

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
ESCOLA DE MEDICINA

ALYSSON RONCALLY SILVA CARVALHO

**QUANTIFICAÇÃO DO ACOMETIMENTO INTERSTICIAL
PULMONAR EM PACIENTES COM ESCLERODERMIA: DA
ESTRUTURA A FUNÇÃO PULMONAR**

Duque de Caxias
2019

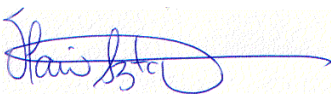
UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
ESCOLA DE MEDICINA

ALYSSON RONCALLY SILVA CARVALHO

**QUANTIFICAÇÃO DO ACOMETIMENTO INTERSTICIAL
PULMONAR EM PACIENTES COM ESCLERODERMIA: DA
ESTRUTURA A FUNÇÃO PULMONAR**

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho
de Conclusão de Curso II como um dos requisitos
para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Prof. Flávio Sztajnbok

Ass. 

Duque de Caxias
2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UNIGRANRIO – NUCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

- C331q Carvalho, Alysson Roncally Silva.
 Quantificação do acometimento intersticial pulmonar em pacientes com esclerodermia: da estrutura a função pulmonar / Alysson Roncally Silva Carvalho. – Duque de Caxias, 2019.
 67 f. ; 30 cm.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, 2019.
 “Orientador: Prof. Flávio Sztajnbok”.
 Referências: f. 42-46.
1. Medicina. 2. Pulmões – Doenças. 3. Esclerodermia sistêmica. 4. Fibrose pulmonar. I. Sztajnbok, Flávio Roberto. II. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy. III. Título.

CDD – 610

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ALYSSON RONCALLY SILVA CARVALHO

**QUANTIFICAÇÃO DO ACOMETIMENTO INTERSTICIAL
PULMONAR EM PACIENTES COM ESCLERODERMIA: DA
ESTRUTURA A FUNÇÃO PULMONAR**

Aprovado pela banca:

Prof. Raquel Nobre

Prof. [Assinatura]

Em 21 de Agosto 2019

Duque de Caxias
2019

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à minha esposa e companheira incansável, Lis Marie da Costa Carvalho.

Aos meus filhos, Giovanni Roncally Sampaio Carvalho e Eduardo Roncally Sampaio Carvalho pela compreensão na ausência e seus sorrisos ao me encontrar.

À Tia, emprestada, Rinat da Matta Gonçalves por tornar esse sonho possível.

Aos meus pais, Francisco de Assis Sampaio Carvalho e Eliane Silva Carvalho pela paciência e por sempre ter priorizado a nossa educação.

Às minhas irmãs, Nadja Cristina Silva Carvalho e Niedja Silva Carvalho pela amizade, companheirismo e respeito.

Aos meus tios, Antonio Sampaio de Carvalho e Dilciléia da Costa Carvalho pela confiança em mim depositada.

Ao meu orientador, Prof. Flávio Sztajnbok pela paciência e pelos preciosos momentos de discussão, diversão e aprendizado.

À equipe envolvida nos experimentos, Agnaldo Lopes, Bruno Rangel e Rosana Rodrigues; sem vocês nada seria possível.

Aos meus colegas de turma pela constante motivação, auxílio e disposição.

Ao Guilherme Almeida e Juliana Petersen por tornar a ida à faculdade e aos hospitais sempre mais divertidas.

RESUMO

Introdução: A doença intersticial pulmonar associada à esclerodermia (SSc-ILD) é um achado comum nestes pacientes e seu diagnóstico contribui para instituição de tratamento que atenua a progressão e a gravidade dos sintomas respiratórios. **Objetivos:** Quantificar automaticamente a SSc-ILD a partir de imagens de tomografia computadorizada de tórax (HRCT) em pacientes com esclerodermia (SSc) e investigar a associação entre a extensão da doença intersticial pulmonar (ILD) com alterações na função pulmonar e geometria de vias aéreas intra e extratorácicas. **Métodos:** Vinte e oito pacientes com SSc e 27 indivíduos sem doença pulmonar pareados por gênero, peso, altura e idade realizaram HRCT, espirometria, pletismografia de corpo inteiro e capacidade de difusão ao monóxido de carbono (DLCO). O grau de SSc-ILD foi determinado como a massa de tecido presente entre -500 e +100 *Unidades Hounsfield* (HU) normalizada pela massa total de tecido pulmonar (TLM), *Ground Glass* = $M_{(-500 - -100HU)} / TLM$. Como limite de normalidade considerou-se o maior valor de *Ground Glass* obtido no grupo controle (25%). **Resultados:** Dos 28 pacientes com SSc, 17 foram classificados como apresentando acometimento pulmonar (SSc-ILD) e estes apresentaram significativa redução da capacidade vital forçada (CVF) e da capacidade de difusão ao monóxido de carbono (DLCO) quando comparados com o grupo controle e pacientes com esclerodermia sem acometimento pulmonar (SSc No-ILD). Não houve alteração significativa da dinâmica de vias aéreas nos indivíduos com SSc-ILD. **Conclusão:** O método proposto possibilita a quantificação automática do acometimento pulmonar em pacientes com esclerodermia podendo ser utilizado por médicos não radiologistas para avaliação da extensão da fibrose pulmonar em pacientes com esclerodermia.

Palavras Chaves: Esclerodermia, Doença intersticial Pulmonar, Tomografia Computadorizada de Tórax, Densitovolumetria, Diagnóstico Auxiliado por Computação

ABSTRACT

Introduction: Scleroderma-associated interstitial lung disease (SSc-ILD) is a common finding in these patients and its diagnosis contributes to a treatment institution that mitigates the progression and severity of respiratory symptoms. **Objectives:** To automatically quantify SSc-ILD from chest-computed tomography (HRCT) imaging in scleroderma patients (SSc) and investigate the association between interstitial lung disease (ILD) extension with changes in lung function and intra and extrathoracic airway geometry. **Methods:** Twenty-eight patients with SSc and 27 individuals without lung disease matched for gender, weight, height, and age underwent HRCT, spirometry, full-body plethysmography, and carbon monoxide diffusion capacity (DLCO). The SSc-ILD was determined as the tissue mass present between -500 and +100 Hounsfield Units (HU) normalized by the total lung tissue mass (TLM), $\text{Ground Glass} = M (-500 \text{ up to } +100\text{HU}) / \text{TLM}$. Normality limit was the highest Ground Glass value obtained in the control group (25% of TLM). **Results:** Of the 28 patients with SSc, 17 were classified as having pulmonary involvement (SSc-ILD) and these showed significant reduction in forced vital capacity (FVC) and carbon monoxide diffusion capacity (DLCO) when compared with the control group and patients with scleroderma without pulmonary involvement (SSc No-ILD). There was no significant change in airway dynamics and geometry in individuals with SSc-ILD. **Conclusion:** The proposed method allows the automatic quantification of pulmonary involvement in patients with scleroderma and can be used by non-radiologists to evaluate the extent of pulmonary fibrosis in patients with scleroderma.

Keywords: Scleroderma, Pulmonary Interstitial Disease, Chest Computed Tomography, Densitovolumetry, Computer Aided Diagnosis

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ATS American Thoracic Society

Normally-Aerated Áreas normalmente aeradas

BIE Brônquio do lobo inferior esquerdo

BPD Brônquio principal direito

BPE Brônquio principal esquerdo

BSD Brônquio do lobo superior direito

BSE Brônquio do lobo superior esquerdo

CEP Comitê de Ética em Pesquisa

CPT Capacidade pulmonar total

CV Capacidade vital

CVF Capacidade vital forçada

ILD Doença intersticial pulmonar

dcSSc Esclerodermia forma cutânea difusa

DLco Capacidade de difusão ao monóxido de carbono

SSc Esclerodermia

FCM Faculdade de Ciências Médicas

FEF_{50%} Fluxo expiratório forçado em 50% da capacidade vital forçada

FIF_{50%} Fluxo inspiratório forçado em 50% da capacidade vital forçada

Ground Glass Opacidade em vidro fosco/espessamento reticular

HAP Hipertensão arterial pulmonar

HP Hipertensão pulmonar

Hyperinflated-Areas Áreas hiperinsufladas

HU Unidades Hounsfield

HUPE Hospital Universitário Pedro Ernesto

HUCFF Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

IMC Índice de massa corporal

ILD Doença pulmonar intersticial

lcSSc Esclerodermia forma cutânea limitada

Non-Aerated Areas Áreas não aeradas

Poorly-Aerated Areas Áreas pobremente aeradas

PPC Policlínica Piquet Carneiro

PEmax Pressão expiratória máxima

PGCM Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas

PFTs Testes de função pulmonar

PImax Pressão inspiratória máxima

Raw Resistência de vias aéreas

ROI Região de interesse

SBPT Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

SGaw Condutância específica de vias aéreas

SSc-ILD Doença intersticial pulmonar associada à esclerodermia

SHAQ Scleroderma Helth Assessment

CT Tomografia computadorizada

HRCT Tomografia computadorizada de alta resolução

TCLE Termo de consentimento livre e esclarecido

TLV Volume pulmonar total

TLM Fração de tecido que compõe o parênquima pulmonar

TFP Teste de função pulmonar

UERJ Universidade do Estado do Rio de Janeiro

UFRJ Universidade Federal do Rio de Janeiro

VA Volume alveolar

VEF1 Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VEF1/CVF Índice de Tiffeneau

VF Volume de fechamento

VR Volume residual

LISTA DE TABELAS

Tabela I: Características demográficas, dados clínicos e função pulmonar e densitovolumetria dos indivíduos do grupo controle e pacientes com esclerodermia.

Tabela II: Variáveis morfológicas das vias aéreas dos indivíduos do grupo controle e pacientes com esclerodermia.

Tabela III: Variáveis demográficas, função pulmonar e densitovolumetria considerando os pacientes com esclerodermia com menor ou maior acometimento pulmonar.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação esquemática do traçado espirométrico apresentando volumes e capacidades pulmonares.

Figura 2: Representação esquemática do pletismógrafo de corpo inteiro para medição do volume torácico de gás.

Figura 3: Representação esquemática do traçado da capacidade vital forçada em função do tempo.

Figura 4: Exemplo de uma tomografia computadorizada de alta resolução em plano axial, a máscara binária obtida após a segmentação semiautomática e a fusão da região segmentada e o corte original.

Figura 5: Exemplo do posicionamento das regiões de interesse na parte externa do tórax e na artéria aorta.

Figura 6: A) Segmentação das vias aéreas a partir do *software* 3DSlicer utilizando a extensão *AirwaySegmentation*. B) Reconstrução em 3D das vias aéreas e C) Reconstrução em 3D das vias aéreas e esqueleto após eskeletonização utilizando o *software* *AirwayProcessing*.

Figura 7: Figura ilustrativa apresentando o ângulo da seção transversa em relação ao eixo craniocaudal corrigido a partir de uma reta normal ajustada considerando a coordenada Z atual e dois cortes acima e abaixo do corte atual.

Figura 8: Matriz binária representada por uma superfície e o respectivo esqueleto após processo de eskeletonização com cada cor determinando um ramo da árvore traqueobrônquica.

Figura 9: Reconstrução 3D, planos axiais, esqueleto e indicação do plano usado para representação.

Figura 10: Ilustração esquemática da interface principal de visualização e processamento do *CT_Processing*.

