nos postos de saúde ou Unidades Básicas de Saúde, locais que raramente possuem equipamentos tomográficos. Como, na rotina clínica, o acompanhamento da TB é realizado através de exames de raios X (Xu *et al.* 2013), a utilização destes exames permite maior facilidade no desenvolvimento de estudos envolvendo pacientes com TB.

2. Objetivos

A proposta deste trabalho é desenvolver um método para a quantificação objetiva de comprometimento pulmonar causado pela TB através de radiografias de tórax.

3. Metodologia

3.1 Banco de Dados

Este estudo foi aprovado junto ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP), sob o protocolo CEP 008773/2013.

Foram avaliados 30 pacientes diagnosticados com TB pulmonar e tratados no Serviço de Doenças Parasitas e Tropicais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB-UNESP), entre 2007 e 2014. A distribuição por sexo foi de predomínio masculino, com 24 (80,00%) homens. A média de idade foi de $49,70 \pm 12,45$ anos.

Como fator de inclusão, selecionaram-se pacientes que haviam exames de raios X de tórax e TC com uma diferença máxima de sete dias entre a realização destes, minimizando variações causadas pela evolução da doença. Dentre os possíveis métodos de diagnóstico para TB pulmonar e/ou pleural (diagnóstico clínico, radiológico, baciloscopia, culturas microbiológicas e citopatológicas de escarro) (Campos *et al.* 2002), selecionou-se pacientes com TB confirmada através da baciloscopia de escarro e a cultura do bacilo de Koch (BK). Isto, pois a bacteriologia (baciloscopia e cultura) permite o diagnóstico de certeza, pelo encontro do bacilo nos mais variados materiais, e o faz com precisão, enquanto os demais métodos utilizados auxiliam o diagnóstico de modo indireto (Nogueira *et al.* 2004). Foram fatores de exclusão a presença de qualquer outra doença que pudesse comprometer os pulmões, de outras doenças sistêmicas e de fatores agravantes, exceto tabagismo e alcoolismo. É importante salientar que 63,33% dos pacientes eram fumantes e 50,00% eram alcoólatras.

3.2 Aquisição de Dados

Os exames de raios X foram adquiridos utilizando um digitalizador CR-85X (Agfa-Gevaert Group, Mortsel, BE) e um equipamento de raios X trifásico de doze pulsos (Multix B, Siemens AG Medical Engineering, Alemanha). A distância fonte detector foi de 180 cm.

Os exames de TC foram adquiridos em um tomógrafo Toshiba Activion 16 Helicoidal (Toshiba America Medical Systems, Tustin, E.U.A.), com os seguintes parâmetros: tamanho de pixel de $0,75 \pm 0,2 \times 0,75 \pm 0,2$, matriz de 512×512 pixels, 5,0 mm de incremento entre os cortes e 5,0 mm de espessura de corte.

3.3 Método de quantificação em exames de raios X de tórax

3.3.1 Obtenção do volume total dos pulmões

O método, desenvolvido em ambiente Matlab[®] R2013a (Mathworks, Massachusetts E.U.A), teve auxílio de um radiologista experiente, que fez a segmentação das ROIs. Este delimitou os pulmões em projeção pósterio-anterior (PA) e perfil (Figura 1a e 1b), e as regiões de comprometimento causado pela TB (Figura 1c). As regiões de comprometimento na imagem em projeção Perfil não foram segmentadas devido à maior sobreposição de estruturas presentes nesta projeção, como vascularização pulmonar, costelas, clavículas, mediastino e diafragma, impossibilitando a definição precisa das bordas das ROIs desejadas (van Ginneken *et al.* 2000, Kamalakannan *et al.* 2014).

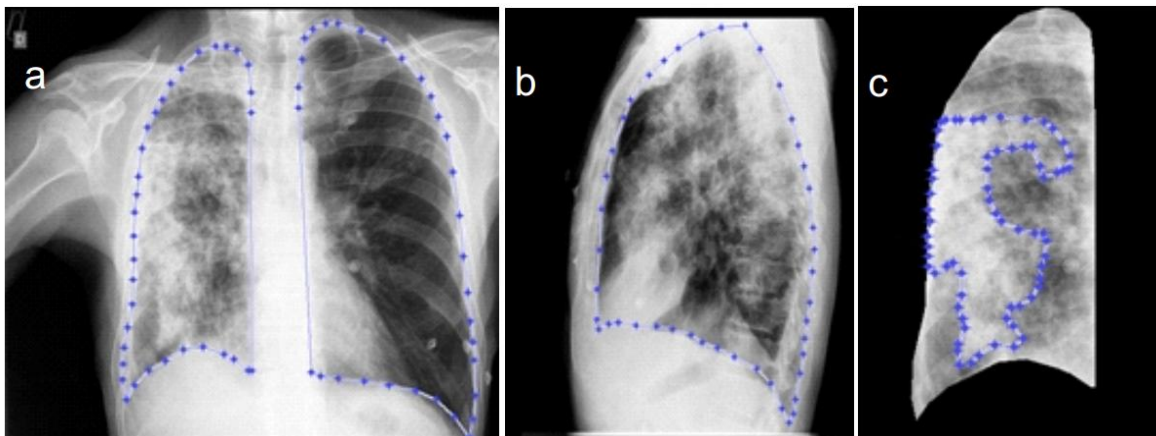


Figura 1 - Segmentação manual: (a) Pulmão projeção póstero-anterior; (b) Pulmão projeção perfil e (c) Regiões de comprometimento na projeção póstero-anterior.

