

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 17/04/2019.

Quantificação Objetiva de Fibrose/Processo Inflamatório em Pacientes com Tuberculose Pulmonar Utilizando Exames de Raios X de Tórax

MARCELA DE OLIVEIRA

Tese apresentada ao Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu para obtenção do título de Doutor em Farmacologia e Biotecnologia.

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

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Câmara Marques Pereira

BOTUCATU - SP

2017

**Quantificação Objetiva de Fibrose/Processo Inflamatório em Pacientes com
Tuberculose Pulmonar Utilizando Exames de Raios X de Tórax**

MARCELA DE OLIVEIRA

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

Coorientador: Prof. Dr. Paulo Câmara Marques Pereira

Tese apresentada ao Instituto de Biociências,
Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Campus de Botucatu para
obtenção do título de Doutor em
Farmacologia e Biotecnologia.

BOTUCATU - SP

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Oliveira, Marcela de.

Quantificação objetiva de fibrose/processo inflamatório em pacientes com tuberculose pulmonar utilizando exames de raios X de tórax / Marcela de Oliveira. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Diana Rodrigues de Pina

Coorientador: Paulo Câmara Marques Pereira

Capes: 20904002

1. Tuberculose. 2. Fibrose pulmonar. 3. Mycobacterium tuberculosis. 4. Tórax - Radiografia. 5. Raios X.

Palavras-chave: Comprometimento pulmonar; Esforço pulmonar; Exames séricos; Quantificação objetiva; Tuberculose.

*“Nunca deixe que lhe digam que não vale a pena acreditar no sonho que se tem,
Ou que seus planos nunca vão dar certo, Ou que você nunca vai ser alguém.
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 orientação e apoio no amadurecimento dos meus conhecimentos e conceitos, que contribuíram no desenvolvimento e conclusão desta tese de doutorado.

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.

À Prof^{ra}. Dr^a. Diana Rodrigues de Pina pela orientação, confiança e, acima de tudo, exigência. Gostaria de agradecer a sua competência, a qual foi fundamental para o desenvolvimento desta tese de doutorado.

Ao Prof. Dr. José Ricardo de Arruda Miranda pelas discussões envolvidas neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo Câmara Marques Pereira pela coorientação e disponibilidade para discussões clínicas sobre tuberculose e seus pacientes, fundamentais para o desenvolvimento desta tese.

Aos meus amigos dos Laboratório de Física Aplicada ao Radiodiagnóstico e Laboratório de Biomagnetismo pela constante convivência e troca de conhecimentos.

Ao meu melhor amigo e parceiro Allan Felipe Fattori Alves que nos últimos anos tornou os meus dias mais leves e belos.

A todas as minhas amigas de Catanduva: Ana Elisa, Fabiola, Fernanda Brussi, Fernanda Trindade, Isis, 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.

Ao apoio financeiro sob processo nº 2015/01948-3, da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

A tuberculose (TB) é uma das doenças infecciosas de grande preocupação mundial. Seu agente etiológico, a *Mycobacterium tuberculosis*, é a espécie de micobactéria mais importante do ponto de vista da saúde pública. Seu agente etiológico, tem aumentado sua resistência frente as drogas de tratamento, ocasionando mudança nos esquemas terapêuticos. Desde 2009, a TB passou a ser tratada com quatro drogas em um único comprimido com dose combinada de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol (esquema II). Antes desse período, o tratamento era realizado através da combinação de três drogas: rifampicina, isoniazida e pirazinamida (esquema I). O exame de raios X é o método de diagnóstico por imagem mais realizado no acompanhamento de pacientes diagnosticados com TB.

Esta pesquisa teve como objetivo a quantificação objetiva das áreas pulmonares acometidas pela tuberculose utilizando exames de raios X e associá-la aos exames séricos (índices de proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação e albumina) e esforço pulmonar, em estágios de pré e pós-tratamento de tuberculose. Este procedimento de associação entre os exames abordados foi realizado com dois esquemas anti-tuberculose (esquemas I e II).

A quantificação objetiva do comprometimento pulmonar foi realizada utilizando um algoritmo computacional previamente desenvolvido. A correlação entre a quantificação objetiva do comprometimento pulmonar e os exames séricos comprovou que durante o processo inflamatório da doença a região pulmonar acometida era de maior extensão e tiveram uma redução do comprometimento pulmonar de $73,23 \pm 11,57\%$ e $69,52 \pm 17,06\%$ para os esquema I e II, respectivamente. Os dois esquemas de medicação utilizados no tratamento dos pacientes com tuberculose apresentaram a mesma eficácia, não mostrando

diferença estatística significativa para a redução do comprometimento pulmonar entre ambos ($p>0,05$). O grau de lesão pulmonar funcional (esforço pulmonar) mostrou-se diretamente proporcional a quantificação objetiva do comprometimento pulmonar.

Esta pesquisa apresentou inovação científica em aplicar um algoritmo computacional de modo a quantificar objetivamente o comprometimento pulmonar dos pacientes com tuberculose com esquemas de tratamento distintos, e a correlação destes resultados com exames séricos e esforço pulmonar.

Palavras-Chave: Comprometimento pulmonar, esforço pulmonar, exames séricos, quantificação objetiva e tuberculose.