Figura 11: Corte em plano axial e coronal apresentando as regiões segmentadas e as sub-segmentações em terço superior, médio e inferior.

Figura 12: Exemplo esquemático do processo de segmentação a partir das camadas mais externas do pulmão até que todo o parênquima pulmonar seja envolvido.

Figura 13: Representação de imagens de tomografia em corte axial, coronal e renderização em 3D do pulmão de um indivíduo do grupo controle, esclerodermia sem acometimento pulmonar e esclerodermia com acometimento pulmonar.

Figura 14: Histogramas do volume e da fração de tecido pulmonar em função da densidade nos grupos experimentais.

Figura 15: Comparação do nível de acometimento pulmonar entre os grupos considerando todo o pulmão, terço inferior, médio e superior.

Figura 16: Correlação entre o nível de acometimento pulmonar e a capacidade vital forçada expressa em percentual do valor predito considerando todos os pacientes do estudo.

Figura 17: Correlação entre o nível de acometimento pulmonar e a capacidade de difusão ao monóxido de carbono expresso em percentual do valor predito considerando todos os pacientes do estudo.

Figura 18: Comparação entre os grupos em diferentes profundidades de erosão a partir da camada mais externa do parênquima até contemplar todo o parênquima pulmonar.

LISTA DE ANEXOS

Anexo I: Parecer final da Comissão de Ética em Pesquisa

Anexo II: Termo de consentimento livre e esclarecido para pesquisa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO	3
3. OBJETIVOS	10
3.1 GERAL.....	10
3.2 ESPECÍFICOS	10
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
4.1 PACIENTES.....	11
4.2 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR	12
4.3 PROTOCLO DE AQUISIÇÃO DAS IMAGENS.....	14
4.4 SEGMENTAÇÃO DO PARÊNQUIMA PULMONAR E VIAS AÉREAS.....	15
4.5 DENSITOVOLUMETRIA.....	19
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
5. RESULTADOS	24
6. DISCUSSÃO	36
7. CONCLUSÃO	41
6. REFERÊNCIAS	42
7. ANEXOS	47

1. INTRODUÇÃO

A esclerodermia sistêmica (SSc) é uma doença rara, com apresentação clínica heterogênea. É considerada uma doença multissistêmica que cursa com extensa fibrose, disfunção autoimune e vascular, podendo evoluir para disfunção múltipla de órgãos incluindo acometimentos na pele, pulmão, coração e rins (1).

A evolução clínica pode ser insidiosa, progressiva e irreversível sendo responsável pela considerável morbidade e mortalidade associada à SSc (2). Dependendo da extensão do comprometimento da pele pela fibrose, os subtipos de SSc são caracterizados como forma cutânea limitada (lcSSc) ou forma cutânea difusa (dcSSc). Na lcSSc, há um acometimento da pele restrita às porções distais dos braços incluindo as mãos, face e pescoço. Na dcSSc o envolvimento da pele tende a se estender além dos cotovelos e joelhos (3).

De uma forma geral os pacientes com dcSSc apresentam um maior risco de desenvolvimento de doença intersticial pulmonar (ILD) nas fases mais precoces do curso clínico da doença quando comparados com os pacientes com lcSSc (4,5). A doença intersticial pulmonar associada à SSc (SSc-ILD) é, inicialmente caracterizada por um importante processo inflamatório que resulta em sintomas progressivos tais como dispneia, tosse produtiva, astenia, fadiga e piora das atividades instrumentais e de vida diária (6).

Considerando que a SSc-ILD se apresenta em um espectro progressivo e insidioso, estudos sugerem que o processo de fibrose pulmonar progride desde um acometimento subpleural, caracterizado por um padrão de vidro fosco na tomografia computadorizada de alta resolução (HRCT), até um padrão de pneumonia intersticial não específica (pneumonia atípica), caracterizado por consolidação e espessamento reticular do interstício com bronquiectasias de tração (2,7,8).

Uma vez que a SSc-ILD ocorre em mais de metade dos pacientes com SSc (7) e que o grau de acometimento pulmonar é bastante variável, a severidade dos sintomas apresenta um espectro desde sintomas subclínicos até significativo grau de doença pulmonar chegando à insuficiência respiratória e morte (8). Considerando a prevalência da SSc-ILD e os impactos na morbidade e mortalidade nestes pacientes é importante identificar os pacientes com

acometimentos pulmonares de forma precoce para que se evite ou se atenuem tanto a progressão da doença quanto a gravidade dos sintomas respiratórios (6,7).

A HRCT de tórax é o padrão ouro para a detecção de ILD, pois fornece uma descrição da extensão e da gravidade em todo o volume pulmonar (9). No entanto, a classificação da extensão da ILD por HRCT, de uma forma geral, tem baixa concordância entre observadores, mesmo entre radiologistas experientes (10,11). Por outro lado, a avaliação quantitativa da HRCT tórax (Q-HRCT), a partir de *softwares* e métodos dedicados, permite que essa limitação seja superada por meio da quantificação do volume e massa de tecido pulmonar em cada *voxel* que compõe a imagem, permitindo um cálculo mais exato do grau de acometimento pulmonar (12-15). Tais *softwares* podem vir a ser incluídos, sob a forma de um *plugin*, em diferentes plataformas gratuitas de visualização de imagens médicas tais como HOROS ou 3D-Platform tornando a avaliação da ILD também disponível para médicos não radiologistas.

O presente projeto tem como objetivos principais a quantificação automática e avaliação da extensão da doença intersticial pulmonar a partir de imagens de HRCT em pacientes com SSc em suas formas cutânea limitada e difusa. Pretende-se ainda investigar a associação entre a extensão da ILD com as alterações na função pulmonar, a partir da avaliação da capacidade vital forçada (FVC) e da capacidade de difusão pulmonar (DL_{CO}), reconhecidos como importantes preditores da deterioração da função pulmonar na SSc (8,16). Finalmente, será investigada a associação entre a presença e extensão da ILD e as repercussões na dinâmica de vias aéreas, a partir de medidas espirométricas, e as características geométricas das vias aéreas intra- (brônquio principal direito e esquerdo) e extra-torácicas (traqueia) obtidas a partir de imagens de HRCT.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR

MECÂNICA ESTÁTICA: ESPIROMETRIA E PLETISMOGRAFIA CORPORAL

A cada ciclo ventilatório os músculos inspiratórios, diafragma e escalenos, vencem pelo menos duas forças que se opõem ao enchimento dos pulmões: a pressão resistiva e a pressão elástica(17,18).

Uma vez que a pressão muscular vence as chamadas pressões de oposição, há uma variação dinâmica dos volumes pulmonares que é de interesse clínico e pode ser mensurada pela espirometria. Neste exame, três volumes e duas capacidades pulmonares podem ser medidos e comparados com valores de referência padronizados para o sexo, idade e altura(19-21). O volume residual (VR), a capacidade pulmonar total (CPT) e a capacidade residual funcional (CRF) não podem ser medidos diretamente pela espirometria sendo necessário o exame de pletismografia de corpo inteiro ou o método de diluição de gases inertes onde o hélio é preferencialmente utilizado (17).

Todos os volumes pulmonares são partes da CPT que representa o volume total de ar que pode estar contido nos pulmões. Em última instância, uma capacidade pulmonar é composta de dois ou mais volumes pulmonares. O volume corrente (V_c), que consiste no volume de ar mobilizado a cada ciclo respiratório; o volume de reserva inspiratório (VRI), volume que pode ser inspirado acima do nível do volume corrente; e o volume de reserva expiratório (VRE), volume que pode ser exalado a partir de uma expiração relaxada, são os volumes mensuráveis no exame espirométrico. A partir destes volumes pode-se computar duas capacidades pulmonares a saber: capacidade vital (CV) que consiste no somatório do V_c , VRI e VRE e capacidade inspiratória (CI), que é a soma do V_c e o VRI.

No exame espirométrico o paciente inicialmente ventila normalmente ao espirômetro, e o V_c é medido. Então, solicita-se que o paciente inale todo o volume de ar possível e o exale com toda a força e completamente o que resultará em um traçado espirométrico típico como apresentado de forma esquemática na Figura 1.

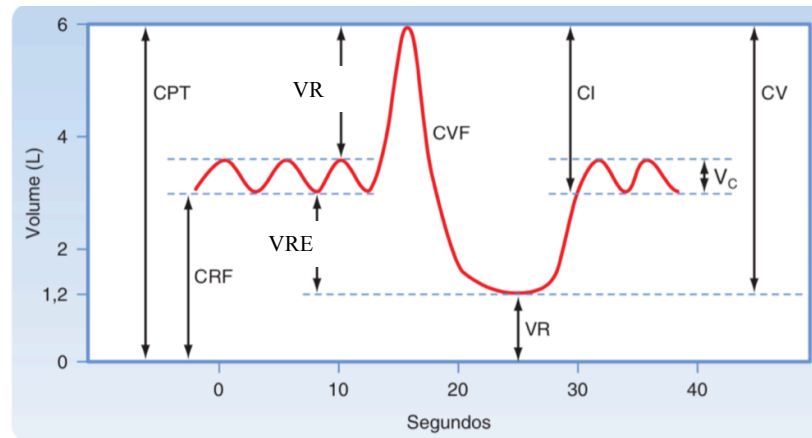


Figura 1: Representação esquemática do traçado espirométrico apresentando os quatro volumes e capacidades pulmonares. V_c , volume corrente; VRI , volume de reserva inspiratório; VRE , volume de reserva expiratório; VR , volume residual; CPT , capacidade pulmonar total ($V_c + VRI + VRE + VR$); CVF , capacidade vital forçada ($V_c + VRI + VRE$); CI , capacidade inspiratória ($V_c + VRI$) e CRF , capacidade residual funcional ($VRE + VR$). Adaptado de (22).

A CRF pode ser determinada por um método físico, que é baseado na lei de Boyle-Mariotte, que por sua vez é uma particularidade da lei de Clapeyron. A lei de Émile Clapeyron, também conhecida como equação dos gases ideais, é descrita como:

$$PV = nRT \quad (1)$$

onde P é a pressão exercida por um gás, V é o volume do gás, n é o número de mols do gás, R é a constante universal dos gases ideais e T é a temperatura na escala Kelvin. Se nRT são constantes então a Equação 1 pode ser reescrita como $PV = K$ (Lei de Boyle-Mariotte).

Na pletismografia de corpo inteiro o paciente é posicionado sentado dentro de uma caixa (pletismógrafo) hermeticamente fechada (Figura 2). Antes de serem tomadas as medidas, o pletismógrafo deve ser repetidamente ventilado em direção ao exterior, até que pouca ou nenhuma flutuação da pressão seja medida no interior da caixa. Em seguida um obturador impede a entrada de ar para o paciente a partir de uma expiração relaxada, retraindo o gás no pulmão neste volume pulmonar, e o paciente é instruído a ofegar levemente e a realizar esforços inspiratórios e expiratórios contra o obturador fechado, a um ritmo de 1 a 2 respirações por segundo. No final da expiração, a pressão dentro do tórax do paciente é idêntica a pressão atmosférica. Durante a inspiração com o obturador fechado, o gás no tórax

é expandido e a pressão intratorácica cai. O oposto ocorrerá com o volume e a pressão da caixa.