A partir das segmentações, são criadas máscaras binarizadas. As máscaras referentes aos pulmões em projeção PA e Perfil são expandidas sequencialmente, como mostra a Figura 2a e 2b, respectivamente. Estas máscaras expandidas são multiplicadas ponto a ponto entre si, obtendo-se a intersecção entre elas, resultando numa representação dos pulmões em 3D, (Figura 2c). Com isto, tem-se o volume total dos pulmões do paciente em questão, onde serão inseridas as regiões comprometidas.

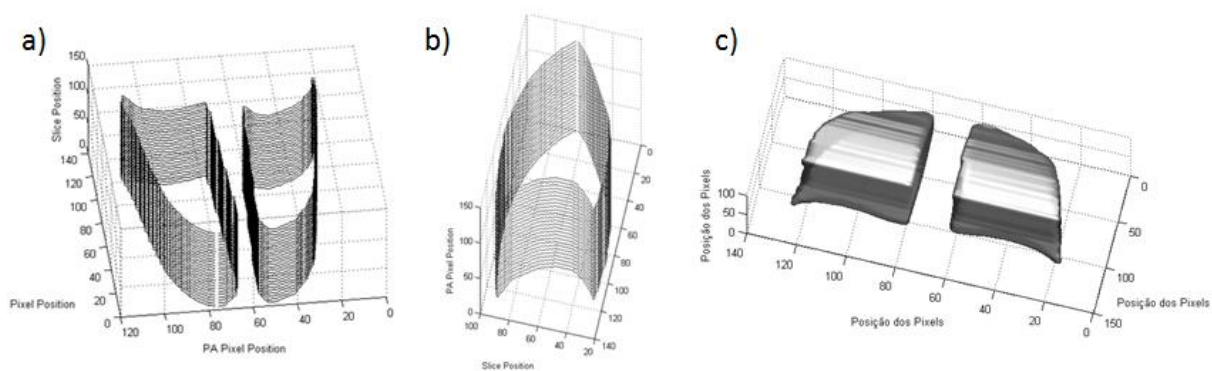


Figura 2 - Máscaras expandidas das projeções (a) póstero-anterior e (b) perfil; (c) Representação dos pulmões em 3D.

3.3.2 Obtenção da relação entre Espessura Relativa de Comprometimento Pulmonar e Razão Sinal Ruído Diferencial

Após determinar o volume total dos pulmões, calculou-se o volume das regiões de comprometimento pulmonar. Para isto, foram utilizadas radiografias de tórax em projeção PA, a partir da qual se extraiu informações referentes ao comprometimento pulmonar (Figura 1c). A espessura destas regiões comprometidas foi estimada a partir de uma relação obtida entre a Espessura Relativa de Comprometimento Pulmonar (ERCP), obtida no exame de TC, e Razão Sinal Ruído Diferencial (SDNR, *Signal Difference to Noise Ratio*), obtida no exame de raios X.

A SDNR correlaciona o sinal e o ruído à visualização dos detalhes da imagem, permitindo não somente a avaliação da relação sinal ruído, mas também como esta razão interfere na imagem. Assim, quanto maior for a SDNR, maior a qualidade de visualização de detalhes que a imagem apresentará (Wolff *et al.* 1997, Saddock *et al.* 2007). Esta razão pode ser utilizada para avaliar e comparar a capacidade de discriminação entre tecidos patológicos e normais em uma imagem (Kruger 2000). A SDNR relaciona o valor de intensidades dos pixels presentes na região comprometida e sadia, através das características da estrutura imageada, de forma similar ao contraste, tais como densidade e espessura (Sprawls 1993, Saddock *et al.* 2007). Seu valor é obtido pela equação 1.

$$SDNR = \frac{|A-B|}{C} \quad (1)$$

Onde A e B são as intensidades médias da região do detalhe (pulmão comprometido) e da região de fundo (pulmão sadio), respectivamente, e C é o desvio padrão da região de fundo (Wolff *et al.* 1997, Saddock *et al.* 2007, Sarkar *et al.* 2009, Bloomquist *et al.* 2011).

Para construção da relação, a ERCP foi medida no exame de TC enquanto a SDNR na radiografia de tórax em projeção PA, para o mesmo paciente. As medidas foram realizadas na mesma região em ambas as formas de exame (raios X e TC), como ilustra a Figura 3. O retângulo vermelho representa o corte axial da TC (plano xz), no qual foi medida a ERCP. O retângulo verde representa o corte coronal (plano xy), obtido pelo software InVesalius 3.0, representando o plano da radiografia PA, na qual foi medida a SDNR.

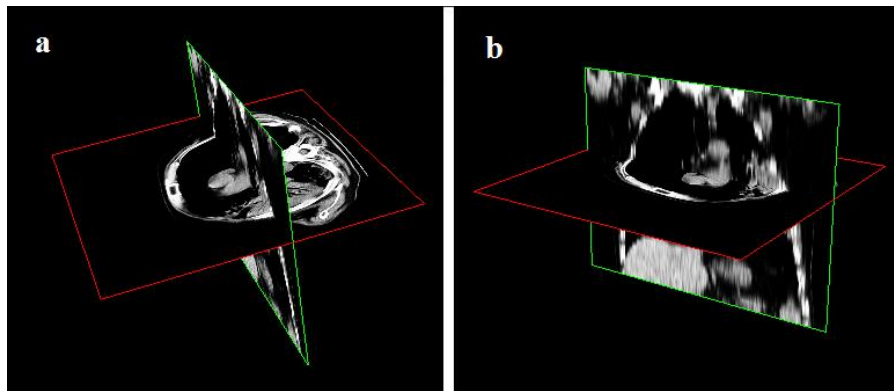


Figura 3 - Duas visualizações (a e b) do corte tomográfico no plano axial (Vermelho) e plano coronal (Verde).

