

## 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.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> 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.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> 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<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. 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<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. 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.

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 <sub>1</sub> : 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: Rafampicina, Isoniazida e Pirazinamida

ROI: Região de Interesse

SDNR: *Signal Difference to Noise Ratio*

SDNR<sub>m</sub>: *Signal Difference to Noise Ratio Média*

SD: Superior Direito

SE: Superior Esquerdo

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

TB: Tuberculose

VEF<sub>1</sub>: Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

V<sub>f</sub>: Quantificação Objetiva para o Comprometimento Pós-tratamento

VHS: Velocidade de Hemossedimentação

V<sub>i</sub>: Quantificação Objetiva para o Comprometimento Pré-tratamento

# SUMÁRIO

---

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

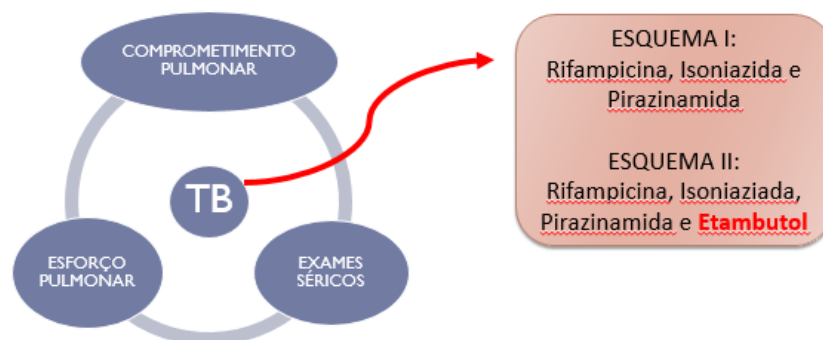
Preocupados com a qualidade de vida dos pacientes após o tratamento, Lee e Chang em 2003, mostraram a importância da avaliação do comprometimento funcional dos pacientes após o tratamento da tuberculose [34]. Os autores observaram que os pacientes perderam volume pulmonar devido à destruição do parênquima 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.

### 1.2. Objetivo

O objetivo deste trabalho foi realizar a correlação do comprometimento pulmonar com os exames séricos (índices de proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação e albumina) e esforço pulmonar, nos estágios pré e pós tratamento da tuberculose. Esse procedimento foi realizado com dois esquemas anti-tuberculose (Esquema I: Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida e Esquema II: Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida e Etambutol), afim de avaliar o comprometimento pulmonar residual e o comprometimento pulmonar funcional devido a adição do etambutol no tratamento dos pacientes com tuberculose. A Figura 1 apresenta esquematicamente o objetivo deste trabalho.



**Figura 1.** Representação esquemática do objetivo do trabalho.

## *CAPÍTULO II*

### *FUNDAMENTOS TEÓRICOS*

---

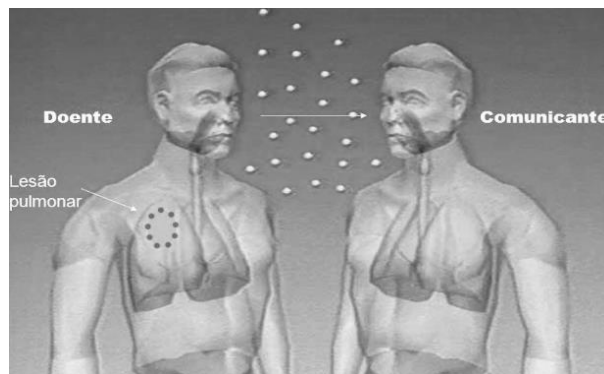
## CAPÍTULO II

### 2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS

#### 2.1. Tuberculose

A tuberculose é causada pela *Mycobacterium tuberculosis*, também conhecida como *bacilo-de-koch* [3]. A infecção pela *M. tuberculosis* se inicia quando o bacilo atinge os alvéolos pulmonares através da via inalatória e pode se espalhar para os nódulos linfáticos e depois, através da corrente sanguínea, progredir para os tecidos mais distantes, acometendo os pulmões, os rins, o cérebro e os ossos [37]. Desta forma, a TB é uma doença infecciosa que afeta principalmente os pulmões, onde as lesões são causadas pela resposta do hospedeiro devido a imunidade protetora e hipersensibilidade patológica [38].

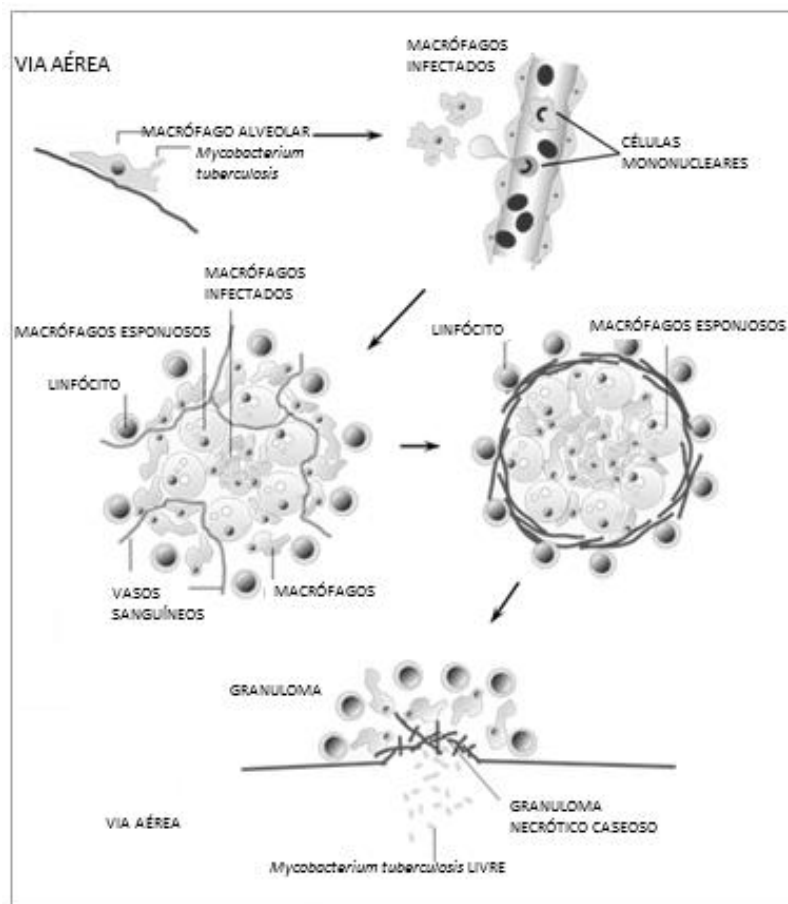
A infecção com a *Mycobacterium tuberculosis* segue uma sequência de eventos bem definida. Os bacilos são inalados por gotas presentes na atmosfera advindas de um indivíduo já contaminado com a doença, conforme ilustrado na Figura 2.



**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.

A progressão da doença é determinada ao nível do próprio sítio de infecção e a resposta imunológica se inicia com a detecção do bacilo causador da doença [38]. Esta detecção é realizada através da primeira linha de defesa do organismo, constituída pelos macrófagos alveolares, os quais são responsáveis pelo processo de fagocitose das

bactérias e formação de um processo inflamatório local, recrutando células mononucleares dos vasos sanguíneos vizinhos. O hospedeiro responde com uma remodelação do local de infecção através da formação de uma massa celular, conhecida como granuloma ou tubérculo, que originou o nome da doença [37, 38]. O granuloma consiste de um núcleo de macrófagos infectados cercados por macrófagos esponjosos e células mononucleares, revestidas por um manto de linfócitos em associação com fibras de colágeno [39]. Na fase de confinamento da infecção, não existem sinais evidentes da doença e o hospedeiro não pode transmitir a infecção para outros indivíduos. Este confinamento é interrompido quando o sistema imune do hospedeiro sofre mudanças, tais como as relativas à idade, mal nutrição ou outros processos inflamatórios. Com isso ocorre a ruptura da parede do granuloma, a liberação dos bacilos infectados nos caminhos aéreos e a disseminação da doença, processos estes ilustrados na Figura 3.



**Figura 3.** Processo de infecção e disseminação da tuberculose [39].

Os macrófagos do tecido resistente do pulmão constituem a primeira linha de defesa contra as micobactérias, e em conjunto com os linfócitos T auxiliares, produzem citocinas [38]. Na resposta imune, as citocinas produzidas participam nos processos regulatórios, bem como em funções efetoras, e estão envolvidas na ativação e proliferação de macrófagos e linfócitos T. Assim, os antígenos específicos das micobactérias interagem com receptores *toll-like* e outros receptores presentes na superfície dos macrófagos e células dendríticas, induzindo assim uma resposta imune celular predominantemente pró-inflamatória [40]. A reação inflamatória é acompanhada por uma resposta sistêmica conhecida como Resposta de Fase Aguda (RFA). Esta resposta é caracterizada por febre, a produção de diferentes tipos de hormônios, leucócitos e síntese de proteínas em série, que é rapidamente regulada, principalmente nos hepatócitos, sob um controle de citocinas provenientes do local da patologia [41].

## **2.2. Exames Séricos**

Entre as proteínas da RFA, a proteína C-reativa (PCR) se destaca, uma vez que o seu nível sérico é aumentado cerca de um milhão de vezes durante a inflamação aguda [38]. Esta proteína liga-se a uma variedade de agentes patogênicos e ativa outras proteínas do sistema, permitindo a fagocitose dos agentes patogênicos [38]. O exame de taxa de sedimentação dos eritrócitos, ou também conhecido como velocidade de hemossedimentação (VHS), mede em milímetros a sedimentação dos eritrócitos em uma coluna depois de um período de 60 minutos. As células vermelhas do sangue são neutralizadas pelas proteínas plasmáticas, seguindo sua agregação em empacotamento, ao invés de individualmente.

Durante a resposta de fase aguda ocorre um aumento dos níveis séricos, devido ao aumento de proteínas C-reativas, promovendo um aumento na VHS [42] e elevando a

proporção da intensidade do comprometimento e destruição do tecido [43]. Desta forma, o monitoramento dos níveis de proteína C-reativa e velocidade de hemossedimentação, são bons indicadores para acompanhamento dos pacientes com tuberculose pulmonar.

### **2.3. Esforço Pulmonar**

O exame de esforço pulmonar, também conhecido como espirometria é um exame clínico capaz de aferir o fluxo de ar e a presença de obstruções nas vias respiratórias ou brônquios, além de avaliar se os volumes dos pulmões estão normais. É um exame indicado tanto para detectar doenças pulmonares, rastreamento de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em tabagistas, anormalidades torácicas, alterações em raios X de tórax e alterações crônicas da troca gasosa, quanto para avaliação dos efeitos de tratamentos. O exame é realizado respirando-se pela boca através de um tubo conectado a um aparelho denominado espirômetro que é capaz de registrar o volume e a velocidade do ar inalado. Portanto avalia a capacidade funcional dos pulmões.

Segundo as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar [44], a espirometria é classificada como normal quando a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo ( $VEF_1$ ) e a razão  $VEF_1/CVF$  são iguais ou superiores a 80% do previsto; restritiva, quando  $VEF_1/CVF \geq 70\%$  e  $CVF < 80\%$ ; obstrutiva, quando o volume expiratório forçado em 1 segundo é menor que 80% e  $VEF_1/CVF < 70\%$  com  $CVF > 80\%$ ; e misto, quando  $CFV < 80\%$  e  $VEF_1/CVF < 70\%$ . A prova de função pulmonar é sempre realizada no final do tratamento.