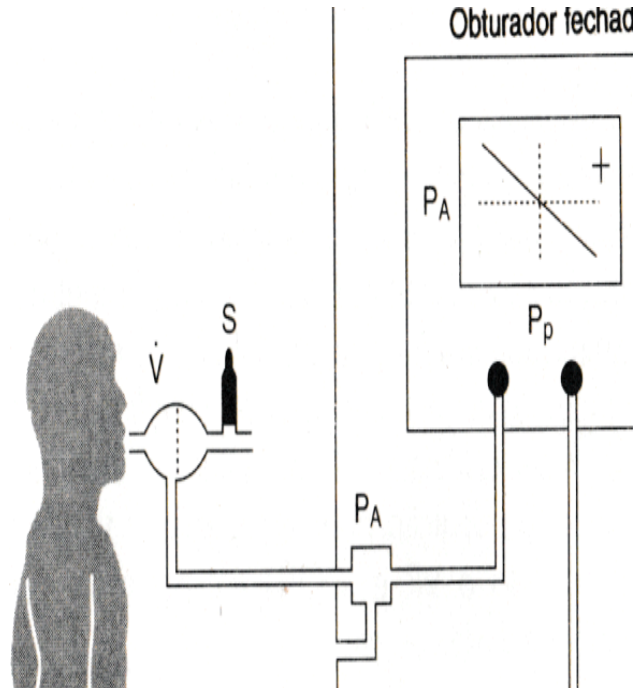


Figura 2: Representação esquemática do pletoresímetro de corpo inteiro para medição do volume torácico de gás (VTG). Quando o obturador (S) está fechado na capacidade residual funcional, o indivíduo tenta ventilar, de maneira que o ar no tórax é comprimido e descomprimido. Quando o volume do tórax aumenta, o volume da caixa diminui e vice versa. A relação entre a pressão alveolar (P_A) e a pressão no pletoresímetro (P_p) é constante com coeficiente angular negativo e apresentada a cada incursão ventilatória (22).

A relação entre as variações da pressão na entrada de vias aéreas e do volume de gás torácico bem como as variações da pressão na caixa ou no volume da caixa podem ser acompanhadas continuamente em um osciloscópio. Como a pressão do gás nos pulmões no momento do fechamento do obturador (final de uma expiração relaxada) é igual a própria pressão atmosférica (970 cmH₂O, pressão atmosférica menos a pressão de vapor de água na temperatura corporal no momento da medida), as mudanças na pressão de vias aéreas e volume pulmonar ou volume da caixa durante os esforços inspiratórios com o obturador fechado são usados para calcular o volume de gás no tórax (VGT). De acordo com a lei de Boyle-Mariotte:

$$P_{A \text{ inicial}} \times V_{\text{inicial}} = P_{A \text{ final}} \times V_{\text{final}} \quad (2)$$

No caso do pletismógrafo, P_{inicial} é a pressão no final da expiração relaxada com o obturador fechado, e deve equivaler a pressão atmosférica menos a pressão da vapor de água (970 cmH₂O). V_{inicial} é o volume de gás contido nos pulmões no final de uma expiração relaxada, ou seja, a CRF. P_{final} e V_{final} correspondem a pressão e o volume ao final da inspiração com o obturador fechado. Note que $P_{\text{A final}}$ pode ser substituída por $P_{\text{A inicial}} + \Delta P_{\text{A}}$ e V_{final} pode ser substituído por $V_{\text{inicial}} + \Delta V$. Dessa forma, a Equação 2 pode ser reescrita como:

$$P_{\text{A inicial}} \times \text{CRF} = (P_{\text{A inicial}} + \Delta P) \times (\text{CRF} + \Delta V) \quad (3)$$

$$P_{\text{A inicial}} \times \text{CRF} = P_{\text{A inicial}} \times \text{CRF} + P_{\text{inicial}} \times \Delta V + \Delta P \times \text{CRF} + \Delta P \times \Delta V \quad (4)$$

como $\Delta P \times \Delta V$ são muito pequenos, uma vez que o obturador se encontra fechado, podemos assumir que $\Delta P \times \Delta V$ tende a zero. Assim a Equação 4 pode ser reescrita como:

$$- (\Delta P \times \text{CRF}) = P_{\text{inicial}} \times \Delta V \quad (5)$$

isolando-se a CRF temos que:

$$\text{CRF} = - P_{\text{inicial}} \times \Delta V / \Delta P \quad (6)$$

Desconsiderando o sinal, substituindo P_{inicial} por 970 cmH₂O temos que a CRF é:

$$\text{CRF} = 970 \times \text{tang}(\Delta P / \Delta V) \quad (7)$$

Uma vez que conhecemos a CRF e o VRE, que fora medido na espirometria convencional, podemos calcular o VR ($\text{VR} = \text{CRF} - \text{VRE}$). Com o VR, podemos agora obter a CPT ($\text{VRI} + V_c + \text{VRE} + \text{VR}$).

MECÂNICA DINÂMICA

As propriedades resistivas são essencialmente dependentes do fluxo de ar e dependem basicamente do atrito do ar com ele mesmo assim como do ar com as paredes das vias aéreas (17,18).

No exame espirométrico o traçado apresentado na Figura 2 pode ser obtido durante uma expiração máxima e forçada a partir da CPT. A capacidade vital forçada contém informação considerável a respeito da resistência ao fluxo de ar durante a expiração. Para eliminar os artefatos, deve-se usar um equipamento de registro composto por um

pneumotacógrafo para medida do fluxo exalado devendo este instrumento apresentar uma baixa resistência. O teste é realizado com o paciente em posição sentada ou ereta, e com o nariz ocluído por um clipe nasal.

Inicialmente, deve ser permitido que o paciente ventile normalmente e que então inspire lenta e profundamente até a CPT. Imediatamente o paciente deve expirar o mais forte e rápido quanto possível até o VR. Este processo requer uma total cooperação do paciente que deve ser estimulado continuamente a continuar a soprar por no mínimo 6 segundos, até que nenhum ar saia mais dos seus pulmões. Esta manobra deve ser repetida ao menos três vezes, até que dois esforços máximos reproduzíveis sejam obtidos.

A CVF pode ser analisada de várias maneiras. O processo mais simples avalia o volume de ar expelido em um certo período, preferivelmente ao longo do primeiro segundo, convencionalmente denominado volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1). Alternativamente, pode-se medir o fluxo médio de ar durante a metade da capacidade vital forçada denominado fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada. Um traçado típico é apresentado os dois métodos de medida é apresentado na Figura 3.

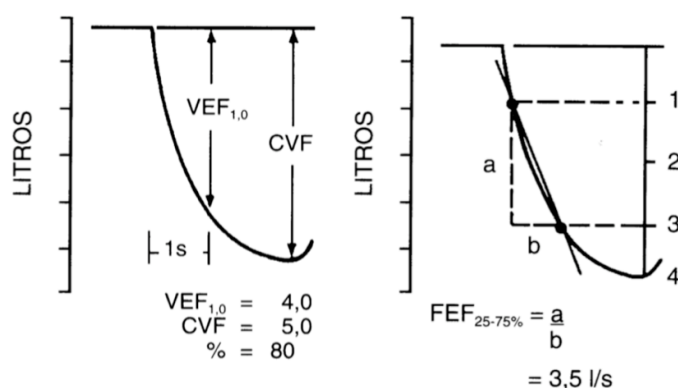


Figura 3: Representação esquemática do traçado da capacidade vital forçada em função do tempo. À esquerda nota-se o cômputo do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e da relação entre o VEF_1 e a capacidade vital forçada (VEF_1/CVF). À direita nota-se o cômputo do fluxo médio na metade da capacidade vital forçada (CVF), entre 25 e 75% da CVF. Este parâmetro denominado fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% ($FEF_{25-75\%}$) pode ser considerado como um indicador da velocidade com que o ar se desloca ao longo da metade de uma expiração forçada máxima. Adaptado de West, 2012.

Uma prática comum durante o exame espirométrico envolve o registo da relação entre o volume e os níveis de fluxo máximo ou de pico ($\dot{V}_{max}$) a partir da CVF. O pico de fluxo reflete predominantemente o atrito nas grandes vias aéreas ou vias aéreas superiores

sendo esse atrito esforço dependente. Em volumes pulmonares mais baixos o atrito do gás nas pequenas vias aéreas acaba sendo responsável pelo fluxo sendo essa região reconhecida como região esforço independente (Figura 3) (17).

A resistência das vias aéreas pode ser determinada a partir de medidas simultâneas do fluxo de ar e da pressão necessária para superar essa resistência ao fluxo, que na prática consiste na diferença entre a pressão nos alvéolos e a pressão na boca(17,18).

ACOMETIMENTOS PULMONARES NA ESCLERODERMIA (SSc-ILD)

Em um estudo recente do grupo da *European Scleroderma Trials and Research* (EULAR) avaliou 3656 pacientes com SSc indicando que cerca de 53% dos pacientes com dcSSc apresentavam ILD enquanto apenas 35% dos pacientes com lcSSc apresentavam acometimentos pulmonares(23). Em estudos com autópsia, cerca de 100% dos pacientes apresentaram envolvimento do parênquima pulmonar(7,24).

A detecção precoce dos envolvimento pulmonares dependem do método de avaliação empregado. Em um estudo cerca de 56% (N = 23) dos pacientes com SSc apresentam repercussões pulmonares observadas na radiografia de tórax (7), mas este número aumenta para 85 a 90% quando a tomografia computadorizada de alta resolução (HRCT) é utilizada como ferramenta diagnóstica nos mesmo pacientes (25). Steen *et al.* (1994) Reportaram que entre 40 a 70% dos pacientes com SSc (N=890) apresentaram anormalidades nos testes de função pulmonar (PFTs). Adicionalmente, pacientes com SSc estão em risco de desenvolver hipertensão arterial pulmonar (PAH), fibrose de órgãos internos e crises de hipertensão renal (7, 26).

Os acometimentos pulmonares causam significativa morbidade e mortalidade em pacientes com SSc e representam um importante desafio em termos de entendimento, diagnóstico e manejo clínico(4). Apesar das taxas de mortalidade associada à SSc não ter se modificado significativamente nos últimos 40 anos, a proporção de mortes associadas à acometimentos pulmonares tem aumentado(16,27). Desta forma, a doença intersticial pulmonar e a PAH são, no momento, as principais causas de morte em pacientes com SSc, respondendo por 33% e 28% dos casos, respectivamente(7,28).

De uma forma geral recomenda-se que todos os pacientes com SSc devem realizar PFTs no momento do diagnóstico contemplando, no mínimo, a FVC e o DL_{CO} (7). Nos pacientes com fenótipos mais agressivos, as PFTs devem ser realizadas mais frequentemente, entre 3-6 meses (7). Todos os pacientes devem ser vistos com frequência e de forma mais intensa por vários anos. Sinais de alerta incluem pacientes com PFTs inicialmente normais que apresentam redução dos parâmetros em torno de 5% em 6 meses ou progressão da dispneia. Pacientes com dispneia mas com PFTs normais ou pacientes com diagnóstico de SSc e PFTs anormais, devem realizar exames de HRCT(29).

Mais de 40% dos pacientes apresentam alterações compatíveis com padrão restritivo nas PFTs e significativo envolvimento pulmonar pode ser detectado nos pacientes com SSc com cerca de três anos de tempo de diagnóstico(5,30).