Relacionou-se a ERCP ao valor de SDNR da mesma região avaliada, como mostram os pontos na Figura 4. Nesta relação utilizou-se uma aproximação exponencial, obtendo-se um R^2 de 0,80. As curvas tracejadas correspondem aos limites de predição com um intervalo de confiança de 95%, onde se observa que todos os pontos recaíram neste intervalo.

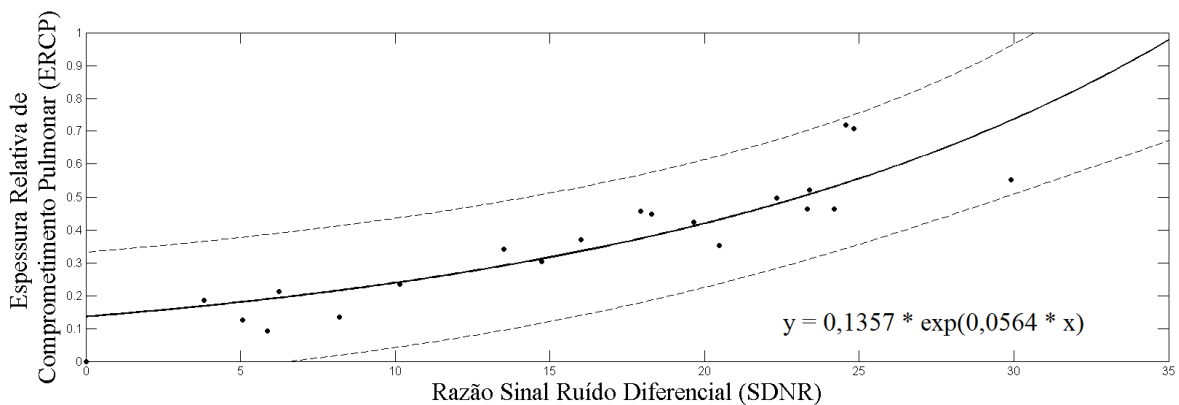


Figura 4 - Relação entre a espessura relativa do comprometimento pulmonar (obtida no exame de Tomografia Computadorizada) e a Razão Sinal Ruído Diferencial (obtida no exame de raios X).

Portanto, a relação obtida é utilizada para estimar a ERCP a partir de exames de raios X em projeção PA, sendo usada como um padrão de referência para quantificação de comprometimento pulmonar em pacientes sem um exame de TC associado.

3.3.3 Avaliação do comportamento da SDNR em imagens de fantoma.

Com o objetivo de verificar o comportamento da SDNR em diferentes espessuras atenuadoras, reproduziram-se exames de tórax utilizando um fantoma homogêneo de tórax com um gradiente de atenuação (degraus) (Figura 5) (Chu *et al.* 1990, Pina 2002, Pina *et al.* 2004, Pina *et al.* 2009).

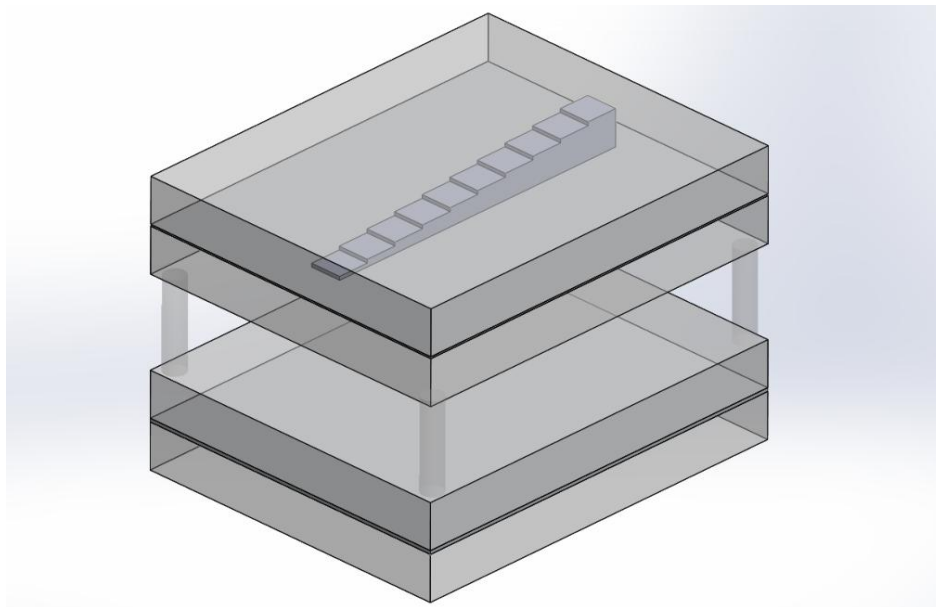


Figura 5 - Fantoma de tórax de um adulto padrão apresentado na AAPM#31 (Chu *et al.* 1990) com gradiente de atenuação (adaptado de Pina *et al.* 2004) .

As imagens foram adquiridas seguindo o mesmo protocolo da rotina clínica. As três técnicas radiográficas comumente utilizadas (85 kVp, 3,2 mAs; 90 kVp, 2,8 mAs e 117 kVp, 1,25 mAs) foram escolhidas para adquirir as imagens. O valor de SDNR foi avaliado para cada degrau das imagens com relação a uma região de fundo. O comportamento da SDNR para as imagens do fantoma também foi aproximado por uma função exponencial ($R^2 \approx 0,98$). A Figura 6 ilustra um gráfico de duplo eixo, onde são apresentadas as

aproximações referentes à análise no fantoma (linhas tracejadas) e a relação de ERCP obtida anteriormente, a partir de exames dos pacientes (linha contínua).