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is an infectious disease of great concern worldwide. Its etiological agent, *Mycobacterium tuberculosis*, is the most important mycobacteria species concerning public health. Its etiological agent has increased its resistant to drug treatments, leading to a change in the therapeutic regimens. Since 2009, TB has been treated with four drugs: rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol (scheme II). Prior to this time, treatment was performed through combination of three drugs: rifampicin, isoniazid, and pyrazinamide (scheme I). X ray exam is the most used diagnostic imaging method to follow-up patients with TB.

The objective of this research was the objective quantification of the pulmonary areas affected by tuberculosis using X ray exams and to associate it with serum exams (albumin, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein) and pulmonary effort in the pre and post-treatment stages of tuberculosis. This procedure of association between the examinations was performed with two anti-tuberculosis regimens (scheme I and II).

The objective quantification of pulmonary involvement was performed using a computational algorithm previously developed. The correlation between the objective quantification of pulmonary involvement and serum exams has shown that during the inflammatory process of the disease there is an increase in the pulmonary region affected and had a reduction in lung impairment of $73.23 \pm 11.57\%$ and $69.52 \pm 17.06\%$ for schemes I and II, respectively. The two medication regimens used in the treatment have the same efficacy, showing no statistically significant difference for the reduction of pulmonary compromise ($p > 0.05$). The degree of functional lung damage (pulmonary effort) was directly proportional to the objective quantification of pulmonary involvement. This research presented a scientific innovation in applying a computational algorithm to

objectively quantify the pulmonary involvement of patients with tuberculosis in different treatment regimens and to correlate these results with serum exams and pulmonary effort.

Key words: Pulmonary impairment, pulmonary effort, serum exams, objective quantification and tuberculosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática do objetivo do trabalho.	27
Figura 2. Representação do processo de transmissão da tuberculose. Um indivíduo saudável (comunicante) é exposto a inalação de bactérias presentes na atmosfera que foram advindas do doente.....	29
Figura 3. Processo de infecção e disseminação da tuberculose [40].	30
Figura 4. Esquema de formação da imagem digital [48].....	34
Figura 5. Modelo do sistema de formação e restauração de imagens [48].....	35
Figura 6. a) Imagem original. b) Exemplo das operações de abertura (erosão seguida por uma dilatação). c) Exemplo de fechamento (dilatação seguida de erosão). É importante notar que enquanto a abertura possui a habilidade de retirar pequenos objetos da imagem segmentada, o fechamento da imagem possui a habilidade de conectar pequenos objetos na imagem segmentada [48].	36
Figura 7. A) Determinação das regiões de detalhe. B) Determinação das regiões de fundo. Usadas para cálculo da Relação Sinal Ruído Diferencial (SDNR) média.	37
Figura 8. Fluxograma do algoritmo utilizado para a quantificação objetiva do comprometimento pulmonar através dos exames de raios X de tórax.	43
Figura 9. Imagem original na projeção pósterio-anterior de um exame de raios X de tórax de um paciente com tuberculose pulmonar.	44

Figura 10. Segmentação da área pulmonar de interesse representada pelos pontilhados em azuis.....	44
Figura 11. A) Imagem original de raios X de tórax na visão perfil. B) Segmentação manual da região pulmonar de interesse.....	45
Figura 12. A) Binarização das áreas pulmonares de interesse na projeção pósterio-anterior. B) Expansão das áreas pulmonares de interesse da projeção pósterio-anterior. C) Binarização da área pulmonar de interesse na projeção perfil. D) Expansão da área pulmonar de interesse da projeção perfil.....	45
Figura 13. Representação do pulmão tridimensional após realização da multiplicação das máscaras expandidas das projeções pósterio-anterior e perfil.....	46
Figura 14. Segmentação manual da área comprometida na projeção pósterio-anterior. .	46
Figura 15. Representação do volume pulmonar comprometido na visão tridimensional.	47
Figura 16. Comparação entre o comprometimento pulmonar dos pacientes pré e pós-tratamento para os dois esquemas de medicação I e II (PRÉ I, PÓS I, PRÉ II e PÓS II, respectivamente). Os índices “a” e “b” indicam grupos diferentes estatisticamente. Cada gráfico de caixa é formado pelo primeiro e terceiro quartil e pela mediana. A linha horizontal sólida marca a mediana, o quadrado central representa a média e os traços acima e abaixo dos quartis indicam os desvios-padrão.	52
Figura 17. Comprometimento pulmonar por lobo pulmonar no A) Esquema I e B) Esquema II. Lobo superior esquerdo (SE), lobo inferior esquerdo (IE), lobo superior direito (SD), lobo médio direito (MD) e lobo inferior direito (ID).	54

Figura 18. Comparação entre os valores de proteína C-reativa em mg/dL em pacientes pré-tratamento (PRÉ) e pós-tratamento (PÓS) com os esquemas I e II (PÓS I e PÓS II, respectivamente). Os índices “a” e “b” indicam grupos diferentes estatisticamente. Cada gráfico de caixa é formado pelo primeiro e terceiro quartil e pela mediana. A linha horizontal sólida marca a mediana, o quadrado central representa a média e os traços acima e abaixo dos quartis indicam os desvios-padrão. 56