Uma medida anormal da CVF tem sido reportada como um preditor da progressão para fases tardias da doença pulmonar e quanto menor a CVF no momento do diagnóstico maior a mortalidade dos pacientes com SSc. O grau de evidências radiológicas de acometimento pulmonar em pacientes com SSc no diagnóstico também representa um importante preditor de progressão de doença assim como de mortalidade(30,31).

Em um estudo com 305 pacientes com SSc, a HRCT sem evidências de fibrose pulmonar foi um importante marcador para o segmento de até três anos sem evidências de fibrose pulmonar. Adicionalmente, as alterações dos padrões radiológicos em pacientes com SSc parecem se correlacionar com a eficácia do tratamento(8).

Carpelli *et al.* (2015), sugere que uma avaliação combinada a partir da HRCT e PFTs para diferenciar pacientes com forma extensiva e limitada de doença pulmonar. Pacientes com mais de 20% de anormalidades na HRCT são considerados como tendo extenso acometimento pulmonar e aqueles com menos de 20% com tendo doença limitada(7). Se a avaliação da HRCT não for conclusiva, os pacientes são considerados como tendo doença pulmonar extensa se a CVF < 70% do predito e limitada se a CVF $\geq$ 70% do predito(32). É importante salientar que não é necessário que a CVF seja menor que 70% para que se considere que há doença pulmonar.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Desenvolver e implementar um conjunto de métodos computacionais automáticos e quantitativos para o diagnóstico de fibrose pulmonar assim como a avaliação da extensão do acometimento do parênquima pulmonar em imagens de tomografia computadorizada de alta resolução de pacientes com esclerodermia.

3.2 ESPECÍFICOS

Determinar quantitativamente o nível de vidro fosco e consolidação/espessamento reticular do parênquima pulmonar em pacientes com SSc e em indivíduos sem evidências radiológicas de acometimentos pulmonares e sem diagnóstico de SSc (grupo controle).

A partir do grupo controle, definir um ponto de corte que represente a máxima fração de tecido com densidade compatível com o padrão de vidro fosco e consolidação/espessamento reticular do parênquima pulmonar.

Aplicar esse ponto de corte em pacientes com SSc para o diagnóstico e quantificação da extensão da fibrose pulmonar intersticial.

Avaliar a possível associação entre o nível de acometimento pulmonar, determinado do ponto de vista radiológico, e as alterações nos volumes estáticos e dinâmicos avaliados a partir de pletismografia de corpo inteiro e espirometria nos pacientes com SSc.

Avaliar a possível associação entre o nível de acometimento pulmonar e a capacidade de difusão pulmonar.

A partir da avaliação de parâmetros morfológicos da traqueia, brônquio principal direito e esquerdo, avaliar a ocorrência de instabilidade de vias aéreas intra e extra-torácicas e sua associação com parâmetros espirométricos correspondentes à obstrução de vias aéreas assim como o nível de ILD.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 PACIENTES

O presente projeto trata-se de um estudo transversal sem intervenção onde 43 pacientes com SSc foram consecutivamente incluídos entre Fevereiro de 2016 e Setembro de 2017. Todos os pacientes foram diagnosticados com SSc de acordo com critérios da *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* (33) estando os mesmos acompanhados no ambulatório de Reumatologia e Doenças Pulmonares Intersticiais da Policlínica Piquet Carneiro da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Adicionalmente 27 indivíduos sem evidências radiológicas de lesões pulmonares foram utilizados como controles.

Este estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE (CEP-HUPE) (CAAE: 50752615.9.0000.5259), sob o número de comprovante 112825/2015, com data final da relatoria de 12/11/2015 (Anexo I). Não houve conflitos de interesse por parte do autor na realização deste trabalho.

Todos os pacientes foram previamente informados a respeito da pesquisa e consentiram com a realização do trabalho por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Anexo II), que fora previamente apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUPE. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) informa o tipo de pesquisa, seus objetivos e esclarece que a participação do sujeito é voluntária, não prevê qualquer ressarcimento e que tanto sua participação quanto a não concordância em participar do estudo não acarretaria em qualquer tipo de prejuízo. No TCLE, também se estabelece um compromisso com a privacidade dos pacientes e a utilização confidencial e sigilosa dos dados colhidos.

Durante o presente estudo todos os pacientes permaneceram com o esquema terapêutico da doença de base podendo tal esquema ser reavaliado conforme progressão da doença.

Todos os indivíduos realizaram provas de função pulmonar para avaliação dos volumes e capacidades pulmonar, a partir da pletismografia de corpo inteiro, além da espirometria e capacidade de difusão de monóxido de carbono. Para avaliação radiológica dos

acometimentos pulmonares foram feitas HRCT em tomógrafo *multislice* de 64 canais, durante pausa inspiratória após inspiração ao nível da capacidade pulmonar total e em pausa expiratória, ao nível da capacidade residual funcional. Todas as imagens foram reconstruídas em alta resolução.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- 1) Idade acima de 18 e abaixo de 80 anos.
- 2) Diagnóstico de ES com envolvimento pulmonar segundo os critérios do *American College of Rheumatology* por um especialista em Reumatologia.
- 3) Sintomático respiratório – dispneia ou tosse .
- 4) Estáveis do ponto de vista clínico.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 1) Diagnóstico de asma, DPOC ou outra pneumopatia crônica.
- 2) Carga tabágica maior que 10 maços-ano no passado.
- 3) Gestação ou desejo de engravidar nos próximos seis meses.
- 4) Impossibilidade para realização da TC de tórax.
- 5) Impossibilidade de realizar os testes de função pulmonar.
- 6) Indivíduos com história de infecção respiratória nos últimos 30 dias.
- 7) Diagnóstico prévio de hipertensão pulmonar
- 8) Outras colagenoses associadas

4.2 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR

Em todos os exames para avaliação da função pulmonar foi utilizado o sistema HD CPL (nSpire Health Inc., Longmont, CO, USA), do Setor de Provas de Função Pulmonar do HUPE. Os protocolos para cada medida são sumarizados a seguir. Todos os exames para

avaliação da função pulmonar foram realizados no Serviço de Pneumologia (Setor de Provas de Função Pulmonar) do HUPE/UERJ no mesmo dia dos exames tomográficos nos pacientes com SSc ou no máximo uma semana após a tomografia na impossibilidade de realização no mesmo dia. Todos os exames foram realizados na presença de pelo menos um médico para supervisionar a execução dos mesmos.

MEDIDA DE VOLUMES PULMONARES DINÂMICOS

Para medição dos volumes pulmonares mobilizáveis foi realizado um exame espirométrico. Neste trabalho, as equações de referência utilizadas para estimativa dos parâmetros espirométricos foram as propostas por Pereira *et al.* (20) Todos os exames seguiram a padronização da *American Thoracic Society e da European Respiratory Society*, 2005 (MILLER *et al.*, 2005).

Os pacientes foram inicialmente orientados a evitar o consumo de álcool ou café nas últimas 4-6 horas antes da avaliação espirométrica. Adicionalmente, foi recomendado que se evitasse refeições pelo menos 1 hora antes do exame. Antes do teste, os pacientes repousaram por cerca de 5 a 10 minutos, e foram orientados por um técnico quanto ao exame e as manobras específicas que deveriam ser claramente compreendidas pelos sujeitos. Durante o teste, os sujeitos permaneceram na posição sentada e com a cabeça em posição neutra, fazendo uso do clipe nasal (20). Os valores obtidos foram comparados com valores previstos adequados para a população brasileira avaliada (34); (35).

A partir deste exame foram obtidos o volume corrente, volume de reserva inspiratório, volume de reserva expiratório, capacidade vital forçada, volume expiratório forçado no primeiro segundo assim como a relação VEF_1/CVF . Todas as variáveis são expressas em valores absolutos e porcentagem do predito para sexo, idade e altura.

MEDIDA DE VOLUMES PULMONARES ESTÁTICOS

No pletismógrafo de corpo inteiro, foram realizadas pelo menos três manobras de esforços respiratórios rápidos e superficiais (*panting*). O procedimento era previamente explicado e demonstrado ao participante (36). Neste estudo, foram utilizadas as equações de Neder para o cálculo dos volumes pulmonares estáticos (19) sendo medidos a capacidade

pulmonar total (CPT), capacidade residual funcional (CRF) e volume residual (VR). Adicionalmente, a resistência de vias aéreas (Raw) e a complacência do sistema respiratório (SGaw) pôde ser determinada pelo mesmo exame.

AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DE DIFUSÃO PULMONAR

Para avaliação da capacidade de difusão pulmonar utilizou-se o método de capacidade de difusão ao monóxido de carbono (DLco). As medições foram realizadas após repouso de cinco minutos. Um volume da amostra de 0,5 a 1 L foi coletado ao longo de quatro segundos, após uma apneia inspiratória de aproximadamente 10 segundos. Foi realizada uma média aritmética de pelo menos dois procedimentos. Determinações em duplicata deveriam situar-se dentro de 10% ou 3 ml CO/min/mmHg (20). As equações de referência utilizadas neste estudo foram propostas por Neder, 1999 (19).

4.3 PROTOCOLO DE AQUISIÇÃO DAS IMAGENS

Os exames de imagem foram realizados no Departamento de Radiologia no HUCFF/UFRJ em um intervalo de tempo não superior a um mês após a realização dos exames de função pulmonar.

Todas as imagens foram obtidas em um tomógrafo helicoidal de 64 canais (Philips Medical Systems, Cleveland, OH, USA) capaz de realizar aquisições volumétricas com reconstrução multiplanar subsequente. Todas as aquisições foram realizadas em corte axial com os sujeitos em posição supina (decúbito dorsal) utilizando 120 kVp e 125 a 402 mA (com ajustes variando de acordo com o biotipo do paciente), espessura do corte de 2 mm com sobreposição de 1 mm desde o tronco da veia jugular até o processo xifoide durante uma inspiração máxima, ao nível da capacidade pulmonar total, e uma expiração ao nível da capacidade residual funcional. Não foram utilizados exames com contraste iodado.

Após a aquisição, as imagens foram reconstruídas em uma matriz de 512 x 512 e em alguns casos 728 x 728 com um filtro de alta frequência (*Kernel FC52*) com largura de janela de 1200 HU e centrada em -800 HU.

4.4 SEGMENTAÇÃO DO PARÊNQUIMA PULMONAR E VIAS AÉREAS

As imagens de tomografia dos pacientes foram importadas em formato DICOM e os pulmões foram segmentados excluindo-se, para tal, a borda interna do gradil costal assim como as vias aéreas superiores. Para tal, foi utilizado o algoritmo semiautomático *GeneratePartialLungLabelMap*, disponível no plug-in *Chest Imaging Platform* do software 3Dslicer. O resultado final consiste em uma segmentação do parênquima e das vias aérea de maneira individualizada. Adicionalmente, por meio de uma inspeção visual, foi possível incluir regiões que deveriam ser incluídas e foram ignoradas assim como remover regiões adicionadas indevidamente (Figura 4).