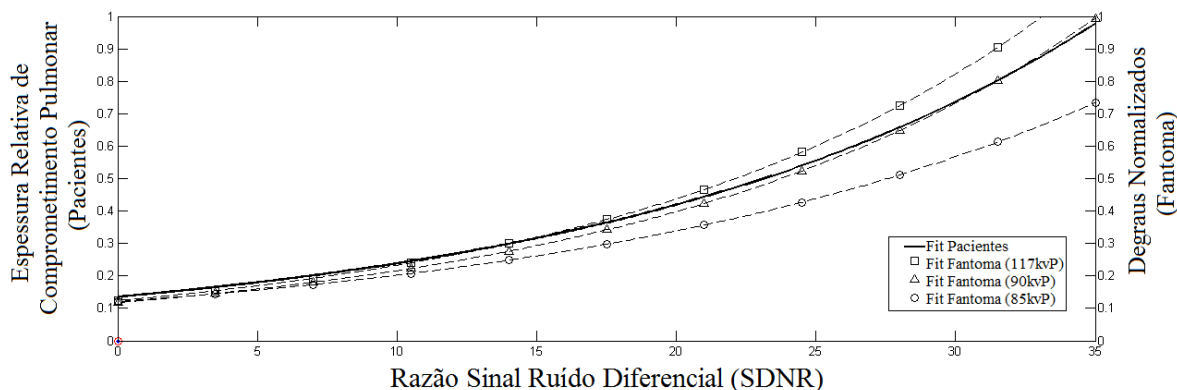


Figura 6 - Variação da SDNR em relação à Espessura Relativa de Comprometimento Pulmonar (através de exames dos Pacientes) - linha contínua - e Degraus Normalizados (através das imagens do Fantoma) - linhas tracejadas.

Nota-se, portanto, que a aproximação escolhida para descrever o comportamento da ERCP em relação à SDNR, obtida através de exames retrospectivos de pacientes com TB, obedece ao mesmo comportamento avaliado pelo fantoma. O valor de R^2 de 0,80 é explicado pela (i) não homogeneidade das regiões avaliadas (exames de raios X e TC), diferentemente das regiões avaliadas no fantoma; (ii) diferenças na anatomia dos pacientes imageados e (iii) diferenças nas técnicas radiográficas utilizadas (Pina *et al.* 2009). Desta forma, a relação obtida para a ERCP a partir da medida da SDNR é uma boa aproximação, visto o comportamento desta relação a partir das imagens do fantoma de tórax.

3.3.4 Obtenção do comprometimento percentual pulmonar

O valor de ERCP obtido na relação é utilizado para dar volume à região comprometida. Através do valor de ERCP e a espessura total do pulmão, obtida na imagem em projeção Perfil, determina-se a espessura da região de comprometimento. A máscara de comprometimento (Figura 1c), adquire volume através de um processo de dilatação em

disco atingindo a espessura estimada, como mostra a Figura 7a. A máscara de comprometimento pulmonar é inserida na máscara do pulmão tridimensional (Figura 7b), criada anteriormente, permitindo a determinação do comprometimento percentual do pulmão.

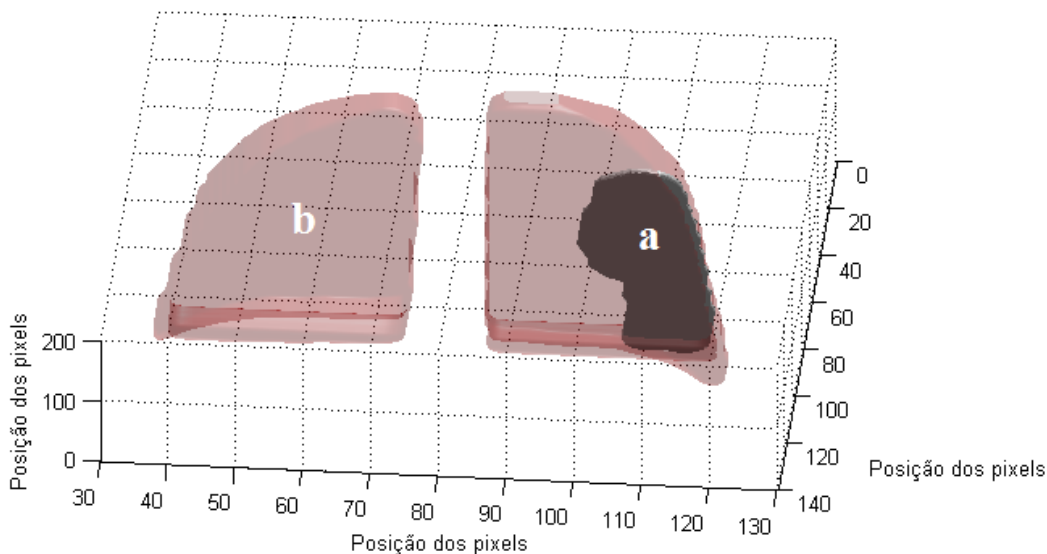


Figura 7 - Representação das regiões de comprometimento (a) e dos pulmões (b) em 3D, obtidos a partir de exames de raios X.

Este comprometimento é calculado pelo algoritmo através de uma contagem automática dos pixels pertencentes aos pulmões e às regiões comprometidas.