### **2.4. Etambutol**

O etambutol foi sintetizado em 1961 e é atualmente utilizado no tratamento da tuberculose, sendo a droga diferencial entre os dois esquemas de tratamento. Atua sobre os bacilos intra e extracelulares, normalmente os de multiplicação rápida, e sua ação é



bacteriostática nas doses usuais [7]. O etambutol, em seu mecanismo de ação, interfere na biossíntese de arabinogalactano, principal polissacarídeo da parede celular da *M. tuberculosis* [7, 45]. Atua inibindo a enzima arabinosil tranferase, que é responsável pela polimerização de arabinose para arabinogalactano [45].

A administração do etambutol é realizada via oral, com absorção de 75 a 80%, atingindo seu pico sérico entre 2 e 4 horas. Sua meia vida sérica é de aproximadamente 4 horas, podendo atingir 10 horas em pacientes com insuficiência renal grave [7]. A metabolização ocorre de forma hepática, e o principal mecanismo é a oxidação para um aldeído intermediário, seguido de conversão para ácido dicarboxílico [7]. Cerca de 50 a 80% sofre excreção pela via urinária (a maior parte ainda na forma inalterada e 8-15% como metabólitos) e 20% pelas fezes [46]. O etambutol é uma droga bem tolerada e os efeitos adversos são em geral dose e tempo dependente e são mais comuns em doses acima de 15 mg/kg [7]. As outras três drogas do esquema básico proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil (RIP: rifampicina, isoniazida e pirazinamida) são potencialmente hepatotóxicas, uma vez que estas são metabolizadas pelo fígado. As três drogas podem apresentar interações entre si e com outros medicamentos em uso pelos pacientes, o que eventualmente possibilita o aumento do risco de hepatotoxicidade [12]. Cerca de 5% dos pacientes com tuberculose em uso do esquema RIP apresentam elevações das enzimas hepáticas entre três e cinco vezes, sem que apresentem manifestações clínicas [7].

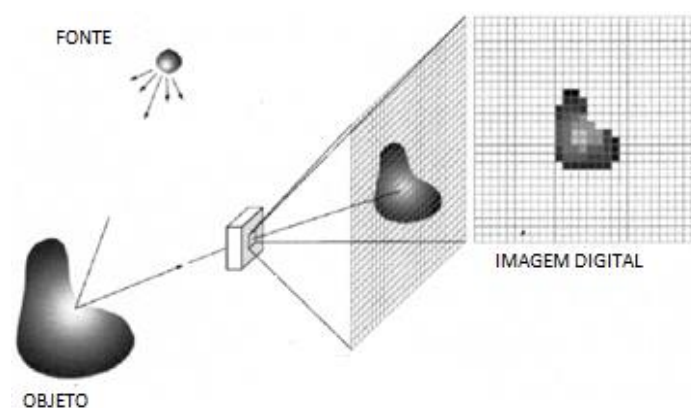
## **2.5. Imagem Digital**

Uma imagem digital consiste na projeção de uma cena em um plano  $(x,y)$ , normalmente representada como uma matriz de valores de brilho. Sua aquisição é realizada a partir de um sensor, que consiste em um dispositivo que recebe um sinal ou estímulo (energia), respondendo geralmente com um sinal elétrico [47]. Em um sistema

ideal, a informação relativa a uma fonte pontual de um objeto deveria ser representada por um único ponto no plano da imagem. No entanto, sistemas reais apresentam respostas não pontuais, resultado em uma degradação da imagem registrada, a qual necessita de processamento para análise e interpretação [47].

Uma imagem é uma função bidimensional contínua  $f(x,y)$ , na qual  $x$  e  $y$  são coordenadas espaciais e o valor de  $f$  em qualquer ponto  $(x,y)$  é proporcional à intensidade luminosa (brilho ou nível de cinza) no ponto considerado. Os computadores não são capazes de processar imagens contínuas, desta maneira é necessário a representação da imagem como arranjos bidimensionais de ponto [48]. Cada ponto nesse arranjo bidimensional é denominado elemento de imagem ou pixel, e seu conjunto forma uma matriz de pixels.

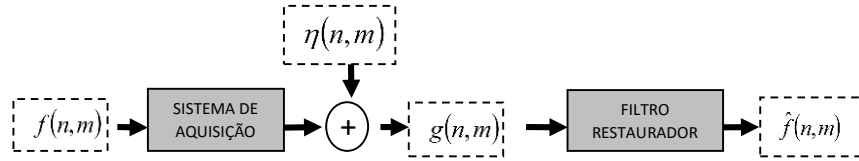
A Figura 4 representa o processo de formação de imagem através de uma fonte de energia que excita o objeto da qual se pretende obter uma imagem. O sinal gerado é processado e gravado no plano na imagem, assim sendo representado na forma de uma imagem digital. Porém esta imagem pode apresentar ruído, deformações, artefatos e borrões, que são característicos de cada sistema.



**Figura 4.** Esquema de formação da imagem digital [47].

Outra maneira de se representar o processo de formação de imagens digitais está esquematizado na Figura 5, onde se considera que um ruído aditivo  $\eta(n,m)$  é acrescentado

à resposta  $g(n,m)$  do sistema, sendo a imagem resultante filtrada para obter uma estimativa da imagem original  $f(n,m)$ :



**Figura 5.** Modelo do sistema de formação e restauração de imagens [47].

Matematicamente, esse processo gera uma imagem degradada do objeto. Este processo de degradação pode ser descrito pela convolução, representada pela equação 1:

$$g(n,m) = h(n,m) * f(n,m) + n(n,m) \quad (1)$$

nas quais  $(n,m)$  são as coordenadas do pixel;  $g(n,m)$  é a imagem final;  $f(n,m)$  é a imagem ideal ou imagem de entrada;  $h(n,m)$  é a resposta a um impulso (RI) do sistema;  $n(n,m)$  é o ruído aditivo do sistema e  $*$  operador de convolução bidimensional.

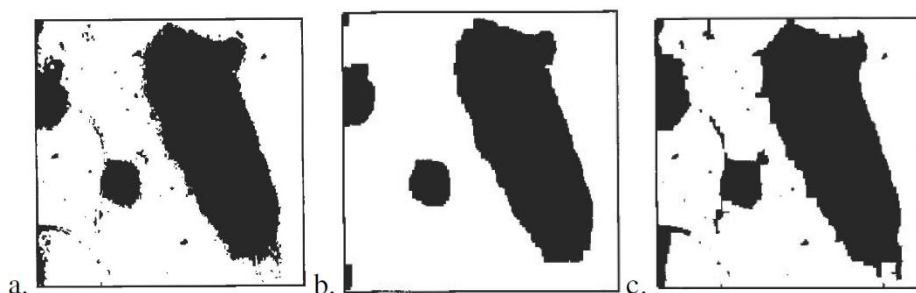
Deste modo, após o registro de uma imagem digital é necessário processá-la a fim de melhorar sua qualidade ou sua facilitar análise e interpretação. Este tratamento requer técnicas de processamento de imagens digitais (PID) como deconvolução, regularização e filtros que possibilitem a solução de problemas clássicos do processamento de imagens como realce, restauração, remoção de ruídos e isolamento de regiões de interesse.

Qualquer processo que provoque uma modificação na imagem é denominado como sendo uma transformação sobre a imagem. A restauração é considerada como um processo que tenta reconstruir ou recuperar uma imagem que foi degradada, empregando-se algum conhecimento *a priori* do fenômeno de degradação. Assim, técnicas de restauração são orientadas para a modelagem de degradação e aplicação do processo inverso no sentido de recuperar a imagem original (fazer uma estimativa de  $f(n,m)$ )

através de  $g(n, m)$ ). Essa abordagem usualmente envolve a formulação de um critério de qualidade que forneça uma estimativa ótima  $\hat{f}(n, m)$  do resultado desejado [47].

### 2.5.1. Operadores Morfológicos

Erosão e dilatação são operações morfológicas elementares do processamento de imagens digitais e formam a base para a construção de transformações mais complexas, sendo ambas as operações realizadas em imagens binárias. Outras transformações são produzidas por eventuais combinações entre estes dois operadores, tais como abertura (erosão seguida por uma dilatação) e fechamento (dilatação seguida de erosão), operações estas exemplificadas na Figura 6. O efeito da dilatação é o crescimento ou expansão dos objetos em relação ao fundo da imagem. A erosão é a operação morfológica ‘inversa’ da dilatação, e seu efeito sobre uma imagem é o encolhimento (e até desaparecimento) dos objetos em relação ao fundo. Estas duas operações foram utilizadas no processamento de imagens digitais desse projeto.



**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 [47].

### 2.5.2. Relação Sinal Ruído Diferencial

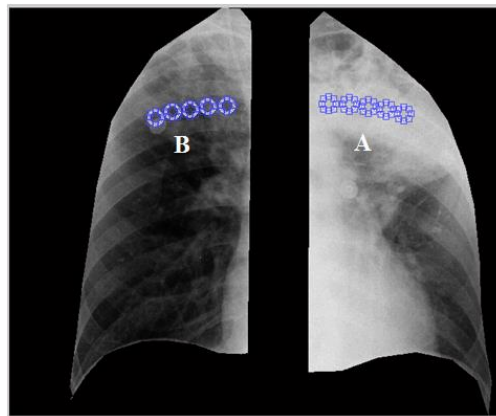
A Relação Sinal Ruído diferencial (SDNR – *do inglês, Signal Difference to Noise Ratio*) correlaciona o sinal e o ruído à visualização dos detalhes da imagem. A SDNR

além da avaliação da relação sinal ruído, permite também avaliar se esta razão interfere na imagem. Assim, quanto maior for a SDNR, maior a qualidade de visualização de detalhes que a imagem apresentará [49]. Esta relação pode ser utilizada para avaliar e comparar a capacidade de discriminação entre tecidos patológicos e normais em uma imagem [50]. Seu valor é obtido pela equação 2:

$$SDNR = \frac{|A-B|}{C} \quad (2)$$

onde A são as intensidades médias da região comprometida (região de detalhe) e B são as intensidades médias da região de pulmão sadio (fundo), e C é o desvio padrão da região de fundo [49, 51-53].

A SDNR foi calculada entre uma região de pulmão comprometido (Figura 7.A) e sadio (Figura 7.B), que serviu como referência [54]. Esta relação é utilizada para relacionar 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 [52, 54, 55].



**Figura 7.** A) Determinação das regiões de detalhe. B) Determinação das regiões de fundo. Usadas para cálculo da Relação Sinal Ruído Diferencial (SDNR) média.

Como forma de otimização desta etapa, optou-se por calcular a SDNR média de várias regiões de interesse (ROIs) (toda região comprometida no eixo x, evitando regiões

com sobreposição de costelas e/ou mediastino), diminuindo a subjetividade de escolha do local da ROI [54]. Associado ao valor de SDNR obteve-se as espessuras do pulmão total e comprometimento na mesma região em que foram selecionadas as ROIs através da relação definida pela equação 3 [54]:

$$ERC = (0,1357e^{(0,0564 \text{ SDNR}_m)}) \quad (3)$$

em que  $ERC$  é a espessura relativa de comprometimento pulmonar na região avaliada e  $SDNR_m$  é a SDNR média medida na radiografia de tórax.