Figura 19. Comparação entre os valores de velocidade de hemossedimentação em mm/h em pacientes pré-tratamento (PRÉ) e pós-tratamento com os esquemas de tratamento I e II (PÓS I e PÓS II, respectivamente). Os índices “a” e “b” indicam grupos diferentes estatisticamente. Cada gráfico de caixa é formado pelo primeiro e terceiro quartil e pela mediana. A linha horizontal sólida marca a mediana, o quadrado central representa a média e os traços acima e abaixo dos quartis indicam os desvios-padrão. 57

Figura 20. Comparação entre os níveis de albumina em mg/dL em pacientes pré-tratamento (PRÉ) e pós-tratamento com os esquemas de tratamento I e II (PÓS I e PÓS II, respectivamente). Os índices “a” e “b” indicam grupos diferentes estatisticamente. Cada gráfico de caixa é formado pelo primeiro e terceiro quartil e pela mediana. A linha horizontal sólida marca a mediana, o quadrado central representa a média e os traços acima e abaixo dos quartis indicam os desvios-padrão. 59

Figura 21. Correlação entre o comprometimento pulmonar e os exames séricos para os pacientes pré-tratamento. 60

Figura 22. Correlação entre o comprometimento pulmonar e os exames séricos para os pacientes pós-tratamento com A) esquema I e B) esquema II. 61

Figura 23. Gráficos na visão A) tridimensional, B) perfil e C) superior do espalhamento dos <i>scores</i> das 3 componentes principais (PC1, PC2 e PC3) das variáveis pré-tratamento (esferas verdes) e pós-tratamento com os esquemas I e II (esferas vermelhas e pretas, respectivamente).....	63
Figura 24. Gráficos na visão A) tridimensional, B) perfil e C) superior do espalhamento dos <i>scores</i> das 3 componentes principais (PC1, PC2 e PC3) das variáveis pós-tratamento com os esquemas I e II (esferas vermelhas e pretas, respectivamente).	65
Figura 25. Correlação entre a quantificação objetiva do comprometimento pulmonar e o grau de comprometimento pulmonar funcional após o tratamento da tuberculose para os dois esquemas de medicação distintos.	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Níveis de referência de normalidade para os exames séricos [39].	42
Tabela 2. Classificação dos exames de esforço pulmonar. CVF: Capacidade Vital Forçada e VEF ₁ : Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo [57-59].	42
Tabela 3. Comparação dos dados clínicos dos pacientes para os dois esquemas de tratamento. Os dados são expressos em média±desvio padrão. <i>P value</i> <0,05 apresenta diferença estatística entre os grupos (Mann-Whitney). Todos os pacientes envolvidos nesta pesquisa eram etilistas.	49
Tabela 4. Quantificação objetiva do comprometimento pulmonar percentual pré (PRÉ) e pós-tratamento (PÓS) dos 25 pacientes tratados com o esquema I. Valores dos exames séricos de proteína C-reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e albumina (ALB). As siglas A e D são referentes aos valores pré e pós-tratamento, respectivamente.	50
Tabela 5. Quantificação objetiva do comprometimento pulmonar percentual pré (PRÉ) e pós (PÓS) tratamento dos 25 pacientes tratados com o esquema II. Valores dos exames séricos de proteína C-reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS) e albumina (ALB). As siglas A e D são referentes aos valores pré e pós-tratamento, respectivamente.	51
Tabela 6. Quantificação da redução do comprometimento pulmonar em porcentagem para os dois esquemas de medicação.	53
Tabela 7. Exames de esforço pulmonar de pacientes tratados com dois esquemas de medicação. DO: distúrbio obstrutivo; DR: distúrbio restritivo e DM: distúrbio misto.	66