3.4 Método de quantificação em exames de Tomografia Computadorizada

Os resultados de quantificação do comprometimento pulmonar através de exames de raios X foram comparados com a quantificação através de exames de TC, para os mesmos pacientes. Este método segue um processo de segmentação descrito por Prionas *et al* em 2010, baseado em unidades Hounsfield (HU, *Hounsfield Units*).

Um algoritmo semiautomático foi desenvolvido usando uma técnica de limiarização. Primeiramente, um radiologista experiente segmentou as regiões pulmonares de cada corte dos exames tomográficos, como mostra a Figura 8. Esta etapa tem de ser feita manualmente, uma vez que é necessária uma segmentação precisa do parênquima pulmonar

e vias aéreas antes do processo de limiarização. Como apresentado na literatura, a segmentação automática nestas condições não consegue distinguir as bordas do pulmão das regiões comprometidas, tornando uma segmentação imprecisa (Sluimer *et al.* 2005, Bagci *et al.* 2012).

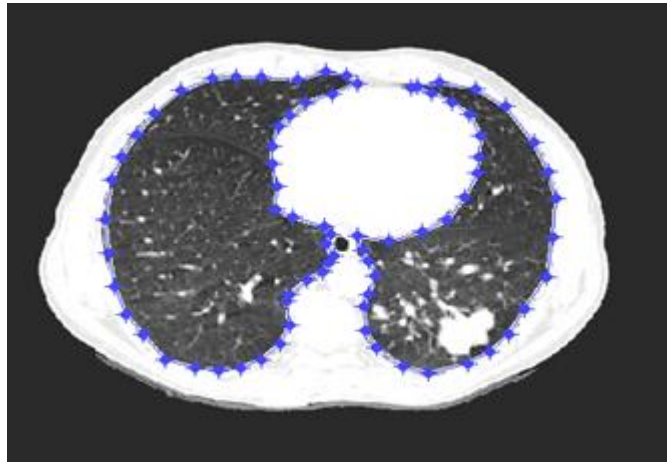


Figura 8 - Segmentação manual da região de interesse.

Pela análise do histograma do corte tomográfico (Figura 9), definiu-se o limiar de ocorrência do tecido comprometido (75 HU) (Kim *et al.* 2010, Oliveira 2012, Oliveira *et al.* 2012b).

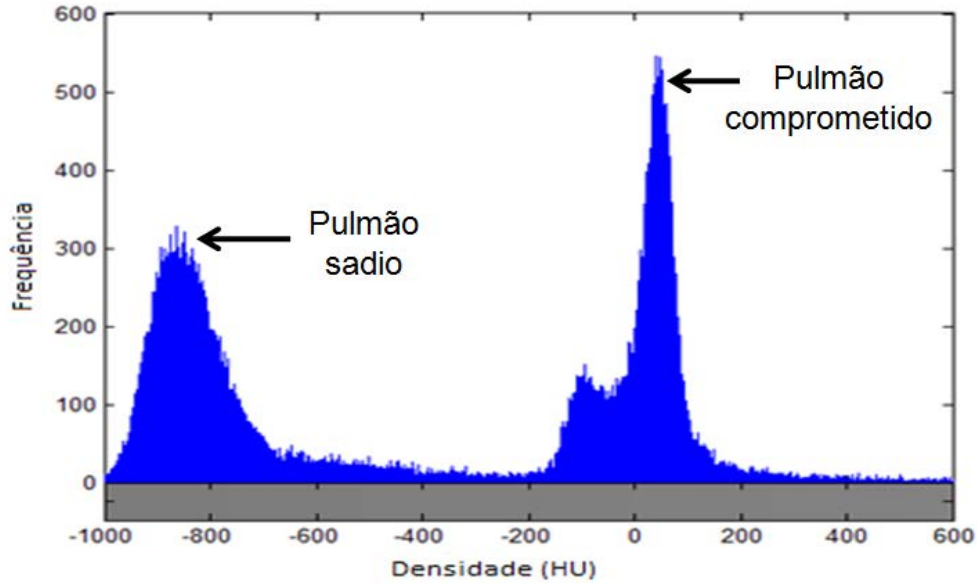


Figura 9 - Histograma do corte tomográfico após segmentação manual, destacando o pico referente a pulmão sadio e comprometido.

Desta forma, ocorre o processo de limiarização, definido pela equação 2. Este processo tem como objetivo determinar apenas a área de comprometimento (Kim *et al.* 2010, Oliveira *et al.* 2012b).

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

onde μp é a média

σp é o desvio padrão dos limiares

n é a HU apresentada na dimensão i, j e k .

Em seguida, a fim de diminuir a quantidade de pixels falsos positivos, são aplicados operadores morfológicos à imagem, através de uma operação de *bridge* seguida de *filling* (Oliveira *et al.* 2012a, Oliveira *et al.* 2012b). A operação de *bridge* liga pixels desconectados, como uma ponte. A operação de *filling* preenche pixels interiores isolados

(pixels com valor 0 individuais que são cercados por pixels com valor 1) (Bovik 2005). Esta etapa faz-se necessária uma vez que o processo de limiarização para a determinação da região comprometida deve ter uma faixa estreita de HU (75 ± 150 HU), podendo sofrer interferência de faixas de HU próximas, como a faixa referente às estruturas da vascularização pulmonar (-300 ± 200 HU) (Ribeiro 2013). Assim, esta limiarização com uma faixa restrita evita pixels falso-positivos, mas subestima verdadeiro-positivos. A aplicação dos operadores morfológicos inclui estes pixels verdadeiro-positivos à contagem. Desta forma, este passo define melhor a borda acometida pela TB (Oliveira 2012, Oliveira *et al.* 2012a).