## *CAPÍTULO III*

*MATERIAS E MÉTODOS*

---

## **CAPÍTULO III**

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

Foram selecionados 50 pacientes com TB confirmada do sexo masculino, no período compreendido entre 2008 e 2014 atendidos no Hospital das Clínicas de Botucatu (HCB-UNESP), os quais realizaram exames de raios X de tórax e exames séricos pré e pós-tratamento, e exames de esforço pulmonar pós-tratamento da doença. Os dados clínicos referente a idade, duração dos sintomas e carga tabágica, de todos os pacientes, foram obtidos através do banco de dados do HCB-UNESP. Todos os exames e dados clínicos utilizados nesta pesquisa foram retrospectivos.

A execução desse projeto foi devidamente aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP), sob processo CEP 008773/2013 e pelo Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado da Saúde (CVE/SES-SP), o qual concedeu a utilização da lista de pacientes com TB que realizaram exames retrospectivos de raios X no período de 2008 a 2014, da região de Botucatu/SP diagnosticados com TB e tratados no HCB-UNESP, a fim de aumentar o banco de dados disponível para esta pesquisa. Os exames séricos e de esforço pulmonar foram obtidos através do banco de dados do HCB-UNESP.

#### ***3.1. Protocolos Utilizados***

Esta pesquisa foi desenvolvida no HCB, contemplando imagens de raios X de tórax, exames séricos (proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação e albumina) e exames de esforço pulmonar seguindo os seguintes protocolos:

As imagens de raios X foram obtidas no equipamento fabricado pela Siemens, modelo Multix B. Os exames de raios X de tórax foram realizados utilizando distância fonte filme



de 1,80 metros; kVp: 90-120 e mAS: 2-8; tamanho do filme 43x35cm; e projeções perfil (P) e pósterio-anterior (PA).

Os exames séricos de proteína C-reativa e albumina foram obtidos no equipamento Ortho-Clinical Diagnostic da Johnson&Johnson Company, System Vitros Chemistry, modelo 5,1 FS. Os índices foram coletados utilizando um tubo seco com 5 mL de soro e centrifugado com 3000 rpm durante 10 minutos. Os índices séricos de velocidade de hemossedimentação foram obtidos através da técnica manual de sedimentação dos eritrócitos (aspiração da amostra sanguínea com observação da sedimentação depois de 60 minutos).

Os exames de esforço pulmonar foram realizados no equipamento fabricado pela NSpire Health Ltd, modelo Koko Pulmonary Function Testing – C080501. Os dados foram obtidos de acordo com as Diretrizes para Testes de Função Pulmonar, com aplicação do broncodilatador 15 minutos após a realização da primeira fase do exame.

O algoritmo aplicado foi desenvolvido utilizando um computador DELL – Windows 8 Inspiron, processador Intel® Core (MT) i3-3227U CPU1.90GHz, memória RAM 4,00GB e a ferramenta Matlab® (R2014a).

### ***3.2. Fatores de Inclusão e Exclusão***

Foram incluídos pacientes com TB confirmada com os dados do diagnóstico clínico, radiológico e exames séricos. 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. Os indivíduos foram avaliados em dois momentos: pré-tratamento e pós-tratamento.

### 3.3. Construção do Banco de Dados e Análise dos Exames Séricos e Esforço Pulmonar:

Os exames séricos e de esforço pulmonar foram obtidos retrospectivamente através do acesso aos prontuários eletrônicos armazenados no sistema HCFMB – portal MV e através do acesso aos prontuários manuais armazenados no arquivo físico do HCB-UNESP. Os exames séricos foram obtidos pré e pós-tratamento e indicaram os índices de albumina (ALB), velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR).

Os valores dos índices séricos obtidos foram comparados com os níveis de referência de normalidade descritos na Tabela 1 [38]. Alterações séricas foram consideradas quando os índices obtidos não respeitaram os níveis de referência.

**Tabela 1.** Níveis de referência de normalidade para os exames séricos [38].

|          | NÍVEIS DE REFERÊNCIA |
|----------|----------------------|
| VHS      | até 10 mm/h          |
| ALBUMINA | 3,5 a 5 g/dL         |
| PCR      | < 1 mg/dL            |

Os exames de esforço pulmonar foram realizados pós-tratamento e foram classificados como: normal, obstrutivo, restritivo ou misto [56, 57]. Consideramos disfunção pulmonar funcional a presença de quaisquer dos distúrbios diferentes do normal. Todos os exames não apresentaram diferença nos resultados após a administração do broncodilatador. O padrão de classificação dos exames de esforço pulmonar estão descritos na Tabela 2.

**Tabela 2.** Classificação dos exames de esforço pulmonar. CVF: Capacidade Vital Forçada e VEF<sub>1</sub>: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo [56-58].

|                       | NORMAL | OBSTRUTIVO | RESTRITIVO | MISTO |
|-----------------------|--------|------------|------------|-------|
| CVF                   | ≥ 80%  | > 80%      | < 80%      | < 80% |
| VEF <sub>1</sub> /CVF | ≥ 80%  | < 70%      | ≥ 70%      | < 70% |

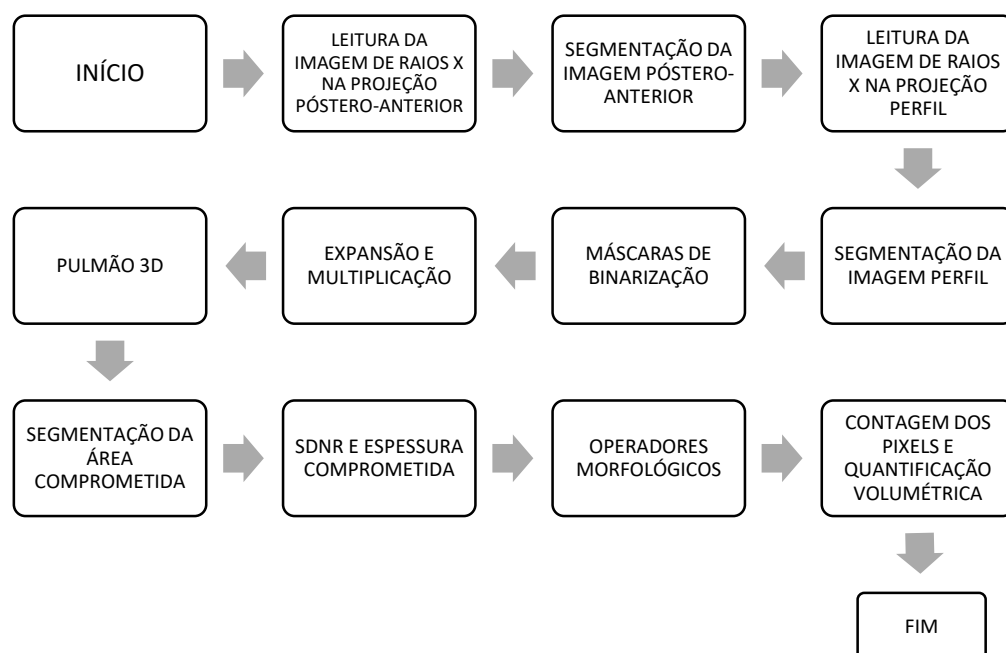
Os exames de esforço pulmonar também foram graduados em uma escala de 0 a 3, referente a severidade do distúrbio funcional observado: sem alteração, leve, moderado e grave, respectivamente [59].

### **3.4. Construção do Banco de Dados dos Exames de Raios X Pré e Pós-Tratamento:**

Foram obtidas imagens retrospectivas de 25 pacientes tratados com o esquema I de medicação (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida) e de 25 pacientes tratados com o esquema II de medicação (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol).

### **3.5. Aplicação do Algoritmo para Quantificação Objetiva do Comprometimento Pulmonar nos Exames de Raios X:**

O algoritmo utilizado nesta pesquisa para a quantificação objetiva do comprometimento pulmonar, utilizando imagens planares de raios X de tórax, está apresentado na Figura 8 e descrito a seguir [54].



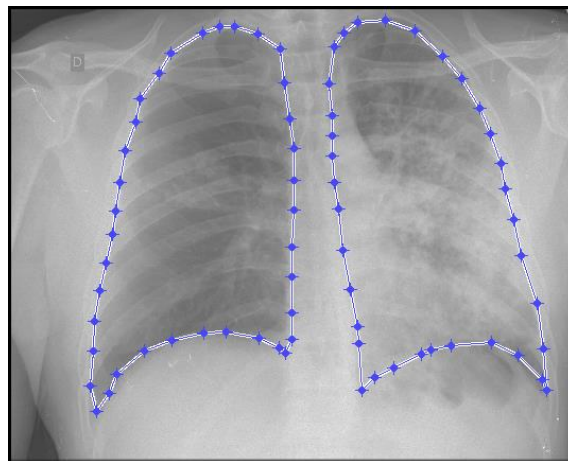
**Figura 8.** Fluxograma do algoritmo utilizado para a quantificação objetiva do comprometimento pulmonar através dos exames de raios X de tórax.

Passo 1: Inicialmente a imagem de raios X na projeção pósterio-anterior foi carregada e lida pelo programa conforme mostrada na Figura 9.



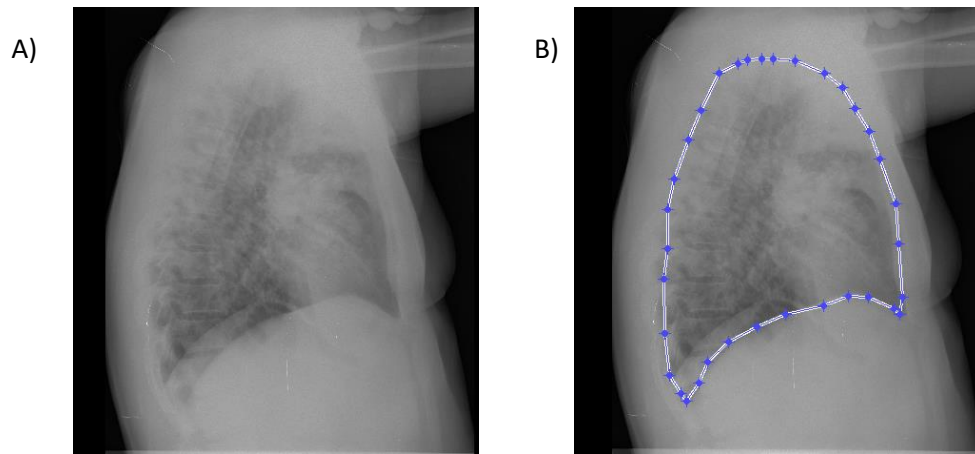
**Figura 9.** Imagem original na projeção pósterio-anterior de um exame de raios X de tórax de um paciente com tuberculose pulmonar.

Passo 2: Em seguida a região de interesse foi segmentada por um especialista em radiologia, evidenciando apenas a área pulmonar para análise. A segmentação está devidamente representada por pontilhados azuis, conforme ilustrados na Figura 10.