LISTA DE ABREVIATURAS

ALB: Albumina

CEP: Comitê de Ética e Pesquisa

CVE: Centro de Vigilância Epidemiológica

CVF: Capacidade Vital Forçada

DM: Distúrbio Misto

DO: Distúrbio Obstrutivo

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DR: Distúrbio Restritivo

ERC: Espessura Relativa de Comprometimento

FMB: Faculdade de Medicina de Botucatu

HCB: Hospital das Clínicas de Botucatu

ID: Inferior Direito

IE: Inferior Esquerdo

MD: Médio Direito

M. tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis

OMS: Organização Mundial da Saúde

P: Perfil

PA: Pósterio-Anterior

PCR: Proteína C-Reativa

PC1: Principal Componente 1

PC2: Principal Componente 2

PC3: Principal Componente 3

PID: Processamento de Imagem Digital

RCP: Redução do Comprometimento Pulmonar

RFA: Resposta de Fase Aguda

RI: Resposta do Impulso

RIP: Rafamicina, Isoniazida e Pirazinamida

ROI: Região de Interesse

SDNR: *Signal Difference to Noise Ratio*

SDNR_m: *Signal Difference to Noise Ratio Média*

SD: Superior Direito

SE: Superior Esquerdo

SES-SP: Secretaria do Estado da Saúde de São Paulo

TB: Tuberculose

VEF₁: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

V_f: Quantificação Objetiva para o Comprometimento Pós-tratamento

VHS: Velocidade de Hemossedimentação

V_i: Quantificação Objetiva para o Comprometimento Pré-tratamento

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	21
1. INTRODUÇÃO, JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TEMA	21
<i>1.1. Introdução</i>	21
<i>1.2. Objetivo</i>	27
CAPÍTULO II	29
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS	29
<i>2.1. Tuberculose</i>	29
<i>2.2. Exames Séricos</i>	31
<i>2.3. Esforço Pulmonar</i>	32
<i>2.4. Etambutol</i>	32
<i>2.5. Imagem Digital</i>	33
<i>2.5.1. Operadores Morfológicos</i>	36
<i>2.5.2. Relação Sinal Ruído Diferencial</i>	36
CAPÍTULO III	40
3. MATERIAIS E MÉTODOS	40
<i>3.1. Protocolos Utilizados</i>	40
<i>3.2. Fatores de Inclusão e Exclusão</i>	41
<i>3.3. Construção do Banco de Dados e Análise dos Exames Séricos e Esforço Pulmonar:</i> ..	42
<i>3.4. Construção do Banco de Dados dos Exames de Raios X Pré e Pós-Tratamento:</i>	43
<i>3.5. Aplicação do Algoritmo para Quantificação Objetiva do Comprometimento Pulmonar nos Exames de Raios X:</i>	43
CAPÍTULO IV	49
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
CAPÍTULO V	70
5. CONCLUSÕES	70
CAPÍTULO VII	72
6. REFERÊNCIAS	72

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO, JUSTIFICATIVA *E RELEVÂNCIA DO TEMA*

CAPÍTULO I

1. INTRODUÇÃO, JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TEMA

1.1. Introdução

A Tuberculose (TB), conhecida também como tísica pulmonar [1] ou “doença do peito”, é uma das doenças infecciosas mais antigas e que continua atingindo a humanidade nos dias atuais, sendo responsável pelos maiores índices de morbidade e mortalidade [2]. A TB é causada pela *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecida como *bacilo-de-koch* [3].

A tuberculose é uma doença mundial que sempre preocupou as autoridades da área da saúde. Desde 1993, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a situação da tuberculose como estado de emergência [4]. Segundo dados de 2010 do Ministério da Saúde, o Brasil foi o 19º país com maior número de casos da doença. No ano de 2012 o Brasil teve 92 mil novos casos, dos quais 4,9 mil terminaram em óbito [5]. Cerca de 73% dos novos casos são curados, 12% a menos do preconizado pela OMS. Apesar da existência de recursos terapêuticos, as últimas estimativas mostraram que aproximadamente 1,5 milhões de pessoas foram a óbito decorrentes da tuberculose e que 10 milhões de novos casos foram constatados no ano de 2015 [6].

Desde 1979 o Ministério da Saúde padronizou os esquemas terapêuticos no Brasil [7]. Na norma técnica publicada em Outubro de 2009, foi adotada a utilização de quatro drogas em um único comprimido com dose combinada de rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol por dois meses (esquema II). Na segunda fase são utilizadas rifampicina e isoniazida por mais quatro meses no tratamento para todos os casos novos de tuberculose pulmonar e extrapulmonar, assim como para todos os casos de recidiva e de retorno após abandono [8]. Antes desta publicação de 2009, o esquema I de tratamento

consistia na combinação de três drogas: rifampicina, isoniazida e pirazinamida por dois meses, seguido de rifampicina e isoniazida por mais quatro meses. Esta mudança no esquema terapêutico foi resultado de estudos preliminares realizados no *II National Survey of Resistance antiTB drugs*, os quais mostraram um aumento na resistência de isoniazida de 4,4 para 6,0%, o que acarretou na inserção de outra droga para garantir a eficácia no tratamento [9].

A resistência aos fármacos utilizados para o tratamento da tuberculose acontece naturalmente decorrente de mutações genéticas espontâneas no cromossomo da micobactéria *M. tuberculosis*. Além destas mutações, o uso inadequado das drogas para o tratamento tem conduzido o aumento das micobactérias resistentes [10]. A utilização do etambutol na primeira linha de tratamento dos pacientes com tuberculose se deve ao fato desta droga ser o componente protetor da resistência advinda das demais drogas [11]. Alguns fármacos, mesmo com grande eficácia nos esquemas terapêuticos, podem induzir interações medicamentosas indesejáveis entre si ou com outros medicamentos em uso pelo paciente [7]. Isto pode levar o aparecimento de efeitos adversos tais como: efeitos hepatotóxicos, desordens gastrointestinais, reações alérgicas e dores articulares [12].

Saukkonen *et al.* [13] em estudos retrospectivos estimaram que de 3 a 13% dos pacientes com tuberculose tiveram efeitos hepatotóxicos. De acordo com Arbex *et al.* [7], a incidência de reações adversas leves foi de 5 a 20% em pacientes tratados com o esquema I. Steele *et al.* [14] confirmaram o aumento de transaminases hepáticas em 20% dos pacientes tratados com o esquema II. Os efeitos adversos foram observados com maior frequência durante o segundo mês de tratamento no estudo realizado por Breen *et al.* [15] e durante a fase inicial de tratamento segundo Marra *et al.* [16].