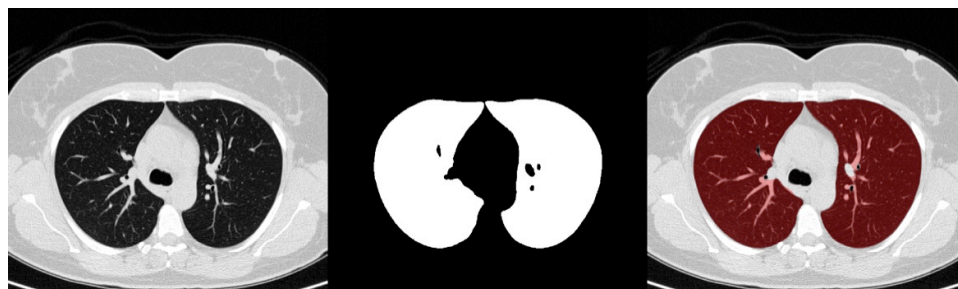


Figura 4 – Exemplo de uma HRCT em plano axial, a máscara binária obtida após a segmentação semiautomática e a fusão da região segmentada e o corte original.

Após a segmentação do parênquima pulmonar e das vias aéreas, foi realizado um reescalonamento das imagens para que todos os sujeitos tivessem suas imagens representadas na mesma escala de densidade. Nesta etapa, uma ROI circular foi posicionada externamente ao corpo e outra ROI de mesmo formato e mesma área foi colocada na aorta descendente (Figura 5). Em seguida, o valor médio em HU dos *voxels* presentes no interior de ambas as ROIs foram computados. De posse dos valores médios externos ao corpo e da aorta descendente, uma reta de calibração foi ajustada, por meio do método dos mínimos quadrados, utilizando os valores encontrados com as ROIs externa e na aorta como variáveis independentes e os valores -1000 e 50 HU, respectivamente, como variáveis explanatórias (37). De posse do coeficiente angular e do intercepto da reta de calibração, um reescalonamento, foi realizado pela multiplicação dos *voxels* pelo coeficiente angular com conseguinte soma com o valor do intercepto.

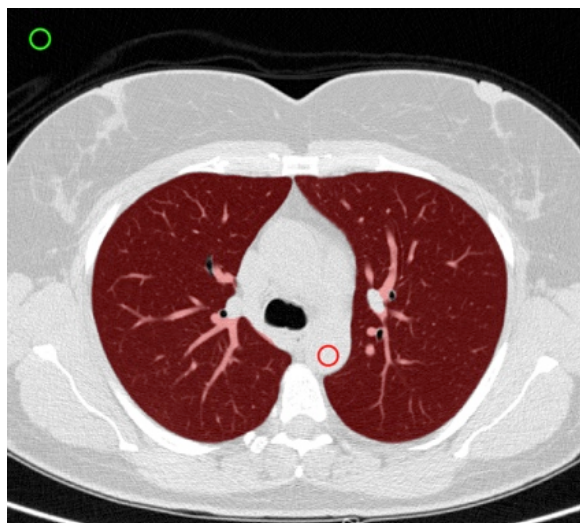


Figura 5 – Exemplo do posicionamento das regiões de interesse na parte externa do corpo (verde) e na aorta (vermelho). De posse destas regiões, os valores de densidade média da aorta e da ROI externa ao corpo foram utilizados no procedimento de reescalonamento usando os valores de -1000 e 50 HU, respectivamente, como valores de referência.

Tanto nas imagens inspiratórias quanto nas imagens expiratórias as vias aéreas foram segmentadas no *software* 3DSlicer utilizando a extensão *AirwaySegmentation*. Ao final do processamento, um arquivo .nrrd (Nearly Raw Raster Data) foi salvo e importado em um programa escrito em Matlab[®] e criado pelo Laboratório de Engenharia Pulmonar denominado *Airway Processing* (38,39). Em seguida, dois processos distintos foram executados: 1) O arquivo .nrrd foi lido e transformado em uma matriz binária de dados. Por meio desta, o processo de esqueletonização foi iniciado. Um esqueleto composto por diversos pontos foi então produzido (Figura 6). 2) A partir do esqueleto e suas coordenadas nos plano X, Y e Z, foi executado um processamento individual de todos os pontos com o uso do comando *slice*. O ângulo da seção transversa em relação ao eixo craniocaudal foi corrigido a partir de uma reta normal ajustada considerando a coordenada Z atual e dois cortes acima e abaixo do corte atual. A reta foi ajustada a partir do método dos mínimos quadrados (Figura 7).

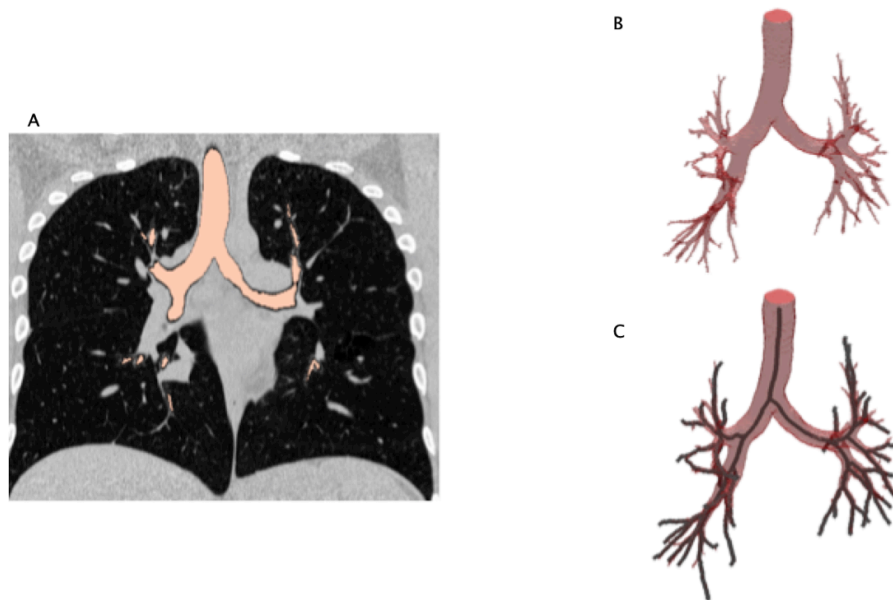


Figura 6: A) Segmentação das vias aéreas a partir do *software* 3DSlicer utilizando a extensão *AirwaySegmentation*. B) Reconstrução em 3D das vias aéreas e C) Reconstrução em 3D das vias aéreas e esqueleto após esqueletonização utilizando o *software* *Airway Processing*.

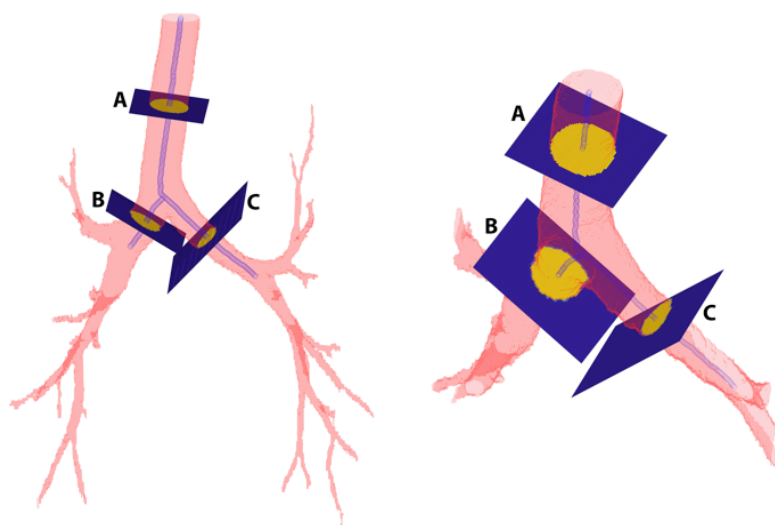


Figura 7: Figura ilustrativa apresentando o ângulo da seção transversa em relação ao eixo craniocaudal corrigido a partir de uma reta normal ajustada considerando a coordenada Z atual e dois cortes acima e abaixo do corte atual. São apresentados os planos de corte corrigidos em três pontos representativos na traqueia (Plano A), no brônquio principal direito (Plano B) e no brônquio principal esquerdo (Plano C).

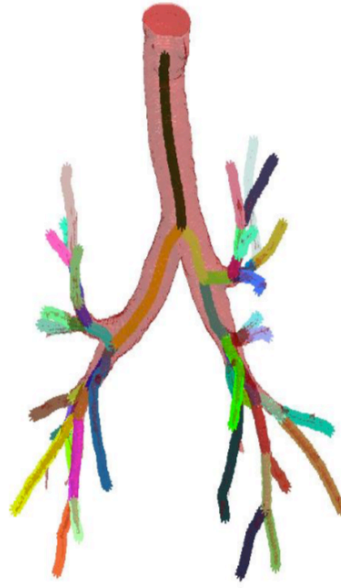


Figura 8: Matriz binária representada por uma superfície e o respectivo esqueleto após processo de eskeletonização com cada cor determinando um ramo da árvore traqueobrônquica.

Em ambiente o MatLab (MathWorks®, Natick, MA, EUA), as informações obtidas individualmente pelo comando *slice* foram catalogadas com comando *region props* e os seguintes dados foram obtidos: 1) área; área da luz traqueal seccionada em plano axial após correção do ângulo de secção. A área foi calculada multiplicando o valor da área do pixel pelo número de pixels presentes; 2) perímetro; 3) excentricidade (um valor compreendido entre 0 e 1, onde 1 é um segmento de linha e 0 um círculo) obtido de acordo com:

$$Eccentricity = 2 * \frac{\sqrt{\frac{(MaAL)^2}{2} - \frac{(MiAL)^2}{2}}}{MaAL} \quad (1)$$

onde MaAL é o maior diâmetro e MiAL o menor diâmetro da elipse equivalente; 4) diâmetro equivalente ($Equivalent\ diameter = \frac{\sqrt{4 * area}}{\pi}$); 5) maior diâmetro; e 6) menor diâmetro (Figura 9).

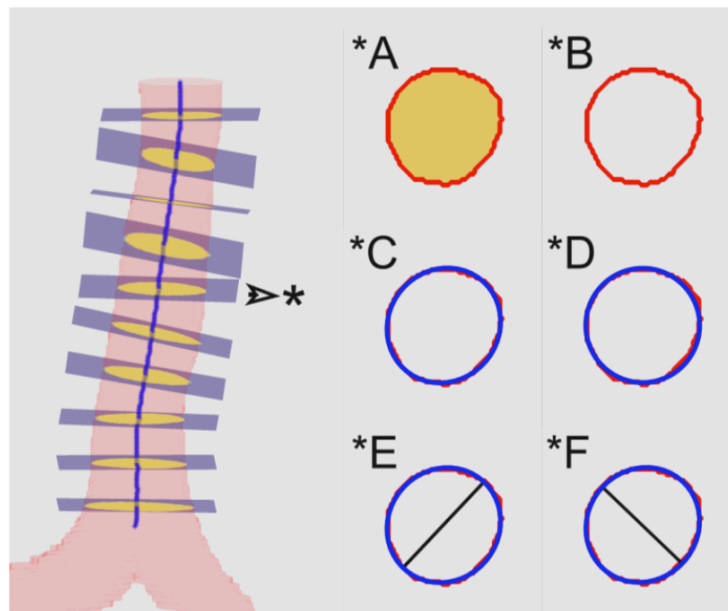


Figura 9: Reconstrução 3D, planos axiais, esqueleto e indicação do plano usado para representação. As letras de A a F e os valores para o plano selecionado indicam, respectivamente: A) área ($182,4 \text{ mm}^2$), produto do tamanho do pixel e o número de pixels na região (nesta figura, a área é mostrado em amarelo e inclui a linha vermelha que demarca o perímetro); B) perímetro (47,3 mm), comprimento da linha indicada em vermelho; C) excentricidade (0,35), elipse equivalente desenhada em azul; D) diâmetro equivalente (15,2 mm), círculo de área equivalente à área da seção transversal; E) maior diâmetro (15,8 mm), segmento mais longo da elipse equivalente (indicado pela linha interna); e F) diâmetro menor (14,8 mm), menor segmento (indicado pela linha interna) Retirada de (39).