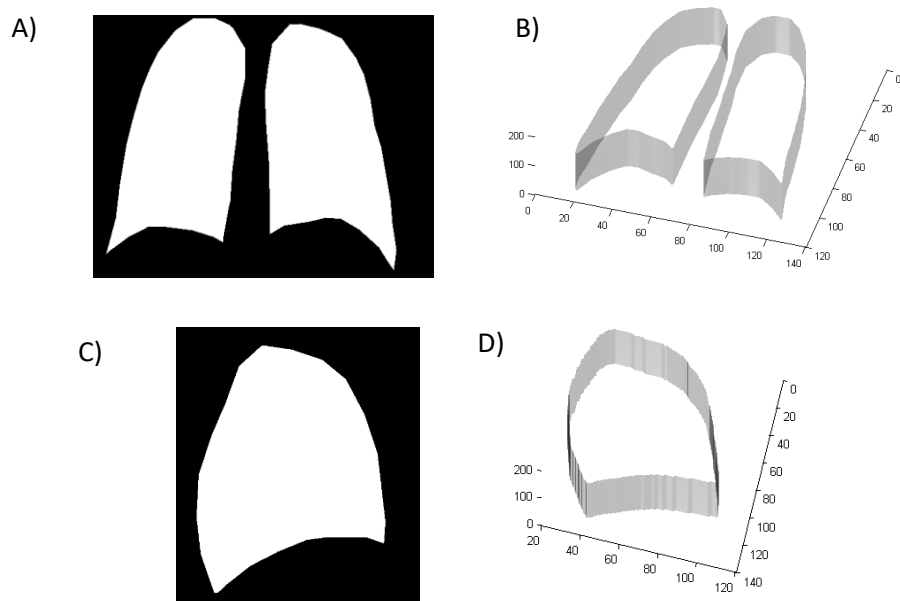
**Figura 10.** Segmentação da área pulmonar de interesse representada pelos pontilhados em azuis.

Passo 3: Carregamento e leitura da imagem original de raios X na visão perfil, seguida da segmentação manual da região pulmonar de interesse, conforme mostrado na Figura 11.



**Figura 11.** A) Imagem original de raios X de tórax na visão perfil. B) Segmentação manual da região pulmonar de interesse.

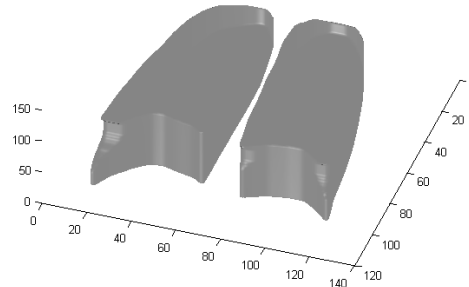
Passo 4: Após a segmentação manual, as áreas definidas foram transformadas em máscaras binarizadas e passaram por um processo de expansão [54], conforme representado pela Figura 12.



**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.

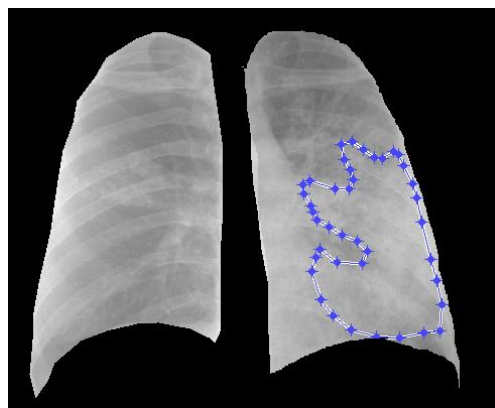
Passo 5: Neste passo foi realizada a multiplicação entre a expansão realizada nas duas projeções para obtenção da área pulmonar na visão tridimensional, representada na Figura

13. Com isto, determinou-se o volume total dos pulmões do paciente em questão, onde no próximo passo foram inseridas as regiões de comprometimento pulmonar [54].



**Figura 13.** Representação do pulmão tridimensional após realização da multiplicação das máscaras expandidas das projeções pósterio-anterior e perfil.

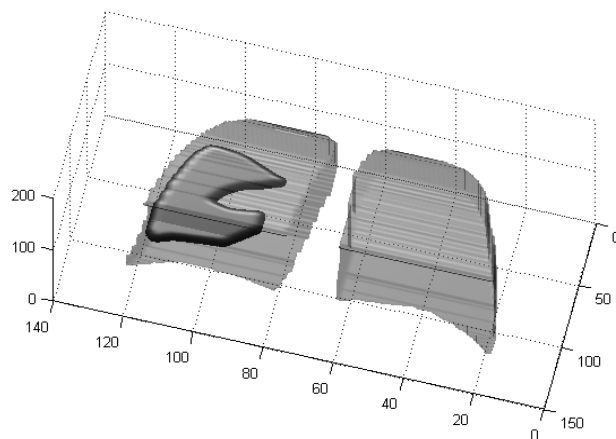
Passo 6: Segmentação manual da área comprometida na projeção pósterio-anterior, devidamente ilustrada na Figura 14.



**Figura 14.** Segmentação manual da área comprometida na projeção pósterio-anterior.

Passo 7: Em seguida foi calculada a relação sinal ruído diferencial (SDNR) da região pulmonar comprometida, e com este valor foi possível estimar a espessura relativa de comprometimento pulmonar através da equação 3 [54]. Por fim, estimou-se a quantificação volumétrica do comprometimento pulmonar através dos exames planares de raios X. Este comprometimento foi calculado pelo algoritmo através da contagem

automática dos pixels pertencentes aos pulmões e às regiões comprometidas [54], sendo representado tridimensionalmente na Figura 15.



**Figura 15.** Representação do volume pulmonar comprometido na visão tridimensional.

## *CAPÍTULO IV*

### *RESULTADOS E DISCUSSÃO*

---



## CAPÍTULO IV

### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela 3 apresenta os dados clínicos dos 50 pacientes com tuberculose. Os resultados mostraram que os dois grupos têm características similares de acordo com a idade, duração dos sintomas, índice de massa corpórea (IMC) e carga tabágica (Mann-Whitney  $p > 0,05$ ).

**Tabela 3.** Comparação dos dados clínicos dos pacientes para os dois esquemas de tratamento. Os dados são expressos em média  $\pm$  desvio padrão. *P value*  $< 0,05$  apresenta diferença estatística entre os grupos (Mann-Whitney). Todos os pacientes envolvidos nesta pesquisa eram etilistas.

| DADOS CLÍNICOS                    | ESQUEMA I       | ESQUEMA II      | <i>P value</i> |
|-----------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| IDADE (anos)                      | $58 \pm 16$     | $54 \pm 12$     | 0,7147         |
| DURAÇÃO DOS SINTOMAS (meses)      | $3,4 \pm 2,9$   | $2,3 \pm 1,3$   | 0,8265         |
| CARGA TABÁGICA (maço-por-dia.ano) | $51,8 \pm 42,8$ | $49,8 \pm 34,8$ | 0,9384         |
| IMC ( $\text{Kg/m}^2$ )           | $21,3 \pm 4,8$  | $24,3 \pm 7,73$ | 0,255          |

O tabagismo é um dos hábitos nocivos mais importante para o desenvolvimento da tuberculose [35]. Lin *et al.* observaram que a exposição ao fumo aumentou o risco da disseminação da TB, quando comparado a indivíduos não fumantes [60]. Willcox e Ferguson mostraram que o tabagismo teve um efeito aditivo em relação a obstrução das vias aéreas [58]. Os indivíduos avaliados neste estudo apresentaram semelhança estatística em relação a carga tabágica ( $p = 0,9384$ ), não sendo considerada como um fator contribuinte em relação ao comprometimento pulmonar. O índice de massa corporal e o período de duração dos sintomas também não foram fatores contribuintes devido a sua similaridade entre os dois esquemas de tratamento, corroborando Ozsahin *et al.* [27].

A aplicação do algoritmo computacional permitiu a quantificação objetiva do comprometimento pulmonar através das imagens dos exames de raios X de 50 pacientes

com tuberculose. Os resultados do comprometimento pulmonar percentual e os valores dos exames séricos dos 25 pacientes tratados com o esquema I estão apresentados na Tabela 4.

**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.

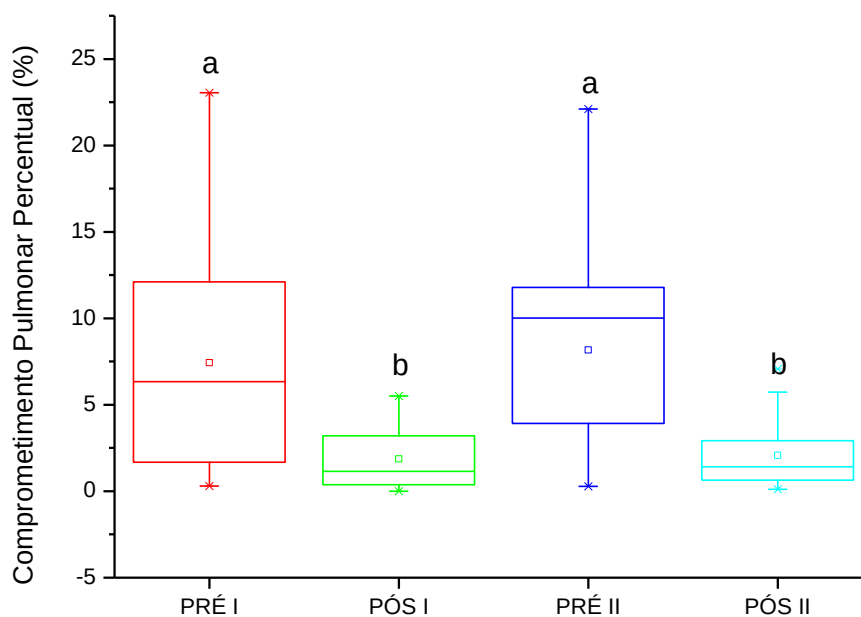
|                | <b>PRÉ(%)</b> | <b>PÓS(%)</b> | <b>PCR-A</b> | <b>PCR-D</b> | <b>VHS-A</b> | <b>VHS-D</b> | <b>ALB-A</b> | <b>ALB-D</b> |
|----------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                | 0,9           | 0,38          | 2,8          | 1,7          | 25           | 17           | 4            | 4,7          |
|                | 1,45          | 0,64          | 23,4         | 0            | 56           | 10           | 4,3          | 4,4          |
|                | 11,2          | 2,08          | 2,5          | 2,5          | 63           | 51           | 3,5          | 3,5          |
|                | 11,29         | 3,18          | 32           | 1,7          | 55           | 5            | 1,5          | 3,9          |
|                | 1,21          | 0,19          | 1,3          | 0,4          | 12           | 7            | 4,1          | 4,4          |
|                | 0,38          | 0,12          | 5            | 0,8          | 39           | 24           | 4            | 4            |
|                | 13,37         | 5,5           | 25           | 0,9          | 41           | 15           | 4            | 4,5          |
|                | 5,49          | 0,86          | 25,7         | 4,4          | 118          | 35           | 1,6          | 3,5          |
|                | 2,55          | 0,99          | 2,4          | 0,4          | 44           | 22           | 3,2          | 4            |
|                | 6,42          | 1,14          | 21,3         | 0,7          | 30           | 13           | 3,4          | 4,1          |
|                | 2,09          | 0,72          | 19,3         | 1,6          | 12,8         | 9            | 3,9          | 4,1          |
|                | 6,33          | 1,4           | 25,9         | 3,4          | 49           | 14           | 2,5          | 3,5          |
|                | 1,67          | 0,45          | 18,1         | 1,2          | 22           | 9            | 4            | 4,4          |
|                | 7,64          | 2,76          | 10           | 0,2          | 15           | 5            | 4            | 4,5          |
|                | 16,05         | 4,07          | 3,8          | 0,7          | 36           | 20           | 4,2          | 4,8          |
|                | 1,34          | 0,21          | 5,3          | 1,4          | 25           | 13           | 5            | 6            |
|                | 12,11         | 3,2           | 15,3         | 0,5          | 27           | 10           | 2,7          | 3,3          |
|                | 13,59         | 3,47          | 5            | 0,5          | 30           | 20           | 1,9          | 3,2          |
|                | 23,04         | 4,17          | 24,3         | 2,5          | 66           | 44           | 2,4          | 4,7          |
|                | 5,28          | 0             | 26,1         | 0,3          | 47           | 5            | 3,9          | 4,5          |
|                | 8,01          | 1,43          | 6,9          | 0,3          | 35           | 20           | 4,3          | 4,7          |
|                | 1,67          | 0,27          | 7,9          | 1,6          | 45           | 31           | 3,5          | 3            |
|                | 19,41         | 3,98          | 3,8          | 5,6          | 49           | 58           | 4,2          | 2,5          |
|                | 0,3           | 0,15          | 4,7          | 1,7          | 9            | 2            | 4            | 4,3          |
|                | 13,1          | 5,26          | 27,3         | 2,3          | 26           | 15           | 3,5          | 4            |
| <b>MÉDIA</b>   | 7,44          | 1,86          | 13,80        | 1,49         | 39,07        | 18,96        | 3,50         | 4,10         |
| <b>DESVIO</b>  | 6,33          | 1,72          | 10,06        | 1,34         | 22,35        | 14,31        | 0,89         | 0,70         |
| <b>MEDIANA</b> | 6,33          | 1,14          | 10,00        | 1,20         | 36,00        | 15,00        | 3,90         | 4,10         |

Os resultados do comprometimento pulmonar percentual e os valores dos exames séricos dos 25 pacientes submetidos ao esquema II estão mostrados na Tabela 5.