Uma avaliação médica completa para tuberculose ativa inclui o histórico médico, a baciloscopia de escarro, o exame por imagem do tórax (raios X) e culturas

microbiológicas. Enquanto novos tratamentos para a TB estão sendo desenvolvidos, as ferramentas necessárias para monitorar pacientes em tratamento e quantificar o comprometimento pulmonar causado pela doença permanecem limitadas [17]. Apesar da cura microbiológica ser observada na maioria dos pacientes com tuberculose pulmonar, alguns deles apresentam comprometimento pulmonar e sequelas pulmonares funcionais mesmo após o tratamento completo da doença [18]. Desde o início até o final do tratamento, os indivíduos com tuberculose são submetidos à exames séricos para monitoramento dos seus índices sanguíneos [8, 12, 19]. Devido ao processo de inflamação ocasionado pela doença, estes níveis séricos encontram-se alterados. Desta forma a correlação entre as alterações séricas, o comprometimento pulmonar e o comprometimento funcional pulmonar deve ser minuciosamente avaliada.

Desde 1927, Davies *et al.* perceberam que a radiologia era de suma importância para o diagnóstico da tuberculose pulmonar [20]. Os casos desta doença apresentam diferentes graus de atividade e mudanças anatômicas das áreas pulmonares envolvidas, as quais podem ser visíveis em imagens radiográficas [20]. Os autores observaram que a utilização dos exames radiológicos mostraram que a doença possuía uma maior extensão do que os achados clínicos, sendo essencial a correlação clínica e radiológica dos pacientes com tuberculose pulmonar. Alguns anos depois, em 1941, o trabalho publicado por Ellman mostrou que durante a Primeira Guerra Mundial houve a necessidade da utilização de mini-radiografias para detecção prévia de indivíduos com doenças pulmonares, dentre elas a tuberculose [21].

O grande aumento da incidência dos casos de tuberculose durante os anos 70, acarretou na necessidade de um grupo de profissionais com maior experiência nesta doença. A equipe médica se assegura de exames séricos, funcionais e radiológicos para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes, interligando múltiplas especialidades

como moléstias infecciosas e radiologia. Como forma de auxiliar estes profissionais, Miller e MacGregor, no ano de 1978, descreveram subjetivamente os principais achados radiológicos decorrentes da tuberculose [22], e ainda comprovaram a existência de achados incomuns em 25% dos casos analisados (tais como: cavitações, tuberculose endobrônquica e infiltrados). Nesta mesma linha de pesquisa, Hadlock *et al.* em 1980, evidenciaram a importância da utilização da radiografia simples de tórax para classificar as manifestações radiológicas em pacientes adultos com tuberculose pulmonar [23].

A avaliação visual das manifestações radiológicas encontradas em pacientes com tuberculose pulmonar também foi relatada em 1993 por Lee e colaboradores [24]. Neste estudo eles descreveram subjetivamente os achados radiológicos e as áreas acometidas pela doença, comparando a eficiência entre a utilização das imagens de radiografias simples e tomografia computadorizada. Esta última sendo mais precisa na determinação dos detalhes referente aos acometimentos pulmonares causados pela tuberculose.

No ano de 2000, van Ginneken e Haar Romeney [25] também mostraram em seus estudos que a radiografia de tórax é essencial para a identificação de pacientes com condições pulmonares anormais. Entretanto, a eficácia na avaliação em massa dos exames radiológicos de tórax está diretamente relacionada à experiência do radiologista em avaliar um elevado número de imagens, as quais são decorrentes da grande incidência dos casos de tuberculose. Os autores também utilizaram programas computacionais para aumentar a eficiência na avaliação radiográfica, auxiliando os profissionais da área de saúde [25]. Porém, este trabalho apresentou apenas ferramentas computacionais para a identificação da área pulmonar como um todo, sem avaliar especificamente o comprometimento pulmonar causado pela tuberculose.

No ano seguinte, Bombarda *et al.* [26] publicaram sobre achados radiológicos em exames de raios X de tórax, tomografia computadorizada e cintilografia para avaliação

dos pacientes com tuberculose pulmonar. No entanto, esta avaliação foi realizada de forma descritiva visual, não abordando a quantificação de cada achado radiológico.

A baciloscopia e a cultura são as principais ferramentas para o diagnóstico e acompanhamento da tuberculose pulmonar, entretanto, a radiografia de tórax é utilizada no diagnóstico diferencial e na avaliação da resposta ao tratamento escolhido [27]. A interpretação dos exames de raios X de tórax dos pacientes com tuberculose pulmonar está sujeita a erros de interpretação e depende da experiência do observador [28]. Este fato desperta o interesse no desenvolvimento e aplicações de sistemas computacionais para auxílio na detecção e quantificação do comprometimento pulmonar em imagens de raios X.

Em 2013 Jaeger *et al.* [28] mostraram que estes sistemas têm o potencial de reduzir erros na detecção e aumentam a eficiência na avaliação de exames radiológicos em grande escala, reduzindo a variabilidade intra e inter-observadores. Trabalhos anteriores também mostraram o uso de sistemas computacionais para auxiliar na avaliação de imagens radiográficas de pacientes com tuberculose [29, 30]. Em 2009, Arzhaeva *et al.* [31] basearam-se na distribuição de texturas e no histograma para diferenciar as imagens de raios X com diagnóstico de tuberculose ou de pacientes saudáveis. No ano de 2012, Tan *et al.* [32] aplicaram uma ferramenta de crescimento de região para identificar os segmentos pulmonares e posteriormente o suporte *vector machine* para classificação de texturas, e assim também identificar imagens radiológicas de pacientes doentes e saudáveis.