Ao término das etapas supracitadas, o *Airway Processing* gerou e exportou um arquivo em formato .xls com todas as informações processadas. Além do .xls, cada ramo encontrado foi salvo em um arquivo de imagem. As informações foram catalogadas de acordo com a região de interesse (traqueia, brônquio principal direito e brônquio principal esquerdo) sendo todos os valores apresentados como valores medianos. De posse dos dados acima descritos obtidos na inspiração e na expiração, foi calculada a variação a partir do valor absoluto da diferença entre as variáveis obtidas nas imagens inspiratórias e expiratórias. Os parâmetros da traqueia apenas foram considerados a partir 1,5 cm acima da carina.

4.5 DENSITOVOLUMETRIA

Após a segmentação e exportação do parênquima pulmonar e da ROI, as imagens foram importadas em um programa (*CT-Processing*) escrito em Matlab (MathWorks®, Natick, MA,

EUA) pelo autor do presente trabalho (40-42). O painel principal deste programa pode ser observado na Figura 10.

Neste programa, as imagens DICOM foram importadas e, em seguida, transformadas em uma matriz tridimensional com M linhas e N colunas. Na sequência, os arquivos com as ROIs também foram importados e transformados em uma matriz 3D binária, na qual a região que corresponde ao parênquima é igual 1 e nas outras regiões é igual a 0. Após a importação das imagens e das ROIs, as matrizes serão multiplicadas entre si, elemento a elemento, eliminando as regiões que não são de interesse. Como será descrito abaixo, o valor 0 é incluído na classe de região não-aerada. Para evitar esse efeito indesejado, os locais das imagens associados ao valor 0 da matriz binária serão somados a um valor fora da faixa das classes de atenuação, como por exemplo 10.000.



Figura 10 – Ilustração esquemática da interface principal de visualização e processamento do *CT_Processing* escrito pelo autor deste trabalho em linguagem MatLab (MathWorks®, Natick, MA, EUA).

Os *voxels* pertencentes ao parênquima pulmonar foram divididos em 4 classes, entre -1000 e +100 HU, a saber: os *voxels* cujas densidades estão entre -1000 e -901 HU serão considerados hiperaerados. As regiões normalmente aeradas serão representadas por *voxels* com valores entre -900 e -501 HU; as regiões pobremente aeradas entre -500 e -101 HU e as regiões não-aeradas entre -100 e +50 HU (43). No presente trabalho definiu-se como vidro fosco e consolidação reticular do parênquima pulmonar como todos os *voxels* contidos no parênquima pulmonar com densidade entre -500 e +50 HU.

O volume e a fração de tecido do parênquima pulmonar, bem como os volumes e as frações de tecido de cada uma das classes supracitadas, foram estimadas com as seguintes equações:

$$volume = n \cdot V_{vol} \quad (2)$$

onde n é o numero de *voxels* do parênquima ou de uma determinada classe e V_{vol} é o volume do *voxel*, determinado da seguinte forma:

$$V_{vol} = \frac{ps^2 \cdot t \cdot sbs}{st} \cdot 0.001 \quad (3)$$

onde ps é a dimensão do pixel (do inglês *pixel spacing*); t é a espessura do corte das imagens (do inglês *thickness*); sbs é o espaço entre os cortes (do inglês *spacing between slices*) e st é a espessura de cada corte (do inglês *slice thickness*).

A fração de tecido de cada voxel foi então calculada como se segue:

$$fração\ de\ tecido = \frac{(HU - HU_t)}{HU_a - HU_t} \cdot 1.04 \cdot V_{vol} \quad (4)$$

onde HU é o valor de voxel; HU_t é o valor médio da ROI posicionada externamente ao corpo e HU_a é o valor médio da ROI posicionada na aorta (37,44).

Finalmente, os pulmões foram divididos em terço superior, médio e inferior considerando o maior diâmetro craniocaudal (Figura 11).

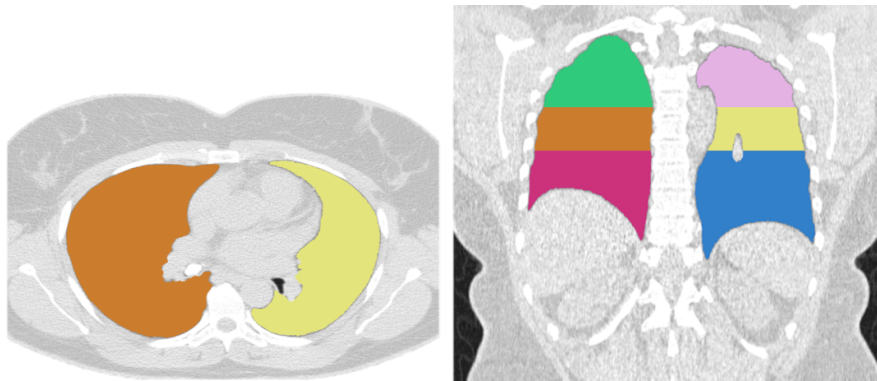


Figura 11: Corte em plano axial e coronal apresentando as regiões segmentadas e as sub-segmentações em terço superior, médio e inferior.

4.6 AVALIAÇÃO DO ACOMETIMENTO SUB-PLEURAL

Para avaliação do grau de acometimento sub-pleural propomos a realização de um processo de erosão a partir da camada mais externa do parênquima pulmonar com espessura de 5 mm, progredindo para as regiões hilares em passos de 5 mm, até que todo o parênquima pulmonar seja compreendido. Para ilustrar tal procedimento a Figura 12 apresenta um caso aleatório dentre os casos do presente estudo.

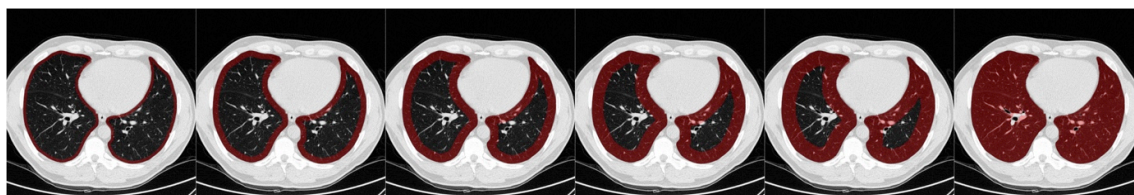


Figura 12: Exemplo esquemático do processo de segmentação a partir das camadas mais externa do pulmão até que todo o parênquima pulmonar seja envolvido. Cada região de interesse é colorida em vermelho e compreende uma profundidade de 5 mm que se soma consecutivamente. Em cada região de interesse a fração de tecido e o seu volume são computados.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para avaliar o efeito da extensão dos acometimentos pulmonares em relação as variáveis clínicas, testes de função pulmonar e parâmetros densitovolumétricos do parênquima pulmonar e morfológicos da traqueia, brônquio principal direito e esquerdo, dividimos, inicialmente, os participantes em dois grupos: 1) grupo controle; 2) grupo de esclerodermia. As comparações entre estes grupos foram realizadas com um teste *T-Sudent* para amostras independentes considerando um nível de significância de 5%.

Após a quantificação da fração de tecido com densidade maior que -500 HU, para estimativa da quantidade de fibrose pulmonar, tanto no grupo controle quanto no grupo SSc, dividimos novamente os indivíduos do estudo em três subgrupos: 1) controle; 2) SSc sem envolvimento pulmonar; e 3) um grupo SSc com acometimento pulmonar. O ponto de corte para avaliação da extensão dos acometimentos pulmonares na SSc foi determinado a partir da fração de tecido com densidade maior que -500 HU do grupo controle ($> 25\%$ da fração total de tecido contido em todo o parênquima pulmonar).

Em seguida um teste de ANOVA seguido do teste *post hoc* de Bonferroni foi usado para comparar os resultados obtidos para os pacientes nestes três grupos.

Para avaliar as associações entre as variáveis numéricas dos testes de função pulmonar e parâmetros densitovolumétricos do parênquima pulmonar e da morfologia da traqueia, BPD e BPE foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (r). O critério para determinar a significância foi de 5%. A análise estatística foi realizada usando o software Matlab® (MathWorks®, Natick, MA, EUA).

5. RESULTADOS

Dos 43 pacientes incluídos no estudo, 15 foram excluídos pelos seguintes motivos: história de tabagismo ($n = 8$); história de doença pleuro-pulmonar prévia não associada à esclerodermia ($n = 3$); incapacidade de realizar TFPs ($n = 2$); síndrome de sobreposição entre esclerodermia-polimiosite ($n = 1$); e síndrome de sobreposição entre esclerodermia-artrite reumatoide ($n = 1$).

Na amostra total de pacientes com SSc, a idade média dos indivíduos com esclerodermia foi de $52,5 \pm 11$ anos e 25 (89,3%) eram mulheres. A duração da doença foi de $4,21 \pm 2,50$ anos a partir do início do fenômeno não-Raynaud e $9,65 \pm 5,13$ anos a partir do aparecimento do fenômeno de Raynaud. Dezenove pacientes (67,9%) tinham lc-SSc e nove (32,1%) tinham dc-SSc; dos últimos, seis (21,4%) tiveram mRSS > 18. Anticorpo anti-topoisomerase I (ATA), anticorpo anticentrômero e anti-RNA polimerase III foram positivos em 13 (46,4%), seis (21,4%) e três (10,7%) pacientes, respectivamente; nenhum autoanticorpo foi identificado em seis (21,4%) pacientes (Tabela I).

Em termos de função pulmonar, houve uma significativa redução da FVC, FEV₁ e do DLco, tanto nos valores absolutos como nos percentuais preditos, nos pacientes com SSc. É importante notar que há uma significativa redução do volume pulmonar total (TLV) e da fração de tecido no parênquima pulmonar assim como das áreas normalmente aeradas entre o grupo controle e os pacientes com SSc. Nota-se ainda um significativo aumento do volume e da fração de tecido de relacionadas à regiões hiperaeradas e nas áreas de opacidade em vidro fosco/consolidação reticular nos pacientes com SSc em relação ao grupo controle.

Tabela I: Características demográficas, dados clínicos e função pulmonar e densitovolumetria dos indivíduos do grupo controle e pacientes com esclerodermia.