**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.

|                | <b>PRÉ(%)</b> | <b>PÓS(%)</b> | <b>PCR-A</b> | <b>PCR-D</b> | <b>VHS-A</b> | <b>VHS-D</b> | <b>ALB-A</b> | <b>ALB-D</b> |
|----------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                | 1,84          | 0,64          | 4            | 0,5          | 22           | 13           | 4            | 4,6          |
|                | 10,02         | 5,28          | 26,7         | 0,5          | 110          | 13           | 2,3          | 4,3          |
|                | 0,78          | 0,46          | 4,5          | 2,1          | 57           | 5            | 3,6          | 3,7          |
|                | 10,51         | 0,65          | 24,8         | 0,5          | 63           | 25           | 1,8          | 4,9          |
|                | 11,19         | 3,55          | 22           | 0,5          | 65           | 13           | 2,6          | 4,4          |
|                | 22,1          | 0,6           | 4,6          | 0,5          | 49           | 28           | 2,4          | 5            |
|                | 1,14          | 0,34          | 2            | 0,6          | 52           | 6            | 3,9          | 4,2          |
|                | 8,09          | 4,06          | 5,7          | 4,6          | 32           | 17           | 3,8          | 4,4          |
|                | 13,43         | 1,41          | 17,6         | 2,5          | 47           | 12           | 3,5          | 4            |
|                | 15,39         | 5,74          | 25,9         | 1,1          | 78           | 35           | 2,4          | 3,7          |
|                | 5,99          | 0,93          | 5,1          | 5,1          | 65           | 38           | 3,1          | 3,1          |
|                | 10,01         | 1,72          | 17           | 7,9          | 55           | 15           | 3,1          | 3,1          |
|                | 0,92          | 0,22          | 5,7          | 2,5          | 44           | 19           | 4            | 4            |
|                | 11,78         | 1,2           | 16,8         | 3,1          | 47           | 25           | 3,6          | 4            |
|                | 1,06          | 0,51          | 3,6          | 0,5          | 52           | 30           | 4            | 4,2          |
|                | 13,06         | 0,93          | 33,7         | 1,3          | 34           | 20           | 1,8          | 4,4          |
|                | 0,28          | 0,12          | 15,6         | 0,9          | 39           | 7            | 3            | 4,3          |
|                | 13,1          | 2,93          | 1,5          | 0,5          | 33,3         | 5            | 2,4          | 3,1          |
|                | 4,11          | 1,68          | 23,2         | 3,1          | 39           | 3            | 3,3          | 3,6          |
|                | 11,68         | 1,71          | 0,9          | 0,5          | 4            | 1            | 3,5          | 3,7          |
|                | 3,93          | 1,7           | 23,2         | 1,5          | 52           | 13           | 3,1          | 3,5          |
|                | 12,37         | 7,07          | 24,9         | 2,5          | 50           | 27           | 3            | 4,4          |
|                | 10,05         | 4,87          | 20,7         | 0,5          | 57           | 5            | 3            | 3,5          |
|                | 7,17          | 2,8           | 17,2         | 3,4          | 35           | 19           | 3,1          | 4            |
|                | 4,11          | 0,68          | 1,2          | 0,4          | 44           | 12           | 3,3          | 3,6          |
| <b>MÉDIA</b>   | 8,16          | 2,07          | 13,92        | 1,88         | 49,01        | 16,24        | 3,10         | 3,99         |
| <b>DESVIO</b>  | 5,50          | 1,92          | 9,97         | 1,83         | 19,42        | 10,02        | 0,64         | 0,51         |
| <b>MEDIANA</b> | 10,01         | 1,41          | 16,80        | 1,10         | 49,00        | 13,00        | 3,10         | 4,00         |

Através da comparação dos valores calculados do comprometimento pulmonar, foi verificado que ocorreu uma redução após o período terapêutico (Teste de mediana de Mood,  $p=0,003$ ), sendo que inicialmente os valores eram de  $7,44\pm 6,33\%$  e  $8,16\pm 5,50\%$ , e após o tratamento foram de  $1,86\pm 1,72$  e  $2,07\pm 1,92\%$  para os esquemas de tratamento I e II, respectivamente (Figura 16).



**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.

Com os resultados da quantificação objetiva do comprometimento pulmonar pré e pós-tratamento foi possível obter o valor da redução do comprometimento pulmonar em porcentagem (RCP) através da seguinte equação:

$$RCP\% = |(Vf - Vi)/Vi| * 100$$

em que,  $Vf$  é a quantificação objetiva para o comprometimento pós-tratamento e  $Vi$  é a quantificação objetiva para o comprometimento pré-tratamento.

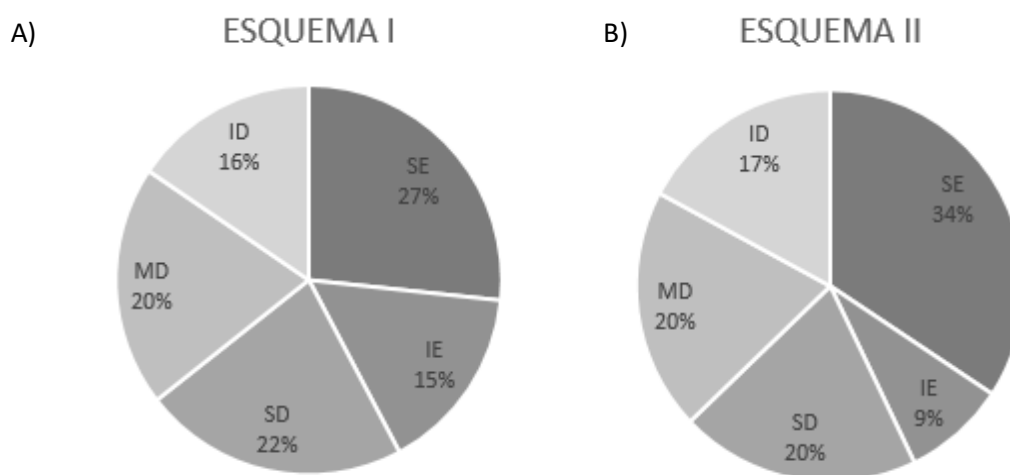
Os valores calculados de RCP para os dois esquemas de medicação estão apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6.** Quantificação da redução do comprometimento pulmonar em porcentagem para os dois esquemas de medicação.

|               | <b>RCP I (%)</b> | <b>RCP II (%)</b> |
|---------------|------------------|-------------------|
|               | 57,78            | 65,22             |
|               | 55,86            | 47,31             |
|               | 81,43            | 41,03             |
|               | 71,83            | 93,82             |
|               | 84,3             | 68,28             |
|               | 68,42            | 97,29             |
|               | 58,86            | 70,18             |
|               | 84,34            | 49,81             |
|               | 61,18            | 89,5              |
|               | 82,24            | 62,7              |
|               | 65,55            | 84,47             |
|               | 77,88            | 82,82             |
|               | 73,05            | 76,09             |
|               | 63,87            | 89,81             |
|               | 74,64            | 51,89             |
|               | 84,33            | 92,9              |
|               | 73,58            | 57,14             |
|               | 74,47            | 77,63             |
|               | 81,9             | 59,12             |
|               | 100              | 85,36             |
|               | 82,15            | 56,74             |
|               | 83,83            | 42,85             |
|               | 79,5             | 51,54             |
|               | 50               | 60,95             |
|               | 59,85            | 83,45             |
| <b>MÉDIA</b>  | 73,23            | 69,52             |
| <b>DESVIO</b> | 11,57            | 17,06             |

A comparação dos valores da quantificação da redução do comprometimento pulmonar em porcentagem (RCP) mostrou que não há diferença estatística entre os diferentes esquemas de tratamentos utilizados (Mann Whitney,  $p > 0,05$ ). Houve uma redução média de  $73,2 \pm 11,57\%$  para o esquema de tratamento I, enquanto no esquema de tratamento II a redução foi de  $69,52 \pm 17,06\%$ . Com isso, pode-se sugerir que ambos os esquemas de tratamentos tiveram a mesma efetividade sobre os níveis de restabelecimento (reversão) do percentual de comprometimento pulmonar, apresentando graus de sequelas similares.

Nossos resultados de quantificação objetiva do comprometimento pulmonar também foram avaliados por região pulmonar acometida: lobo superior esquerdo (SE), lobo inferior esquerdo (IE), lobo superior direito (SD), lobo médio direito (MD) e lobo inferior direito (ID). Esta análise mostrou um maior acometimento prevalente no lobo superior esquerdo para ambos os esquemas de tratamento ( $p < 0,05$ ), corroborando Lee e Chang [34], que relataram essa maior incidência devido aos fatores anatômicos brônquicos deste lado pulmonar. Para o esquema I, 27% do comprometimento pulmonar foi observado no lobo superior esquerdo e 34% para o esquema II, conforme ilustrado na Figura 17.