A seguir, o algoritmo faz uma contagem automática dos pixels totais pertencentes ao pulmão (região segmentada) e pixels acometidos pela TB, possibilitando o cálculo do comprometimento percentual daquele corte. Fazendo uma análise de todos os cortes tomográficos, é possível quantificar o comprometimento percentual dos pulmões.

3.5 Análise Estatística

A fim de avaliar a acurácia do método desenvolvido para quantificação por radiografias, o método de quantificação por TC foi usado como padrão de referência. Análise de regressão linear e a diferença percentual média foram calculadas entre ambos os métodos para o mesmo paciente. Medidas de erro foram determinadas como proposto por Bland & Altman (1999).

4. Resultados e Discussões

A linha de regressão linear entre ambos os métodos de quantificação (raios X e TC) encontrada foi $y = 1.02x + 0.03$, como mostra a Figura 10a, com um coeficiente de correlação de $R^2 = 0.97$ e $p < 0,0001$, mostrando uma forte associação entre as variáveis. A estatística de Bland & Altman é mostrado na Figura 10b.

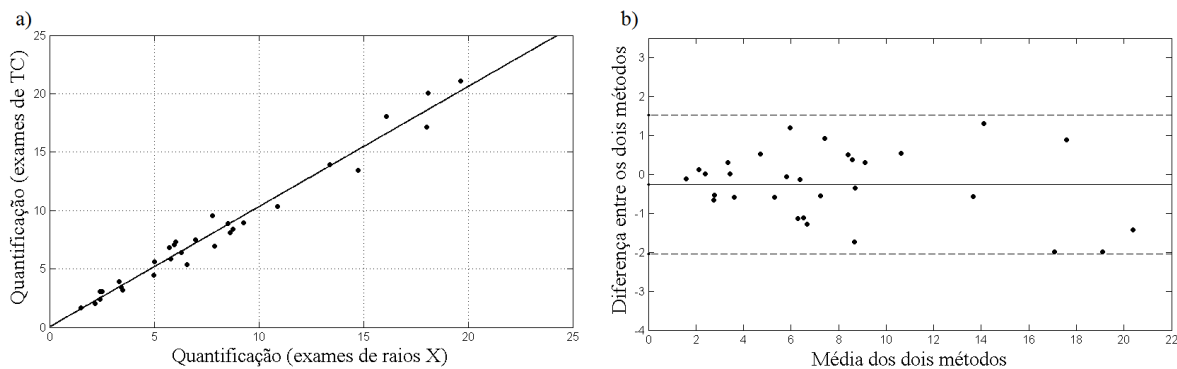


Figura 10 - (a) Regressão Linear e (b) estatística de Bland & Altman entre as quantificações através de exames de raios X e Tomografia Computadorizada.

A análise de Bland & Altman não mostrou diferenças significantes ($p = -0,26$) entre os dois métodos de quantificação. Os limites de concordância, usando um intervalo de confiança de 95%, foram de -2,05 e 1,53. Todas as amostras analisadas ficaram dentro dos limites de concordância. Sendo os limites encontrados, diferenças aceitáveis do ponto de vista clínico, o método de quantificação de comprometimento pulmonar por raios X mostrou-se eficaz quando comparado ao método de quantificação por TC.

A diferença percentual média entre os dois métodos de quantificação foi de $9,13 \pm 5,99\%$. Esta diferença ocorre devido à radiografia ser uma imagem de projeção, o que provoca grande sobreposição de estruturas como mediastino, diafragma, costelas posteriores e anteriores, clavículas e vascularização pulmonar, dificultando a visualização e quantificação de determinados tecidos (van Ginneken *et al.* 2000, Kamalakannan *et al.* 2014). Aliado a isto, na maioria dos casos, uma radiografia de tórax de um paciente com TB contém áreas com anormalidades difusas (van Ginneken *et al.* 2002).

Um exemplo dos dois métodos de quantificação para o mesmo paciente é apresentado na Figura 11, onde a reconstrução tridimensional do exame de TC (Figura 11a) foi realizada através do software InVesalius 3.0 (Barbara 2006). A Figura 11b ilustra a análise volumétrica através do algoritmo desenvolvido em Matlab[®]. Por uma análise visual, conclui-se que o método desenvolvido é uma boa ferramenta para quantificação do comprometimento pulmonar em paciente com TB.

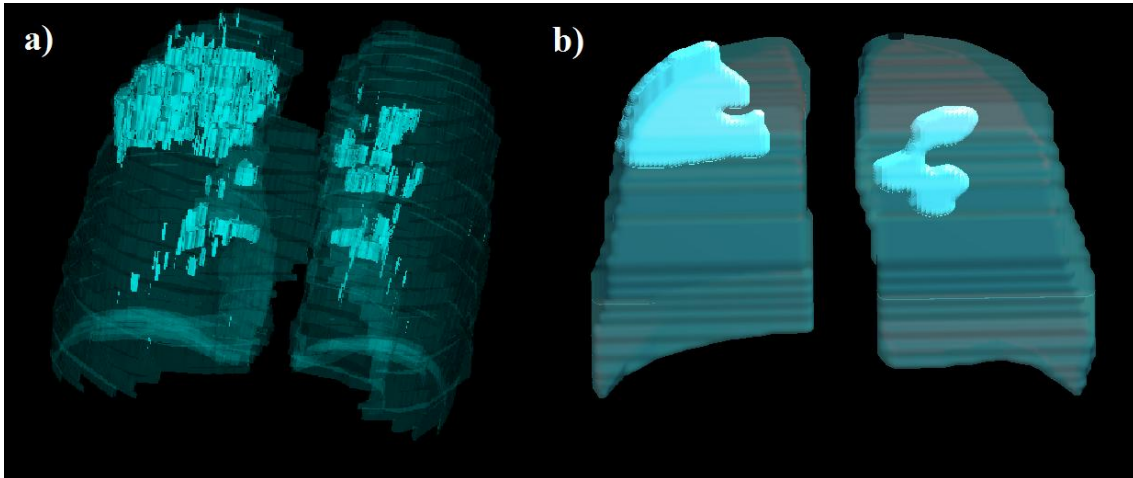


Figura 11 - Representação 3D dos pulmões com regiões de comprometimento a partir de exames de (a) Tomografia Computadorizada e (b) raios X de tórax.