	Control Group N = 27	SSc N=28	p-value
Demographic Data			
Females	16 (60)	27 (96.4)	0.41
Age (years)	37.9 ± 14.8	48.4 ± 12.4	0.28
BMI (kg/m ²)	26.7 ± 5.1	25.3 ± 5.8	0.9
Type of SSc			
lc-SSc	-	19 (67.9)	-
dc-SSc	-	9 (32.1)	-
mRRS	-	11.05 ± 7.52	-
Type of Antibody			
Anti-topoisomerase I antibody		13 (46.4)	-
Anticentromere antibody		6 (21.4)	-
Anti-RNA polymerase III		3 (10.7)	-
Autoantibody not identified		6 (21.4)	-
Lung Function			
FVC (L)	3.08 ± 0.81	2.33 ± 0.69	< 0.001
FVC (% predicted)	102.4 ± 19.8	76.86 ± 21.38	< 0.001
FEV1 (L)	2.51 ± 0.75	1.90 ± 0.53	< 0.001
FEV1 (% predicted)	100.7 ± 18.5	75.79 ± 19.99	< 0.001
FEV1/FVC (%)	78 ± 12.6	99.11 ± 7.81	0.829
FEF _{50%} /FIF _{50%}	1.04 ± 0.62	1.32 ± 0.63	0.389
DLco (mL/min/mmHg)	20.6 ± 3.44	13.08 ± 4.42	< 0.001
DLco (% predicted)	97 ± 21.6	69.93 ± 22.01	< 0.001
Raw (cm H ₂ O/L/s)	1.58 ± 0.75	2.01 ± 1.01	0.062
SGaw (L/s/cm H ₂ O/L)	0.210 ± 0.078	0.32 ± 0.39	0.134
Densitovolumetry			
TLV (mL)	4645 ± 976	2945 ± 592	< 0.001
Tissue Fraction (g)	774 ± 122	663 ± 144	0.003
Hyperinflated Volume (mL)	292 ± 812	735 ± 466	0.003
Normally Aerated Volume (mL)	3168 ± 592	1921 ± 369	< 0.001
Ground Glass (mL)	185 ± 38	289 ± 153	0.001
Hyperinflated Tissue Fraction (g)	86 ± 55	40 ± 25	< 0.001
Normally Aerated Tissue Fraction (g)	565 ± 107	437 ± 91	< 0.001
Ground Glass (g)	138 ± 30	210 ± 108	0.002

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão ou número (valor percentual). Negrito indica diferenças estatisticamente significativas.

BMI = índice de massa corporal; lc-SSc = forma cutânea limitada; dc-SSc = forma cutânea difusa; mRRS = escore cutâneo modificado de Rodnan; CVF = capacidade vital forçada; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF_{50%}/FIF_{50%} = razão entre o fluxo expiratório forçado e o fluxo inspiratório forçado a 50% da capacidade vital forçada; DLco = capacidade de difusão do monóxido de carbono; Raw: resistência das

vias aéreas; SGaw: condutância específica das vias aéreas; TLV = volume pulmonar total; Tissue Fraction = fração de tecido contido no parênquima pulmonar em gramas; Air Fraction = fração de ar contida no parênquima pulmonar em mL; Hyperinflated Volume = volume de ar entre -1000 e -901 Unidades Hounsfield (HU); Normally Aerated Volume = volume de ar entre -900 e -501 HU; Ground Glass/Reticular Consolidation Volume = volume de ar entre -500 e +50 HU; Hyperinflated Tissue Volume = fração de tecido entre -1000 e -901 HU; Normally Aerated Tissue Fraction = fração de tecido entre -900 e -501 HU; Ground Glass = fração de tecido entre -500 e +50 HU. Δ = valor absoluto da diferença entre os valores na inspiração e na expiração.

Não houve diferença estatisticamente significativa para a área, perímetro, excentricidade, diâmetro equivalente, maior e menores diâmetros tanto para a traqueia quanto para o brônquio principal direito e esquerdo. Destaca-se apenas que há uma variação esperada da excentricidade da traqueia, RMB e LMB entre a inspiração e expiração sugerindo que ao longo da expiração ocorre uma deformação dessas estruturas que aproxima ao formato de um segmento de reta (Tabela II).

Após a divisão dos pacientes SSc, considerando a extensão do acometimento pulmonar nota-se uma significativa redução da função pulmonar com o aumento das áreas de opacidade em vidro fosco/consolidação reticular. Em geral, os pacientes com SSc apresentam um maior acometimento pulmonar quanto maior a idade e isso implicou em uma significativa redução, em especial da FVC, e do DL_{CO} . Adicionalmente, nota-se uma importante redução do TLV e do volume de áreas normalmente aeradas com a extensão do acometimento pulmonar (Tabela III).

Tabela II. Variáveis morfológicas das vias aéreas dos indivíduos do grupo controle e pacientes com esclerodermia.

Controls				SSc				p-value
	CT	CT	Δ	CT	CT	Δ		
	Inspiration (N=27)	Expiration (N=7)	(N = 7)	Inspiration (N=28)	Expiration (N=24)	(N = 24)		
Area (mm ²)	Trachea	208 ± 56	173 ± 44	51 ± 23	201 ± 47	132 ± 31^b	63 ± 29	
	RMB	129 ± 41	116 ± 25	23 ± 22	140 ± 34	96 ± 34	42 ± 24	
	LMB	65 ± 23	48 ± 15	24 ± 13	58 ± 16	39 ± 12	17 ± 9	
Perimeter (mm)	Trachea	50 ± 7	47 ± 6	5 ± 2	49 ± 6	41 ± 5^b	7 ± 3	
	RMB	43 ± 8	42 ± 8	1 ± 6	45 ± 10	39 ± 12	6 ± 9	
	LMB	30 ± 5	26 ± 4	5 ± 3	27 ± 4^a	22 ± 4^b	4 ± 2	
Eccentricity	Trachea	0.48 ± 0.09	0.62 ± 0.1	-	0.51 ± 0.07	0.66 ± 0.08	-	
	RMB	0.7 ± 0.07	0.73 ± 0.09	-	0.74 ± 0.13	0.79 ± 0.11	-	
	LMB	0.76 ± 0.07	0.8 ± 0.07	-	0.79 ± 0.09	0.77 ± 0.09	-	
Equivalent Diameter (mm)	Trachea	16 ± 2	15 ± 2	2 ± 1	16 ± 2	13 ± 2^b	3 ± 1	
	RMB	13 ± 2	12 ± 1	1 ± 1	13 ± 2	11 ± 2	2 ± 1^c	
	LMB	9 ± 2	8 ± 1	2 ± 1	8 ± 1	7 ± 1	1 ± 1	
Major Diameter (mm)	Trachea	17 ± 2	17 ± 2	1 ± 1	17 ± 2	15 ± 2	2 ± 1	
	RMB	15 ± 3	15 ± 2	0 ± 2	18 ± 5^a	16 ± 6	2 ± 5	
	LMB	11 ± 2	10 ± 2	2 ± 1	11 ± 2	9 ± 1	2 ± 1	
Minor Diameter (mm)	Trachea	15 ± 2	13 ± 2	3 ± 1	15 ± 2^a	11 ± 2	3 ± 1	
	RMB	11 ± 2	10 ± 1	1 ± 1	11 ± 1	9 ± 1^b	3 ± 1	
	LMB	7 ± 1	6 ± 1	1 ± 1	7 ± 1	6 ± 1	1 ± 1^c	

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão. Negrito indica diferenças estatisticamente significativas.

^a Significativamente diferente do grupo de controle comparando as variáveis obtidas na CT-Inspiratória.

^b Significativamente diferente do grupo de controle comparando as variáveis obtidas na CT-Expiratória.

^c Δ significativamente diferente do grupo de controle.

RMB = brônquio principal direito; LMB = brônquio principal esquerdo.

Tabela III: Variáveis demográficas, função pulmonar e densitovolumetria considerando os pacientes com esclerodermia com menor ou maior acometimento pulmonar.

	Control Group N = 27	SSc No-ILD N=11	SSc-ILD N=17	p-value
Demographic Data				
Females	16 (60)	11 (91)	16 (94)	-
Age (years)	37.9 ± 14.8	45.09 ± 10.3	50.5 ± 13.5	0.001^b
BMI (kg/m ²)	26.7 ± 5.1	22.7 ± 4.2	27.7 ± 4.2	-
Lung Function				
FVC (L)	3.9 ± 0.9	2.7 ± 0.8	2.1 ± 0.5	<0.001^{a,b}
FVC (% predicted)	100.2 ± 9.2	87.7 ± 24	69.8 ± 16.7	<0.001^b 0.01^c
FEV1 (L)	3.25 ± 0.8	2.2 ± 0.6	1.7 ± 0.4	0.001^a <0.001^b
FEV1 (% predicted)	99.6 ± 9.4	84.1 ± 21.7	70.4 ± 17.4	0.0157^a <0.001^b
FEV1/FVC (%)	88.8 ± 9.9	80.8 ± 7.3	83.3 ± 7.2	<0.03^a
FEF _{50%} /FIF _{50%}	1.04 ± 0.2	1.2 ± 0.8	1.4 ± 0.6	-
DLco (mL/min/mmHg)	25.9 ± 6.7	15.8 ± 3.8	11.3 ± 4.0	<0.001^{a,b}
DLco (% predicted)	103 ± 13.3	76.8 ± 20.0	57.3 ± 20.2	<0.001^{a,b} 0.013^c
Raw (cm H2O/L/s)	1.58 ± 0.6	1.8 ± 1.0	2.16 ± 1.0	-
SGaw (L/s/cm H2O/L)	0.21 ± 0.08	0.39 ± 0.6	0.28 ± 0.15	-
Densitovolumetry				
TL V mL	4645 ± 976	3383 ± 640	2660 ± 342	<0.001^{a,b,c}
Tissue Fraction (g)	774 ± 121	620 ± 90	691 ± 167	<0.001^{a,b,c}
Hyperinflated Volume (mL)	1292 ± 812	1025 ± 496	547 ± 342	<0.001^{a,b,c}
Normally Aerated Volume (mL)	3168 ± 592	2185 ± 335	1750 ± 285	<0.001^{a,b,c}
Ground Glass (mL)	185 ± 38	173 ± 36	364 ± 152	<0.001^{b,c}
Hyperinflated Tissue Fraction (g)	86 ± 51	57 ± 26	29 ± 17	0.005^b
Normally Aerated Tissue Fraction (g)	565 ± 107	455 ± 81	426 ± 98	0.009^a <0.001^b
Ground Glass (g)	138 ± 30	127 ± 25	264 ± 108	<0.001^{b,c}
ILD-SSc Extent (% TLM)	17.8 ± 2.7	20.5 ± 2.4	37.1 ± 8.1	<0.001^{b,c}

Os valores são apresentados como média ± desvio padrão. Negrito indica diferenças estatisticamente significativas.

^a Diferença estatisticamente significativa entre SSc No-ILD e grupo controle.

^b Diferença estatisticamente significativa entre SSc-ILD e grupo controle.

^c Diferença estatisticamente significativa entre SSc-ILD e SSc No-ILD.

SSc No-ILD = esclerodermia sem envolvimento pulmonar; SSc-ILD = esclerodermia com acometimento pulmonar; BMI = índice de massa corporal; FVC = capacidade vital forçada; FEV₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; FEF_{50%}/FIF_{50%} = razão entre o fluxo expiratório forçado e o fluxo inspiratório forçado a 50% da capacidade vital forçada; DL_{CO} = capacidade de difusão do monóxido de carbono; Raw: resistência das vias aéreas; SGaw: condutância específica das vias aéreas. BMI= índice de massa corporal; TLV = volume pulmonar total; Tissue Fraction = fração de tecido contido no parênquima pulmonar em gramas; Air Fraction = fração de ar contida no parênquima pulmonar em mL; Hyperinflated Volume = volume de ar entre -1000 e -901 Unidades Hounsfield (HU); Normally Aerated Volume = volume de ar entre -900 e -501 HU; Ground Glass/Reticular Consolidation Volume = volume de ar entre -500 e +50 HU; Hyperinflated Tissue Volume = fração de tecido entre -1000 e -901 HU; Normally Aerated Tissue Fraction = fração de tecido entre -900 e -501 HU; Ground Glass = fração de tecido entre -500 e +50 HU.