**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).

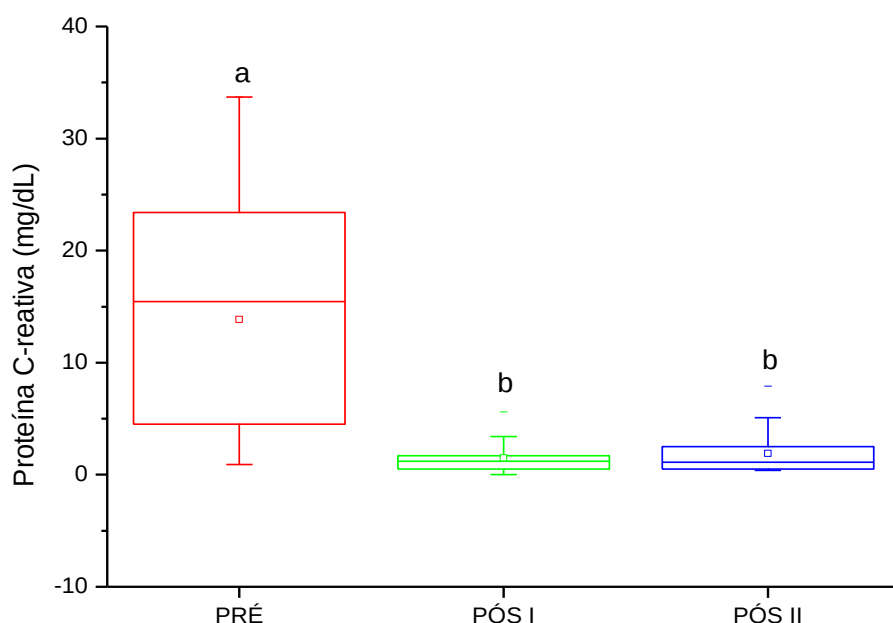
Apesar de grande eficácia dos esquemas terapêuticos até então utilizados, alguns estudos mostram que os fármacos estavam relacionados com reações adversas com diferentes graus de severidade [46]. Além disso, com o aumento da resistência bacteriana aos medicamentos utilizados, houve a necessidade da utilização de novos fármacos antibacterianos. Por isso, o uso do etambutol foi introduzido para o tratamento da TB a partir de 2009 [8]. Os resultados aqui apresentados, relativos à redução do

comprometimento pulmonar pré e pós-tratamento são extremamente importantes uma vez que demonstram que ambos os esquemas de tratamento levaram à recuperações dos níveis de comprometimento pulmonar similares e, além disso, indicaram que o etambutol não interferiu no grau da lesão pulmonar final quando comparado ao outro esquema de tratamento. Com base no exposto, podemos afirmar que a utilização do etambutol, a fim de suprir a resistência ocasionada pela isoniazida, manteve a eficácia de inibição da micobactéria e não afetou o grau de comprometimento pulmonar em termos de sequela (fibrose), para os pacientes avaliados nesse estudo.

Para a comparação dos dados séricos (albumina (ALB), proteína C-reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS)) os dados dos pacientes pré-tratamento foram agrupados, uma vez que não apresentavam diferenças estatísticas entre os dois grupos analisados para nenhuma das variáveis (Mann Whitney,  $p > 0,05$ ). Isto foi realizado visando maior robustez estatística, uma vez que o interessante é a comparação absoluta dos dados dos exames séricos, para observar se estão dentro dos parâmetros de referência de normalidade preconizados (Tabela 1) e não sua possível diminuição relativa, como realizado com o nível de comprometimento pulmonar.

A comparação dos dados relativos à proteína C-reativa mostrou que os indivíduos analisados pré-tratamento tinham níveis séricos da ordem de 15,45 mg/dL (com intervalo do 1º e 3º quartis entre 4,5-23,4 mg/dL), enquanto os indivíduos pós-tratamento apresentaram níveis da ordem de 1,2 mg/dL (0,5-1,7 mg/dL) e 1,1 mg/dL (0,5-2,5 mg/dL) para os esquemas de tratamento I e II, respectivamente. A redução do nível sérico de PCR após o tratamento observada em nosso estudo corroborou De Beer *et al.* [61].

A Figura 18 representa esta comparação relativa à proteína C-reativa em mg/dL para os pacientes pré e pós-tratamento.



**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.

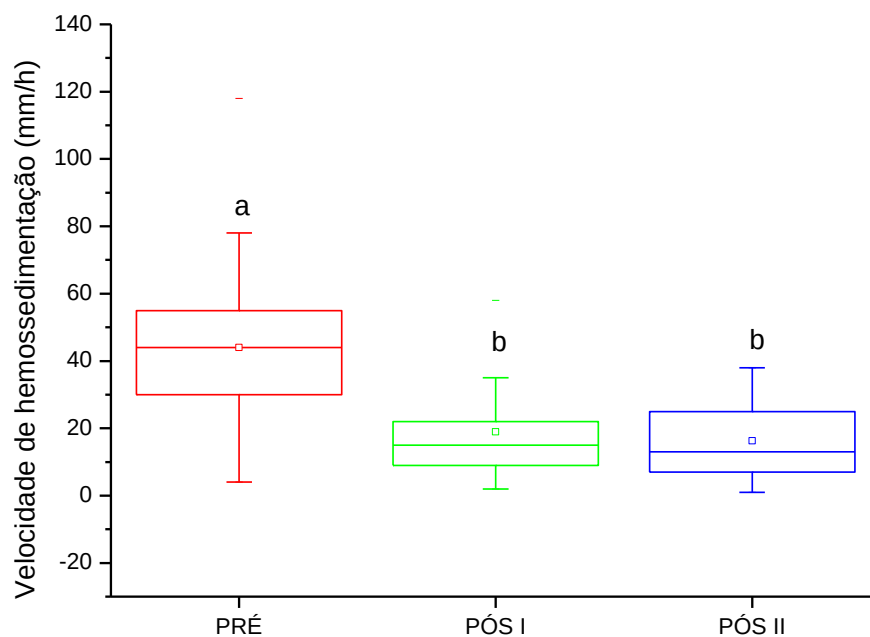
A comparação dos dados mostrou que houve diferença estatística entre os grupos analisados pré e pós-tratamento (teste de mediana de Mood,  $p < 0,001$ ), mas que não houve diferença entre os níveis da proteína C-reativa entre os grupos tratados com os esquemas de tratamento I e II (Mann Whitney,  $p > 0,05$ ).

Esses resultados mostram que durante o período de inflamação e atividade da doença (pré-tratamento), os níveis da proteína C-reativa encontravam-se aumentados, corroborando dados da literatura [38]. A produção de proteínas C-reativa faz parte de uma resposta referente à inflamação, infecção e ao dano no tecido [38]. Com seus níveis aumentados, eleva-se o grau de neutralização das proteínas plasmáticas e com isso o aumento da taxa de sedimentação dos eritrócitos. No período pós-tratamento os níveis da



proteína C-reativa foram diminuídos, tendo retornado aos níveis considerados normais, para ambos os tratamentos, indicando que tanto o esquema I quanto o II foram satisfatórios em relação aos níveis séricos desta variável observada.

Nossos resultados mostraram que os níveis de velocidade de hemossedimentação também tiveram seus valores reduzidos pela comparação pré (44 mm/h, com intervalo entre 1º e 3º quartis em 30-55 mm/h) e pós-tratamento com os esquemas I (15 mm/h, intervalo de 9-22 mm/h) e II (13 mm/h, intervalo de 7-25mm/h), conforme apresentados na Figura 19. A comparação dos dados mostrou que houve diferença estatística entre os grupos analisados pré e pós-tratamento (teste de mediana de Mood,  $p < 0,001$ ).

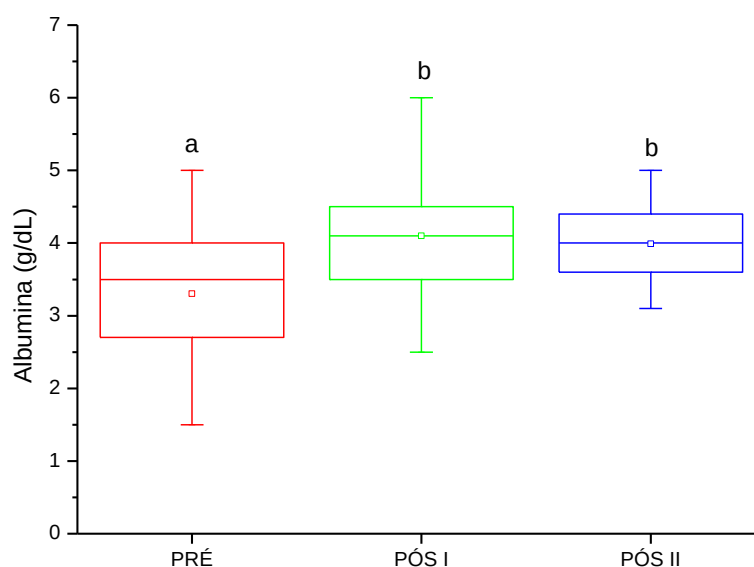


**Figura 19.** Comparação entre os valores de velocidade de hemossedimentação em mm/h em pacientes pré-tratamento (PRÉ) e pós-tratamento com os esquemas de tratamento I e II (PÓS I e PÓS II, respectivamente). Os índices “a” e “b” indicam grupos diferentes estatisticamente. Cada gráfico de caixa é formado 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.

Como esperado, os valores da velocidade de hemossedimentação tiveram seus níveis diminuídos após o tratamento, e retornaram à níveis próximos ao limite máximo preconizado (10 mm/h) [38]. Entretanto, conforme já apresentado para os resultados da proteína C-reativa, quando comparados os grupos após tratamento com os diferentes esquemas, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos (Mann Whitney,  $p > 0,05$ ). Com isso também há uma indicação que ambos os tratamentos foram efetivos no tratamento da doença.

Analisando os índices de PCR e VHS, notamos que estavam acima dos valores de referência no início do tratamento anti-tuberculose, porém ambos foram reduzidos durante o curso terapêutico. O estudo realizado por Sahiratmadja *et al.* [62] também obteve um aumento nos níveis de VHS e PCR pré-tratamento, com posterior redução da velocidade de hemossedimentação, e normalização dos níveis de PCR pós-tratamento. Nossos resultados também foram similares aos encontrados por Martins *et al.* [38], mostrando que a proteína C-reativa e a velocidade de hemossedimentação são bons marcadores para o diagnóstico e monitoramento dos casos de tuberculose.

Em relação à albumina, foi verificado que os níveis séricos pós-tratamento estavam aumentados quando comparados aos níveis pré-tratamento (teste de mediana de Mood,  $p = 0,003$ ). Os valores séricos da albumina foram de 3,5 g/dL (intervalo de 2,7-4,0 g/dL) nos indivíduos pré-tratamento para 4,1 g/dL (com intervalo de 3,5-4,5 g/dL) e 4,0 g/dL (com intervalo de 3,6-4,4 g/dL) nos esquemas I e II, respectivamente. Na comparação dos valores, verificou que os níveis de albumina pré-tratamento eram diferente estatisticamente dos níveis pós-tratamento para ambos os esquemas, conforme representado na Figura 20.

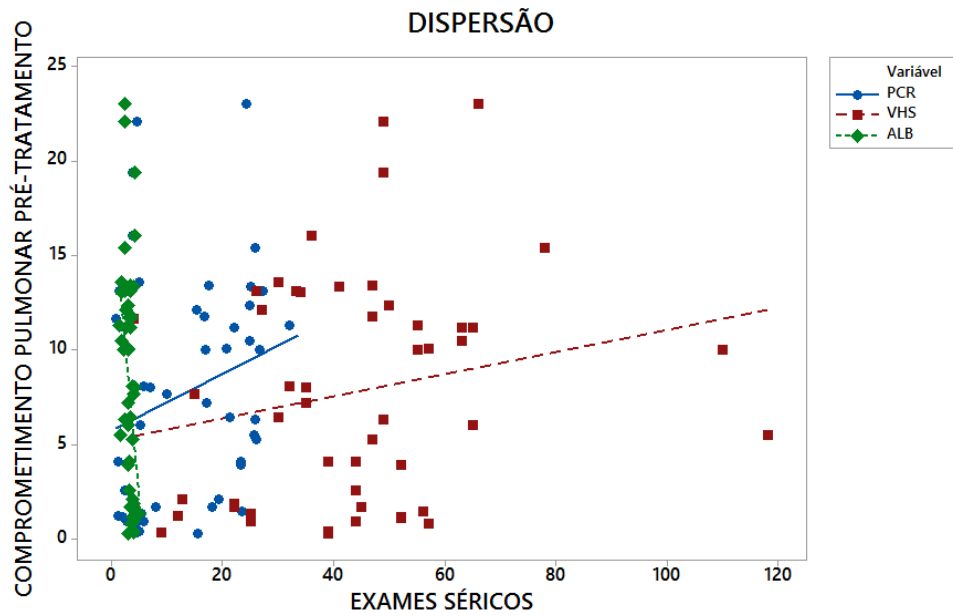


**Figura 20.** Comparação entre os níveis de albumina em mg/dL em pacientes pré-tratamento (PRÉ) e pós-tratamento com os esquemas de tratamento I e II (PÓS I e PÓS II, respectivamente). Os índices “a” e “b” indicam grupos diferentes estatisticamente. Cada gráfico de caixa é formado pelo primeiro e terceiro 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.