5. Conclusão

O método desenvolvido mostrou ser eficiente e aplicável na quantificação objetiva de comprometimento pulmonar causado por TB através de radiografias de tórax. Esta ferramenta é importante na assistência ao paciente com TB, tanto no diagnóstico, monitoramento de progressão ou resposta à terapia. Embora tenhamos usado um modelo de TB, este trabalho pode ser usado para muitas outras doenças pulmonares que têm fibrose como comprometimento pulmonar.

Desta forma, o método desenvolvido é uma boa ferramenta para quantificação da doença pulmonar com menor dose para o paciente e menor custo para a instituição.

Referências Bibliográficas

Bagci U, Bray M, Caban J, Yao J, Mollura DJ. Computer-assisted detection of infectious lung diseases: a review. *Comput Med Imaging Graph*. 2012 Jan;36(1):72-84.

Barbara AS. *Processamento de imagens médicas tomográficas para modelagem virtual e física : o software InVesalius*. Campinas: UNICAMP; 2006.

Bindman R, Lipson J, Marcus M, Kim K, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation Dose Associated With Common Computed Tomography Examinations and the Associated Lifetime Attributable Risk of Cancer. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2078-86.

Blackmore CC, Ramsey SD, Mann FA, Deyo RA. Cervical spine screening with CT in trauma patients: a cost-effectiveness analysis. *Radiology*. 1999 Jul;212(1):117-25.

Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*. 1999 Jun;8(2):135-60.

Bloomquist A, Bosmans H, Burch A, Chevalier M, Daros K, Gennaro G, et al. IAEA Human Health Series No.17: Quality Assurance Programme for Digital Mammography. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency; 2011.

Bombarda S, Figueiredo C, Seiscento M, Filho MT. Pulmonary tuberculosis: Tomographic evaluation in the active and post-treatment phases. *Revista Paulista de Medicina*. 2003;121(5):198-202.

Bombarda S, Figueiredo CM, Funari MBG, Junior JS, Seiscento M, Filho MT. Imagem em Tuberculose Pulmonar. *J Pneumol*. 2001;27(6):329-40.

Bovik AC. *Handbook of image and video processing*. [ScienceDirect] Amsterdam ; Boston, MA: Elsevier Academic Press; 2005; 2nd:[xvi, 1372 p.]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/book/9780121197926>.

Campos CA, Marchiori E, Rodrigues R. Tuberculose Pulmonar: achados na tomografia computadorizada de alta resolução do tórax em pacientes com doença em atividade comprovada bacteriologicamente. *J Pneumol*. 2002;28(1):23-9.

Chu RYL, Fisher J, Archer BR, Conway BJ, Goodsit MM. AAPM Report No. 31: Standardized Methods for Measuring Diagnostic X-Ray Exposures. New York, USA: American Association of Physicists in Medicine by the American Institute of Physics; 1990.

De Langhe E, Vande Velde G, Hostens J, Himmelreich U, Nemery B, Luyten FP, et al. Quantification of lung fibrosis and emphysema in mice using automated micro-computed tomography. *PLoS One*. 2012;7(8):e43123.

Freitas M, Yoshimura E. Levantamento da Distribuição de Equipamentos de Diagnóstico por Imagem e da Frequência de Exames Radiológicos no Estado de São Paulo. *Radiol Bras*. 2005;38(5):347-54.

Hatipoglu ON, Osma E, Manisali M, Ucan ES, Balci P, Akkoçlu A, et al. High resolution computed tomographic findings in pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 1996 Apr;51(4):397-402.

Im JG, Itoh H, Shim YS, Lee JH, Ahn J, Han MC, et al. Pulmonary tuberculosis: CT findings--early active disease and sequential change with antituberculous therapy. *Radiology*. 1993 Mar;186(3):653-60.

Irion KL, Hochegger B, Marchiori E, Porto NS, Baldisserotto SV, Santana PR. Radiograma de tórax e Tomografia Computadorizada na Avaliação do Enfisema Pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2007;33(6):720-32.

Kamalakannan S, Antani S, Long R, Thoma G, editors. Customized Hybrid Level Sets for Automatic Lung Segmentation in Chest X-ray Images. SPIE Medical Imaging; 2014; California/USA: Proceedings of SPIE

Kim HG, Tashkin DP, Clements PJ, Li G, Brown MS, Elashoff R, et al. A computer-aided diagnosis system for quantitative scoring of extent of lung fibrosis in scleroderma patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 62):S26-35.

Kim WS, Choi JI, Cheon JE, Kim IO, Yeon KM, Lee HJ. Pulmonary tuberculosis in infants: radiographic and CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Oct;187(4):1024-33.