Dadas as dificuldades na visualização de estruturas comprometidas por TB, a detecção e quantificação auxiliada por sistemas computacionais são de grande importância para a avaliação confiável e precisa do comprometimento pulmonar. Estes sistemas podem auxiliar os radiologistas no processo de diagnóstico [17] e os médicos no acompanhamento do tratamento e das sequelas pós-tratamento.

Há um leque de estudos com relação à detecção e segmentação do acometimento pulmonar causado pela TB utilizando imagens de raios X [25, 28, 29], entretanto poucos se referem às quantificações do comprometimento pulmonar utilizando imagens radiológicas. Sistemas computacionais de auxílio ao diagnóstico podem fornecer uma avaliação computacional complementar, trazendo maior acurácia a interpretação final das imagens [33]. Dessa maneira, para criar um sistema computacional de auxílio ao diagnóstico, algoritmos computacionais devem ser desenvolvidos e adaptados para sua melhor inclusão na rotina clínica.

Preocupados com a qualidade de vida dos pacientes após o tratamento, Lee e Chang em 2003, mostraram a importância da avaliação do comprometimento funcional dos pacientes após o tratamento da tuberculose [34]. Os autores observaram que os pacientes perderam volume pulmonar devido à destruição do parênquima e ao processo de fibrose. E concluíram que novos estudos deveriam ser realizados para correlação entre o comprometimento pulmonar causado pela tuberculose e a avaliação pulmonar funcional.

Ramos *et. al* [35] em 2006 estudaram os perfis funcionais de pacientes portadores de sequelas de tuberculose e encontraram o distúrbio ventilatório do tipo misto como o mais prevalente. Mas apresentaram ainda a existência de divergências quanto aos distúrbios mais encontrados na sequela de TB pulmonar, observando também a presença dos distúrbios restritivos e obstrutivos. Dois anos mais tarde, Cruz *et al.* [36] analisaram a associação entre a extensão da lesão pulmonar residual após o tratamento da tuberculose e a alteração da função pulmonar aferida pela espirometria. E foi observado que o grau de extensão da lesão pulmonar residual, avaliada de maneira visual, teve associação direta com a presença de disfunções respiratórias, e que o distúrbio mais prevalente em seus pacientes foi o tipo restritivo [36].

É importante ressaltar que os dados da literatura relatam os efeitos adversos relacionados aos esquemas de tratamento, porém não mencionam os efeitos que os diferentes fármacos poderiam acarretar no comprometimento pulmonar, nos exames séricos e nos exames funcionais. Desta maneira, é interessante avaliar a correlação entre o comprometimento pulmonar, níveis séricos e estado funcional dos pacientes com tuberculose pulmonar frente a inserção do etambutol no esquema de tratamento.

CAPÍTULO V

CONCLUSÕES

CAPÍTULO V

5. CONCLUSÕES

Neste trabalho foi possível realizar a correlação entre a quantificação objetiva do comprometimento pulmonar, a análise dos exames séricos e os resultados do esforço pulmonar de pacientes com tuberculose, qual mostrou que:

- A quantificação objetiva do comprometimento pulmonar nos pacientes estudados neste trabalho foi diretamente relacionada com os índices séricos, comprovando que durante o processo inflamatório da doença existiu um aumento na área pulmonar acometida e um aumento nos índices de proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação;
- O grau de lesão pulmonar funcional foi diretamente proporcional a quantificação objetiva do comprometimento pulmonar;
- A quantificação objetiva do comprometimento apresentou similaridade na redução do comprometimento pulmonar para os diferentes tratamentos.