Os níveis de albumina são usados em muitas situações para ajudar no diagnóstico, monitoramento e tratamento de muitas doenças, dentre elas a tuberculose [42]. Estes níveis também podem ser usados como triagem do estado nutricional. Nossos resultados pré-tratamento mostraram baixos níveis de albumina, próximos ao limite inferior do considerado sadio, indicando mau estado nutricional dos pacientes no início da doença. Entretanto, após o tratamento, os níveis de albumina foram elevados para ambos os esquemas de tratamento, acompanhando o estado de melhora nutricional destes pacientes, conforme mostrado na Figura 20.

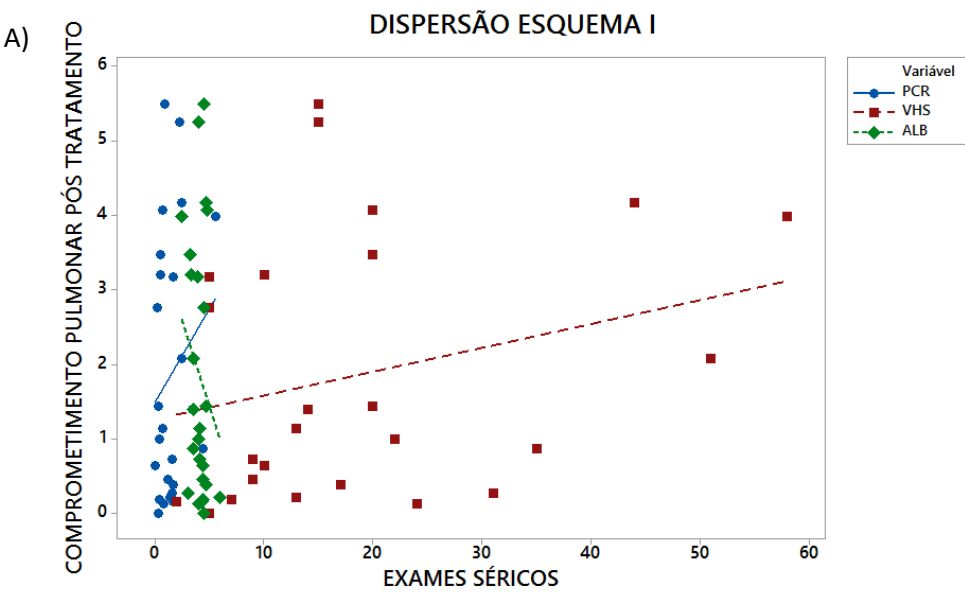
A maior parte das doenças inflamatórias infecciosas tem consequências multifatoriais e, em alguns casos, estes fatores estão correlacionados entre si. Com os dados obtidos foi possível realizar o mapeamento das relações entre a quantificação

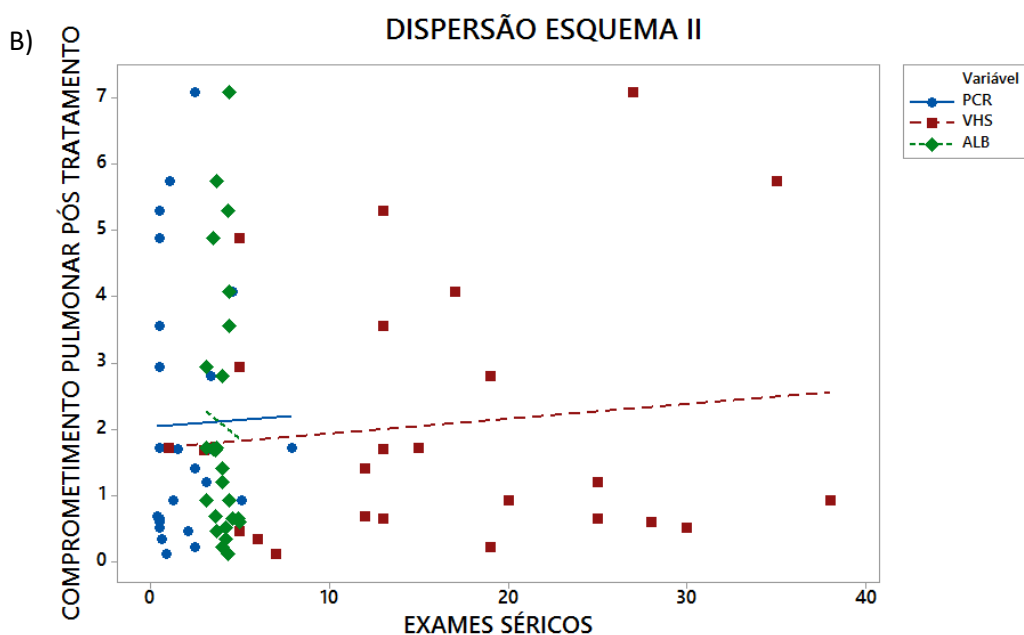
objetiva do comprometimento pulmonar e os seus respectivos valores de proteína C-reativa, velocidade de hemossedimentação e albumina. A Figura 21 representa o mapeamento desta relação para os pacientes pré-tratamento.



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

O mesmo mapeamento foi realizado para o período de pós-tratamento e estão representados na Figura 22.A) para o esquema I e B) para o esquema II.





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

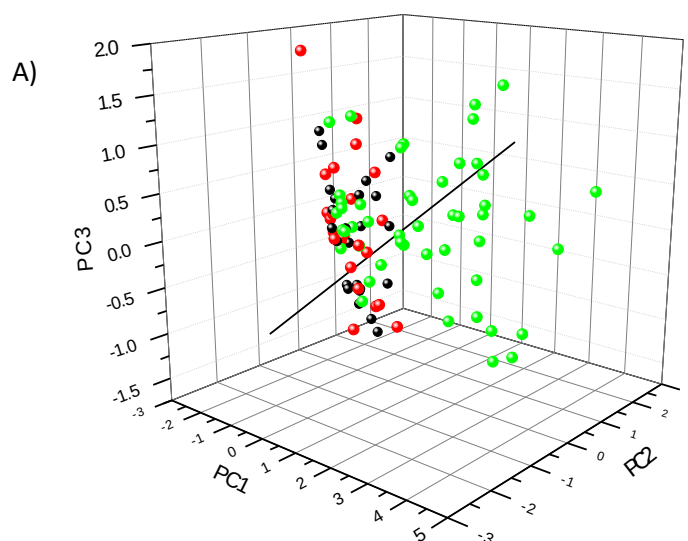
Com tais mapeamentos, observamos que os valores de PCR e VHS são diretamente proporcionais aos valores da quantificação objetiva do comprometimento, ou seja, quanto maior o grau da lesão, maior os valores dos índices séricos. Nossos resultados mostraram o aumento dos níveis de PCR durante o processo de inflamação, evidenciando que a produção desta proteína faz parte de uma resposta referente à infecção e ao dano no tecido, corroborando Martins *et al.*[38] e Pepys *et al.*[63]. Os níveis aumentados de PCR elevaram o grau de neutralização das proteínas plasmáticas e com isso o aumento da taxa de sedimentação dos eritrócitos. Este aumento na velocidade de hemossedimentação também foi observado neste estudo, corroborando Peresi *et al.* [42]. Em relação aos valores de albumina, a relação é inversamente proporcional ao comprometimento pulmonar.

Através da realização do teste de Mann-Whitney foi possível notar que não existe diferença estatística para as variáveis dos exames séricos para os dois esquemas de

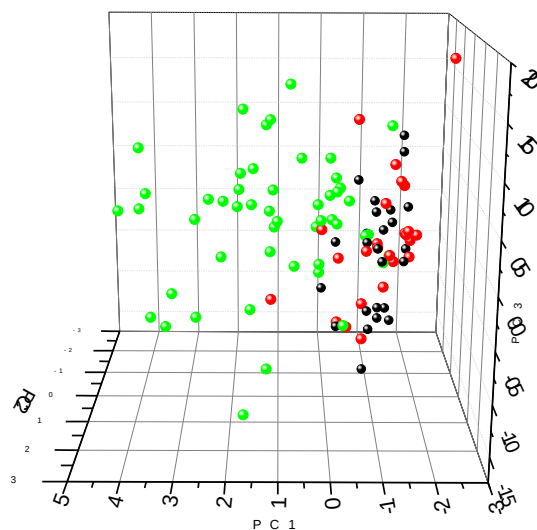
medicação e assim estas são homogêneas para os dois casos, com  $p < 0,001$ . Desta maneira, cada variável dos exames séricos puderam ser correlacionadas de maneira individual, não havendo interferências no comprometimento pulmonar.

Com os resultados da quantificação objetiva do comprometimento pulmonar e dos exames séricos, ainda foi possível realizar o estudo das componentes principais. Esta técnica visa reduzir a dimensionalidade do conjunto de dados quando estes são variáveis inter-relacionadas, mantendo a máxima variação. Assim, foi possível determinar quais variáveis podem ser utilizadas para determinar o estado de saúde dos pacientes (doente ou sadio) [64].

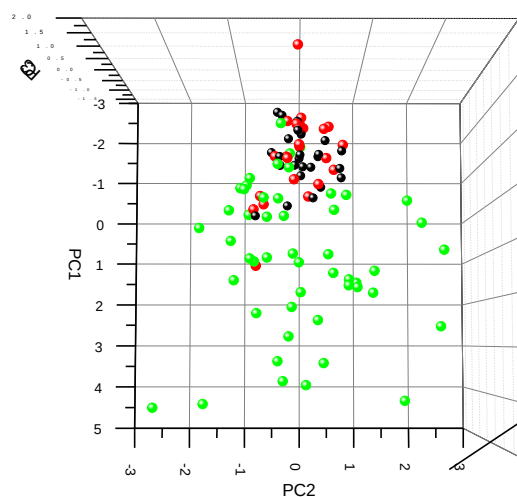
Nesta análise foram considerados 3 grupos: (i) pré-tratamento, (ii) pós-tratamento com o esquema I e (iii) pós-tratamento com o esquema II. Com os dados das quantificações objetivas do comprometimento pulmonar, proteína C-reativa, albumina e velocidade de hemossedimentação, foram calculadas as componentes principais sendo que até a terceira componente estavam representadas 90,4% da variância dos dados. Com base nos *scores* de cada componente para cada variável foi confeccionado o gráfico da Figura 23.