Kruger R, editor. Analysis and Comparison of the Signal Difference to Noise Ratio (SDNR), Signal Difference (SD), and the Signal to Noise Ratio (SDR): Evaluating the Suitability of the SD and SDNR as MRI Quality Control Parameters. 22nd Annual EMBS International Conference; 2000; Chicago: Proceedings of 22nd Annual EMBS International Conference.

Lee CI, Haims AH, Monico EP, Brink JA, Forman HP. Diagnostic CT scans: assessment of patient, physician, and radiologist awareness of radiation dose and possible risks. *Radiology*. 2004 May;231(2):393-8.

Netto AR. Tuberculose: a Calamidade Negligenciada. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2002;35(1):51-8.

Nogueira PA, Abrahão RMCM, Malucelli MIC. Baciloscopia de escarro em pacientes internados nos hospitais de tuberculose do Estado de São Paulo. *Rev Bras Epidemiol*. 2004;7(1):54-65.

Oliveira M. Quantificação de Fibrose e Enfisema em Pacientes com Paracoccidioidomicose (PCM) Pulmonar, através de Imagens de Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR) [Dissertação]. Botucatu: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" 2012.

Oliveira M, Pina DR, Alvarez M, Alves AFF, Miranda JRA. Desenvolvimento de algoritmos computacionais para quantificação de estruturas pulmonares. *Revista Brasileira de Física Médica*. 2012a;6(3):183-6.

Oliveira M, Pina DR, Alvarez M, Velo A, Cavalcante R, Mendes R, et al., editors. Use of Algorithms for Semi-Automatic Quantification of Pulmonary Fibrosis and Emphysema. . World Congress on medical Physics and Biomedical Engineering; 2012b; Beijing, China: IFMBE Proceedings.

Pina DR. Metodologia para Otimização de Imagens Radiográficas [Dissertação]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2002.

Pina DR, Duarte SB, Ghilardi Netto T, Morceli J. Phantom development for radiographic image optimization of chest, skull and pelvis examination for nonstandard patient. *Appl Radiat Isot*. 2009 Jan;67(1):61-9.

Pina DR, Duarte SB, Ghilardi Netto T, Trad CS, Brochi MA, de Oliveira SC. Optimization of standard patient radiographic images for chest, skull and pelvis exams in conventional x-ray equipment. *Phys Med Biol*. 2004 Jul 21;49(14):N215-26.

Prionas ND, Ray S, Boone JM. Volume assessment accuracy in computed tomography: a phantom study. *J Appl Clin Med Phys*. 2010;11(2):3037.

Ribeiro ABN. Segmentação dos Vasos Sanguíneos Pulmonares em Imagens de Tomografia Computadorizada do Tórax [Dissertação]. Fortaleza/Ceará: Universidade Federal do Ceará; 2013.

Rosas IO, Yao J, Avila NA, Chow CK, Gahl WA, Gochoico BR. Automated quantification of high-resolution CT scan findings in individuals at risk for pulmonary fibrosis. *Chest*. 2011 Dec;140(6):1590-7.

Saddock ASS, Candeias JP, Oliveira DF, Lopes RT, editors. Estudo da Otimização da Radiografia Digital da Razão Sinal-Ruído Diferencial (SdNR). IV Conferencia Panamericana de END; 2007; Buenos Aires: Anais da IV Conferencia Panamericana de END.

Sarkar V, Shi C, Rassiah-Szegedi P, Diaz A, Eng T, Papanikolaou N. The effect of a limited number of projections and reconstruction algorithms on the image quality of megavoltage digital tomosynthesis. *J Appl Clin Med Phys*. 2009;10(3):2970.

Shen R, Cheng I, Basu A. A hybrid knowledge-guided detection technique for screening of infectious pulmonary tuberculosis from chest radiographs. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2010 Nov;57(11).

Sluimer I, Prokop M, Ginneken Bv. Toward Automated Segmentation of the Pathological Lung in CT. *Ieee T Med Imaging*. 2005;24(8).

Sprawls PJ. *Physical Principles of Medical Imaging*. 2 ed: Aspen Publishers; 1993.

Tan JH, Acharya UR, Tan C, Abraham KT, Lim CM. Computer-assisted diagnosis of tuberculosis: a first order statistical approach to chest radiograph. *J Med Syst*. 2012 Oct;36(5):2751-9.

van Ginneken B, Katsuragawa S, ter Haar Romeny BM, Doi K, Viergever MA. Automatic detection of abnormalities in chest radiographs using local texture analysis. *IEEE Trans Med Imaging*. 2002 Feb;21(2):139-49.

van Ginneken B, ter Haar Romeny BM. Automatic segmentation of lung fields in chest radiographs. *Med Phys*. 2000 Oct;27(10):2445-55.

Vidal C, Hewitt J, Davis S, Younes L, Jain S, Jedynek B, editors. *Template Registration with Missing Parts: Application to the Segmentation of M. Tuberculosis Infected Lungs*. International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, IEEE 2009; Boston/USA: Proceedings of International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro.

Wall BF, Hart D. Revised radiation doses for typical X-ray examinations. Report on a recent review of doses to patients from medical X-ray examinations in the UK by NRPB. National Radiological Protection Board. *Br J Radiol*. 1997 May;70(833):437-9.

WHO. The World Health Organization monitors the global tuberculosis epidemic in support of national TB control programmes: World Health Organization 2013.

Wolff SD, Balaban RS. Assessing contrast on MR images. *Radiology*. 1997 Jan;202(1):25-9.

Xu Z, Bagci U, Kubler A, Luna B, Jain S, Bishai WR, et al. Computer-aided detection and quantification of cavitary tuberculosis from CT scans. *Med Phys*. 2013 Nov;40(11):113701.