CAPÍTULO VII

REFERÊNCIAS

CAPÍTULO VII

6. REFERÊNCIAS

1. Bueno, E. and P. Taitelbaum, *Vendendo saúde : a história da propaganda de medicamentos no Brasil*. 2008, Brasília, Brazil: ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 159 p.
2. Ramos, L.M.M., et al., *Perfil funcional de pacientes portadores de seqüela de tuberculose de um hospital universitário*. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2006. **32**: p. 43-47.
3. Souza, M.V.N.d. and T.R.A. Vasconcelos, *Fármacos no combate à tuberculose: passado, presente e futuro*. *Química Nova*, 2005. **28**: p. 678-682.
4. Organization, W.H., *Global Tuberculosis Control*. WHO Report, 1998: p. 237.
5. WHO, *World Health Organization monitors the global tuberculosis epidemic in support of national TB control programmes*. WHO Report, 2013.
6. WHO, W.H.O., *Global Tuberculosis Report 2016*. 2016. p. 214.
7. Arbex, M.A., et al., *Drogas antituberculose: interações medicamentosas, efeitos adversos e utilização em situações especiais - parte 1: fármacos de primeira linha*. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2010. **36**: p. 626-640.
8. Saúde., M.d.S.S.d.V.e., *Nota técnica sobre as mudanças no tratamento da tuberculose no Brasil para adultos e adolescentes*. . Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. , 2009. **versão 2**.
9. Saúde, M.d.S.-S.d.V.e., *Manual de Recomendação para o Controle da Tuberculose no Brasil*. Programa Nacional de Controle da Tuberculose, 2010.
10. Lemus, D., et al., *Antituberculosis Drug Resistance in Pulmonary Isolates of Mycobacterium tuberculosis, Cuba 2012-2014*. *MEDICC Rev*, 2017. **19**(1): p. 10-15.
11. Hassanzad, M., et al., *Relation between smear positivity and imaging findings in children with pulmonary tuberculosis*. *Int J Mycobacteriol*, 2016. **5 Suppl 1**: p. S163.
12. Horsburgh Jr, C.R., C.E. Barry III, and C. Lange, *Treatment of tuberculosis*. *New England Journal of Medicine*, 2015. **373**(22): p. 2149-2160.
13. Saukkonen, J.J., K. Powell, and J.A. Jereb, *Monitoring for tuberculosis drug hepatotoxicity: moving from opinion to evidence*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. **185**(6): p. 598-9.
14. Steele, M.A., R.F. Burk, and R.M. DesPrez, *Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis*. *Chest*, 1991. **99**(2): p. 465-71.
15. Breen, R.A., et al., *Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection*. *Thorax*, 2006. **61**(9): p. 791-4.
16. Marra, F., et al., *Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007. **11**(8): p. 868-75.
17. Xu, Z., et al., *Computer-aided detection and quantification of cavitory tuberculosis from CT scans*. *Med Phys*, 2013. **40**(11): p. 113701.
18. Pasipanodya, J.G., et al., *Pulmonary impairment after tuberculosis and its contribution to TB burden*. *BMC Public Health*, 2010. **10**(1): p. 1.
19. Maciel, E.L.N., et al., *Efeitos adversos causados pelo novo esquema de tratamento da tuberculose preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil*. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2010. **36**: p. 232-238.
20. Davies, H.M., *Radiology and Diagnosis of Intrathoracic Tuberculosis: The Importance of Radiology in the Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis*. *Br Med J*, 1927. **2**(3477): p. 335-8.

21. Ellman, P., *Mass Radiography in the Early Detection of Intrathoracic Disease (With Special Reference to Pulmonary Tuberculosis in Recruits): (Section of Medicine)*. Proc R Soc Med, 1941. **34**(9): p. 595-602.
22. Miller, W.T. and R.R. MacGregor, *Tuberculosis: frequency of unusual radiographic findings*. AJR Am J Roentgenol, 1978. **130**(5): p. 867-75.
23. Hadlock, F.P., et al., *Unusual radiographic findings in adult pulmonary tuberculosis*. AJR Am J Roentgenol, 1980. **134**(5): p. 1015-8.
24. Lee, K.S., et al., *Adult-onset pulmonary tuberculosis: findings on chest radiographs and CT scans*. AJR Am J Roentgenol, 1993. **160**(4): p. 753-8.
25. van Ginneken, B. and B.M. ter Haar Romeny, *Automatic segmentation of lung fields in chest radiographs*. Med Phys, 2000. **27**(10): p. 2445-55.
26. BOMBARDA, S., et al., *Imagem em tuberculose pulmonar*. Jornal de Pneumologia, 2001. **27**: p. 329-340.
27. Ozsahin, S.L., et al., *Radiografia torácica e bacteriologia na fase inicial de tratamento de 800 pacientes masculinos com tuberculose pulmonar*. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2011. **37**: p. 294-301.
28. Jaeger, S., et al., *Automatic screening for tuberculosis in chest radiographs: a survey*. Quant Imaging Med Surg, 2013. **3**(2): p. 89-99.
29. Noor, N.M., O. Rijal, and C.Y. Fah. *Wavelet as features for Tuberculosis (MTB) using standard x-ray film images*. in *Signal Processing, 2002 6th International Conference on*. 2002. IEEE.
30. Song, Y.L. and Y. Yang. *Localization Algorithm and Implementation for Focal of Pulmonary Tuberculosis Chest Image*. in *2010 International Conference on Machine Vision and Human-machine Interface*. 2010.
31. Arzhaeva, Y., et al., *Global and local multi-valued dissimilarity-based classification: application to computer-aided detection of tuberculosis*. Med Image Comput Comput Assist Interv, 2009. **12**(Pt 2): p. 724-31.
32. Tan, J.H., et al., *Computer-assisted diagnosis of tuberculosis: a first order statistical approach to chest radiograph*. J Med Syst, 2012. **36**(5): p. 2751-9.
33. Li, Q., et al., *Computer-aided diagnosis in thoracic CT*. Semin Ultrasound CT MR, 2005. **26**(5): p. 357-63.
34. Lee, J.H. and J.H. Chang, *Lung function in patients with chronic airflow obstruction due to tuberculous destroyed lung*. Respir Med, 2003. **97**(11): p. 1237-42.
35. Ramos, L.M.M., et al., *Functional profile of patients with tuberculosis sequelae in a university hospital*. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2006. **32**(1): p. 43-47.
36. Cruz, R.d.C.S., et al., *Tuberculose pulmonar: associação entre extensão de lesão pulmonar residual e alteração da função pulmonar*. Revista da Associação Médica Brasileira, 2008. **54**: p. 406-410.
37. Garcia, R.I.D., et al., *Tuberculose e blastomicose laríngeas: relato de três casos e revisão de literatura*. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia, 2004. **70**: p. 255-259.
38. Martins, C., et al., *Markers of acute-phase response in the treatment of pulmonary tuberculosis*. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, 2014. **50**: p. 428-433.
39. Russell, D.G., *Who puts the tubercle in tuberculosis?* Nature Reviews Microbiology, 2007. **5**(1): p. 39-47.
40. North, R.J. and Y.-J. Jung, *Immunity to Tuberculosis*. Annual Review of Immunology, 2004. **22**(1): p. 599-623.
41. Lee, S.W., et al., *The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis*. Journal of Korean medical science, 2006. **21**(6): p. 1028-1032.
42. Peresi, E., et al., *Citocinas e proteínas de fase aguda do soro como marcadores de regressão da resposta inflamatória ao tratamento da tuberculose pulmonar*. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2008. **34**: p. 942-949.