B)



C)



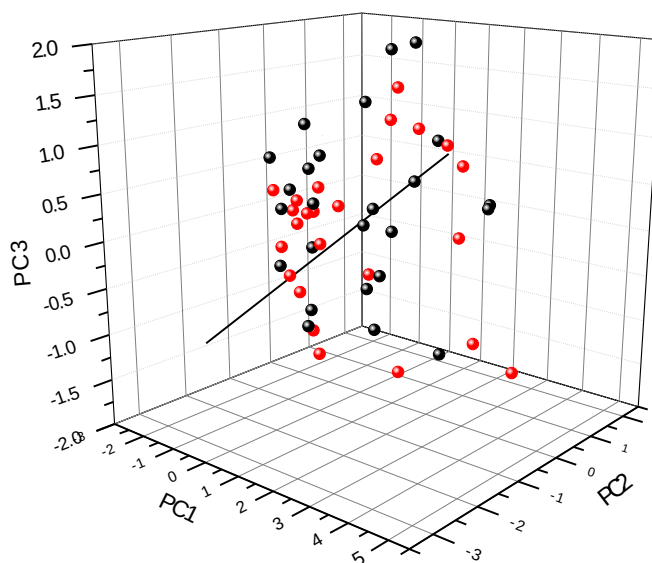
**Figura 23.** Gráficos na visão A) tridimensional, B) perfil e C) superior do espalhamento dos scores das 3 componentes principais (PC1, PC2 e PC3) das variáveis pré-tratamento (esferas verdes) e pós-tratamento com os esquemas I e II (esferas vermelhas e pretas, respectivamente).

Com base nos gráficos foi possível observar uma clara separação entre as amostras relativas aos pacientes pré-tratamento e pós-tratamento. Quando realizada uma análise de regressão logística com base em todas as variáveis analisadas, foi obtida uma classificação correta entre os grupos pré e pós-tratamento para 82% das amostras [65]. Com isso, ficou claro que tomando-se as variáveis analisadas, foi possível classificar corretamente os pacientes como saudáveis ou doentes. Entretanto, na tentativa de reduzir as

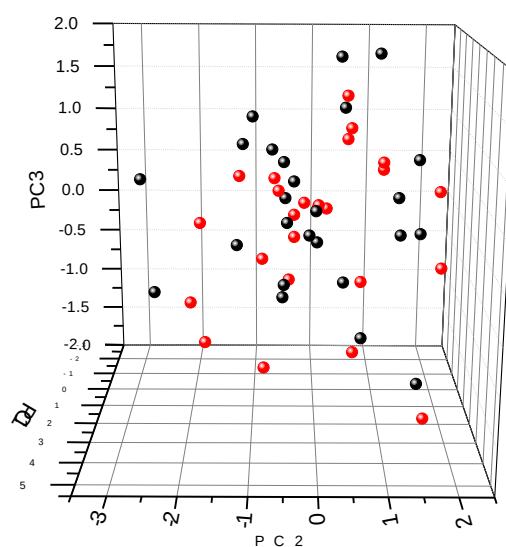
variáveis analisadas, quando alguma delas são retiradas da análise, o nível de classificação cai drasticamente, inviabilizando a análise.

Quando foram realizadas as mesmas análises visando separar apenas os grupos pós-tratamento com os esquemas I e II, foi visto que a dispersão de ambos os grupos de amostras se sobrepõe, impedindo sua correta separação. Esta análise pode ser observada na Figura 24.

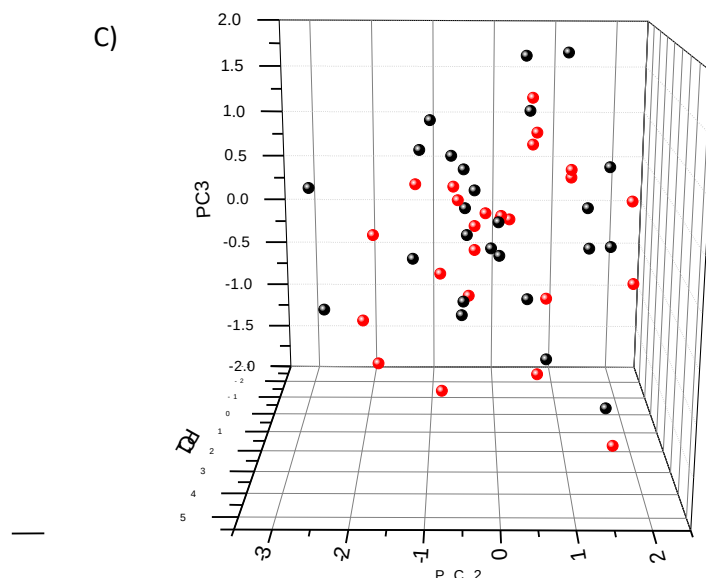
A)



B)







**Figura 24.** Gráficos na visão A) tridimensional, B) perfil e C) superior do espalhamento dos *scores* das 3 componentes principais (PC1, PC2 e PC3) das variáveis pós-tratamento com os esquemas I e II (esferas vermelhas e pretas, respectivamente).

Da mesma forma, buscando uma forma de determinar quais as variáveis são preponderantes para distinguir as respostas aos diferentes esquemas de tratamento, a classificação obtida na análise de discriminantes foi em torno de 60%, baixa para poder determinar quais os parâmetros preponderantes para diferenciar os tratamentos. Entretanto, os dados obtidos na análise de discriminantes para os diferentes tipos de tratamento levaram as variáveis relativas aos exames séricos e ao nível de comprometimento pulmonar a níveis bastante próximos, demonstrando que ambos esquemas de tratamento são eficazes na mesma proporção.

Os exames séricos apresentaram uma tendência de se aproximarem dos níveis de referência em ambos os esquemas de tratamento. Porém, mesmo com a cura microbiológica, outras variáveis também devem ser levadas em considerações para avaliar as possíveis sequelas causadas pela doença. Algumas dessas possíveis consequências da TB envolvem o dano pulmonar funcional e o comprometimento pulmonar [18]. Vários estudos que avaliaram a função pulmonar após o tratamento da

tuberculose mostraram que mais da metade dos pacientes que completaram o tratamento tiveram comprometimento funcional pulmonar [56].

Em relação aos resultados dos exames de esforço pulmonar, existem divergências sobre a desordem funcional mais comum em pacientes após o tratamento da tuberculose. Long *et al.* [66] determinou que o distúrbio restritivo era o mais prevalente em pacientes com áreas cavitárias, e em pacientes sem cavidades os exames eram normais. O distúrbio restritivo também foi predominante em pacientes com tuberculose avaliados por Candela *et al.* [67] e Mbatchou Ngahane *et al.* [56]. A destruição do parênquima pulmonar tem sido efeito característico de desordens do tipo restritivas [68]. Entretanto, a predominância de distúrbio obstrutivo encontrada em 48% dos pacientes do nosso estudo, conforme mostrado na Tabela 5, corroborou os resultados reportados por Willcox e Ferguson [58] e os dados de Lee e Chang [34].

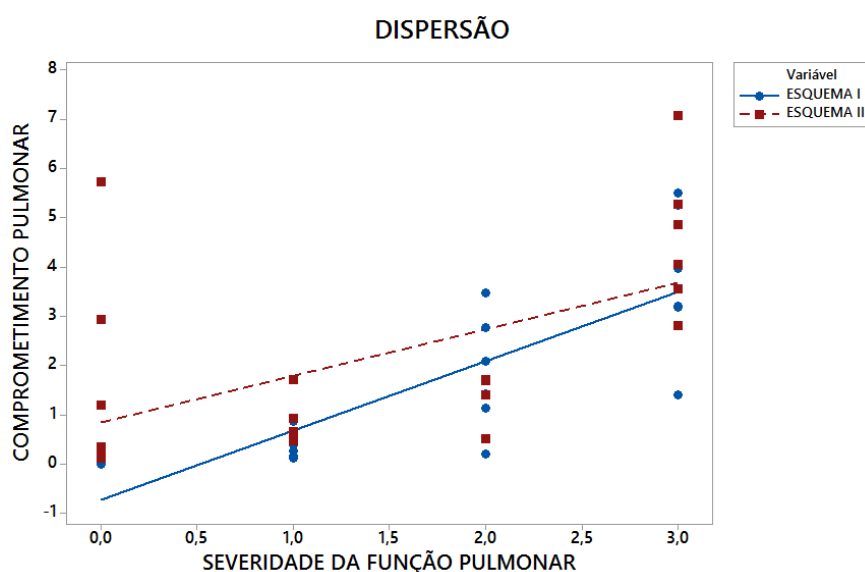
**Tabela 7.** Exames de esforço pulmonar de pacientes tratados com dois esquemas de medicação. DO: distúrbio obstrutivo; DR: distúrbio restritivo e DM: distúrbio misto.

| <b>FUNÇÃO PULMONAR</b> | <b>ESQUEMA I</b> | <b>ESQUEMA II</b> | <b>TOTAL</b> |
|------------------------|------------------|-------------------|--------------|
| <b>DO</b>              | 13/25 (52%)      | 11/25 (44%)       | 24/50 (48%)  |
| <b>DR</b>              | 6/25 (24%)       | 5/25 (20%)        | 11/50 (22%)  |
| <b>DM</b>              | 4/25 (16%)       | 3/25 (12%)        | 7/50 (14%)   |
| <b>NORMAL</b>          | 2/25 (8%)        | 6/25 (24%)        | 8/50 (16%)   |

O distúrbio obstrutivo, prevalente em nossos resultados, pode ser causado devido à parcial deterioração das paredes brônquicas responsáveis pelo fluxo aéreo, causando perda da tração radial e consequente dano no fluxo [68]. O estudo realizado por Chung *et al.* [57] também mostrou que o comprometimento brônquico observado nos pacientes com tuberculose tem sido um importante preditor da deterioração da função pulmonar e da presença dos distúrbios obstrutivos após o completo tratamento. Ainda vale ressaltar a quantidade de exames normais observada nos pacientes tratados com o esquema II (24%), sendo três vezes maior do que o encontrado no esquema I. Porém a quantificação

objetiva do comprometimento pulmonar nos pacientes com os exames de esforço pulmonar normais apresentaram alta variabilidade e não apresentou diferença estatística em relação aos demais distúrbios (Mann-Whitney,  $p > 0,05$ ).

Com os exames de esforço pulmonar também foi possível avaliar o grau de severidade do comprometimento funcional em relação a quantificação objetiva do comprometimento. Foram obtidos valores em uma escala de 0 a 3, correspondente a severidade da função pulmonar como normal, leve, moderada e grave [59]. O resultado desta relação está representado na Figura 25, a qual mostrou a relação do esforço pulmonar com o comprometimento pulmonar para ambos os esquemas de medicação. Desta forma, foi possível observar que uma maior lesão pulmonar ocasionou um maior dano pulmonar funcional.



**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.

Cabe ressaltar também que, apesar de ambos tratamentos apresentarem uma relação direta entre a quantificação objetiva do comprometimento pulmonar e a severidade do comprometimento funcional, levando-se em consideração os dados de dispersão obtidos,

o esquema de tratamento I apresentou uma melhor correlação entre os comprometimentos pulmonares funcionais e objetivos quando comparado ao esquema de tratamento II (coeficiente de Pearson = 0,66 vs 0,30 para os tratamentos I e II, respectivamente), como mostrado na Figura 24. A pior correlação para o esquema de tratamento II está relacionada com a maior variância apresentada na quantidade de exames de esforço pulmonar normais para os pacientes deste tratamento.

Nossos resultados corroboraram Chung e colaboradores, os quais observaram que a extensão radiológica avaliada de maneira subjetiva, da tuberculose em imagens de raios X, estaria associada ao comprometimento pulmonar funcional [57]. Báez-Saldaña e colaboradores confirmaram que as lesões pulmonares e o comprometimento pulmonar funcional são comuns em pacientes após o tratamento da tuberculose [68]. O estudo realizado por Plit *et al.* [69] também teve resultados similares, e demonstrou que o comprometimento pulmonar, avaliado através de escores radiológicos, foi um fator que influenciou na função pulmonar pós-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 cavitary 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.