43. Santos, V.M.d., S.F.d.C.d. Cunha, and D.F.d. Cunha, *Velocidade de sedimentação das hemácias: utilidade e limitações*. Revista da Associação Médica Brasileira, 2000. **46**: p. 232-236.
44. (SBPT), S.B.d.P.e.T., *Diretrizes para Testes de Função Pulmonar*. Jornal de Pneumologia, 2002. **28**.
45. Yendapally, R. and R.E. Lee, *Design, synthesis, and evaluation of novel ethambutol analogues*. Bioorg Med Chem Lett, 2008. **18**(5): p. 1607-11.
46. Blumberg, H.M., et al., *American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(4): p. 603-62.
47. Gonzales, R.C.W., R.E., *Digital Images Processing*. Addison-Wesley Longman Publishing, 2001.
48. de Queiroz, J.E.R. and H.M. Gomes, *Introdução ao Processamento Digital de Imagens*.
49. Wolff, S.D. and R.S. Balaban, *Assessing contrast on MR images*. Radiology, 1997. **202**(1): p. 25-9.
50. Kruger, R. *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*. in *22nd Annual EMBS International Conference*. 2000. Chicago: Proceedings of 22nd Annual EMBS International Conference.
51. Bloomquist, A., et al., *IAEA Human Health Series No.17: Quality Assurance Programme for Digital Mammography*. 2011, Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency.
52. Saddock, A.S.S., et al. *Estudo da Otimização da Radiografia Digital da Razão Sinal-Ruído Diferencial (SdNR)*. in *IV Conferencia Panamericana de END*. 2007. Buenos Aires: Anais da IV Conferencia Panamericana de END.
53. Sarkar, V., et al., *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): p. 2970.
54. Giacomini, G., et al., *Quantification of Pulmonary Inflammatory Processes Using Chest Radiography: Tuberculosis as the Motivating Application*. Medicine (Baltimore), 2015. **94**(26): p. e1044.
55. Sprawls, P.J., *Physical Principles of Medical Imaging*. 2 ed. 1993: Aspen Publishers.
56. Mbatchou Ngahane, B.H., et al., *Post-tuberculous lung function impairment in a tuberculosis reference clinic in Cameroon*. Respir Med, 2016. **114**: p. 67-71.
57. Chung, K.P., et al., *Trends and predictors of changes in pulmonary function after treatment for pulmonary tuberculosis*. Clinics (Sao Paulo), 2011. **66**(4): p. 549-56.
58. Willcox, P.A. and A.D. Ferguson, *Chronic obstructive airways disease following treated pulmonary tuberculosis*. Respir Med, 1989. **83**(3): p. 195-8.
59. Amorim, E., R. Saad Junior, and R. Stirbulov, *Avaliação espirométrica de doentes com sequela de tuberculose submetidos à lobectomia*. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, 2013. **40**: p. 117-120.
60. Lin, H.-H., M. Ezzati, and M. Murray, *Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*. PLoS Med, 2007. **4**(1): p. e20.
61. De Beer, F., et al., *Serum amyloid A protein and C-reactive protein levels in pulmonary tuberculosis: relationship to amyloidosis*. Thorax, 1984. **39**(3): p. 196-200.
62. Sahiratmadja, E., et al., *Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment*. Infect Immun, 2007. **75**(2): p. 820-9.
63. Pepys, M.B. and G.M. Hirschfield, *C-reactive protein: a critical update*. The Journal of clinical investigation, 2003. **111**(12): p. 1805-1812.
64. Khan, J., et al., *Classification and diagnostic prediction of cancers using gene expression profiling and artificial neural networks*. Nature medicine, 2001. **7**(6): p. 673-679.

65. Press, S.J. and S. Wilson, *Choosing between Logistic Regression and Discriminant Analysis*. Journal of the American Statistical Association, 1978. **73**(364): p. 699-705.
66. Long, R., et al., *Pulmonary tuberculosis treated with directly observed therapy: serial changes in lung structure and function*. Chest, 1998. **113**(4): p. 933-43.
67. Candela, A., et al., *Functional sequelae of tuberculous pleurisy in patients correctly treated*. Chest, 2003. **123**(6): p. 1996-2000.
68. Baez-Saldana, R., et al., *A novel scoring system to measure radiographic abnormalities and related spirometric values in cured pulmonary tuberculosis*. PLoS One, 2013. **8**(11): p. e78926.
69. Plit, M.L., et al., *Influence of antimicrobial chemotherapy on spirometric parameters and pro-inflammatory indices in severe pulmonary tuberculosis*. Eur Respir J, 1998. **12**(2): p. 351-6.