Na Figura 13 pode-se observar as tomografias em plano axial, coronal e após a renderização 3D de três casos representativos de cada grupo de pacientes. Adicionalmente, estão representados em verde todos os voxels com densidade maior que -500 HU e, portanto, classificados como sendo opacidade em vidro fosco/consolidação reticular. Nota-se que, de uma forma geral, parece haver um maior acometimento pulmonar, especialmente nas regiões de base do pulmões com a progressão da doença. Nas Figuras 14 e 15 esses dados são apresentados quantitativamente para todos os pacientes onde percebe-se uma diferença estatisticamente significativa entre grupos tanto em relação ao pulmão inteiro quanto em relação ao terço inferior, médio e superior.

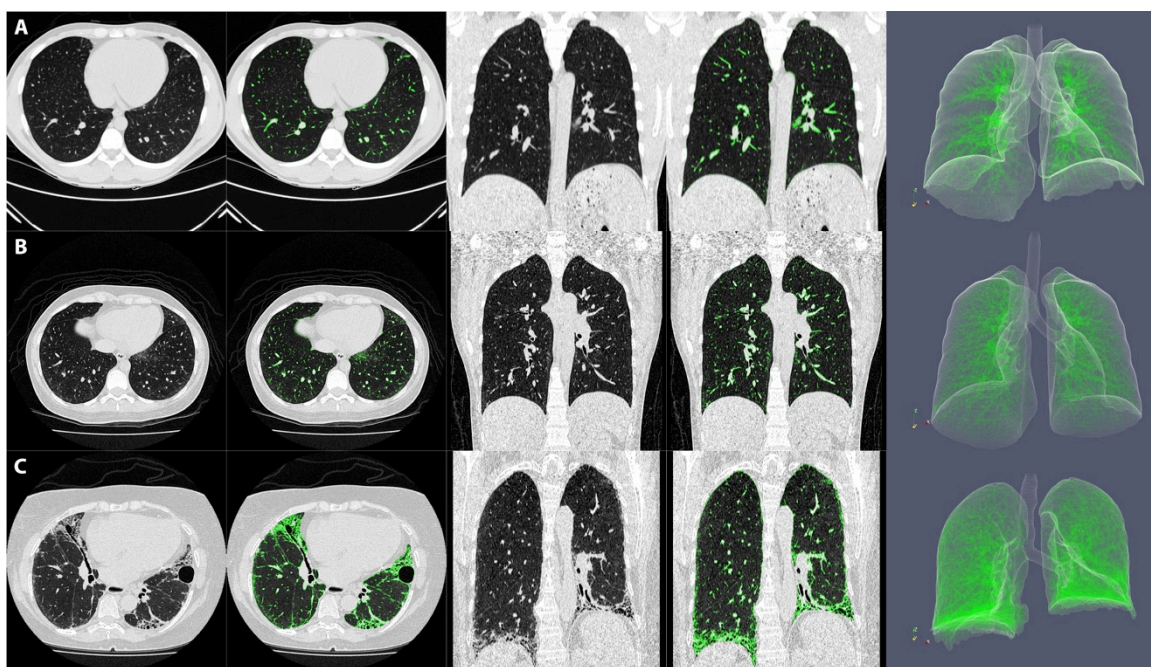


Figura 13: Linha A, B e C apresentam imagens de tomografia em corte axial (colunas 1 e 2) e coronal (colunas 3 e 4) e renderização em 3D do pulmão de um indivíduo do grupo controle, esclerodermia sem acometimento pulmonar e esclerodermia com acometimento pulmonar. Notar na linha C o predomínio de vidro fosco/consolidação reticular nas bases dos pulmões. Em verde são representados todos os voxels com densidade maior que -500 HU que representariam o grau de acometimento pulmonar.

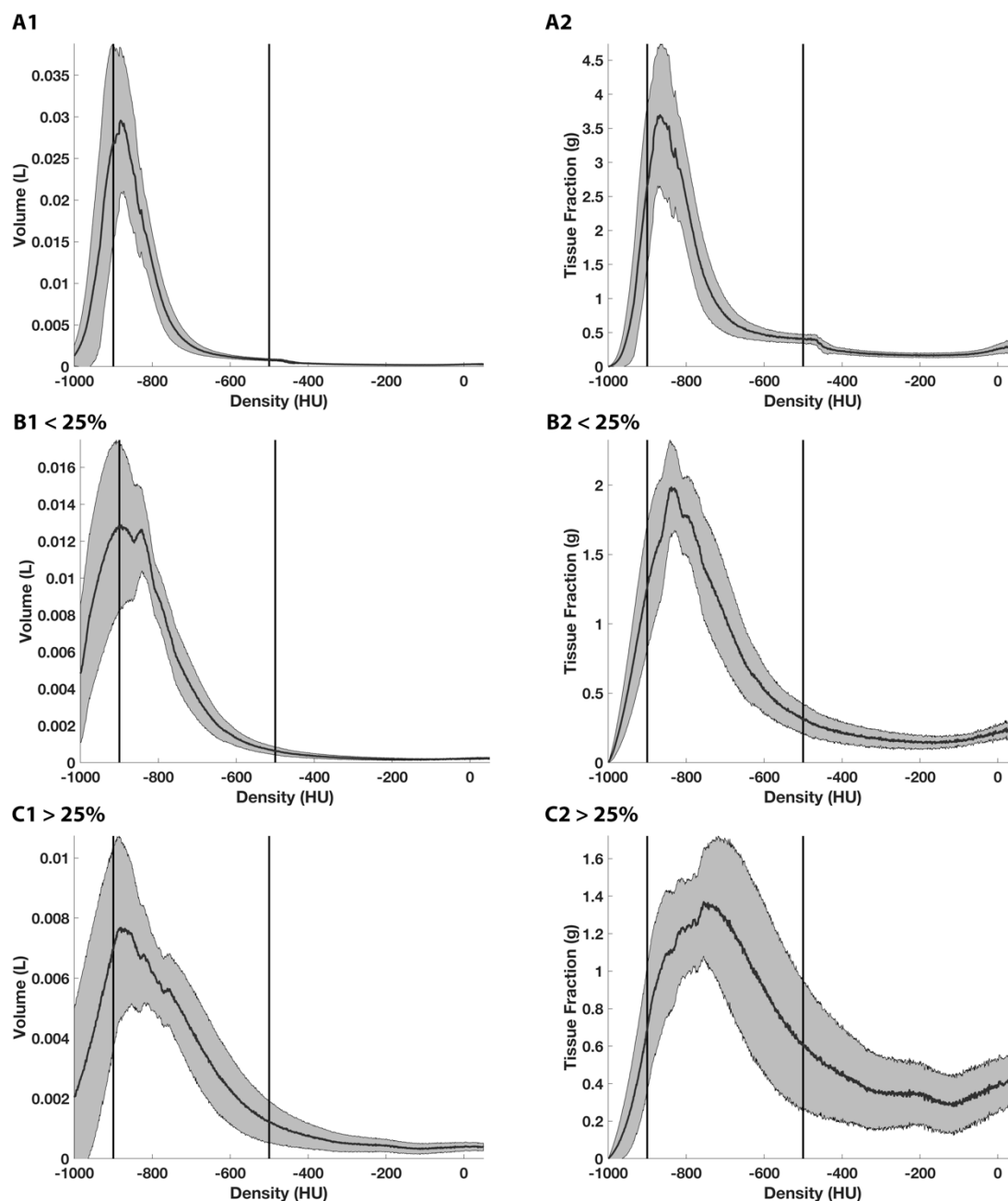


Figura 14: Histogramas do volume e da fração de tecido pulmonar em função da densidade nos grupos experimentais. Notar o aumento do volume e da fração de tecido nas regiões com densidade maior que -500 HU caracterizando maior acometimento pulmonar nos pacientes com esclerodermia (segunda e terceira linhas) em relação ao grupo controle (primeira linha).

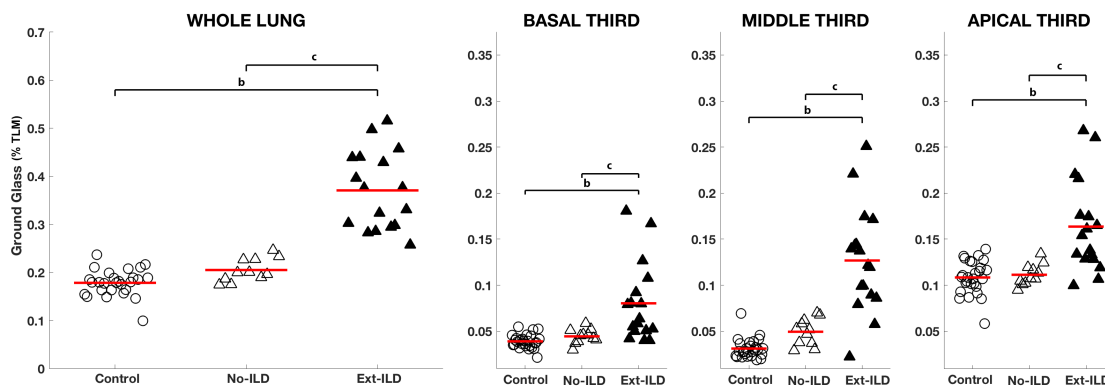


Figura 15: Comparação do nível de acometimento pulmonar entre os grupos considerando todo o pulmão, terço inferior, médio e superior. Note que o grupo de esclerodermia com fibrose (SSc-ILD) apresenta há um predomínio difuso de áreas de vidro fosco/consolidação reticular independente da região do pulmão. Os símbolos b, e c representam diferença estatisticamente significativa em entre SSc-ILD e controle e SSc No-ILD, respectivamente.

Nas Figuras 16 e 17 apresenta-se as correlações entre a extensão do acometimento pulmonar, estimado a partir da fração de opacidade em vidro fosco/consolidação reticular normalizada pela fração de tecido pulmonar (*Ground Glass* (%TLM)), e a capacidade vital forçada (FVC, expressa em percentual do predito) e a capacidade de difusão pulmonar (DLCo, expresso em percentual do predito), respectivamente. Nota-se assim que uma significativa correlação foi obtida (*Ground Glass* vs FVC, $r = -0.69$ e *Ground Glass* vs DLCo, $r = -0.77$, $p < 0.001$) e que, interpreta-se tal correlação como uma relação inversa entre variáveis descritas. Assim, quanto maior o grau de acometimento pulmonar menor a FVC e a DLCo em relação aos seus respectivos valores preditos. Contudo, é importante salientar que mesmo no grupo SSc-ILD havia pacientes com função normal (FVC > 70%, $n = 5$ e DLCo > 80%, $n = 2$) assim como havia pacientes no grupo SSc Non-ILD com (FVC < 70%, $n = 4$ e DLCo < 80%, $n = 7$).

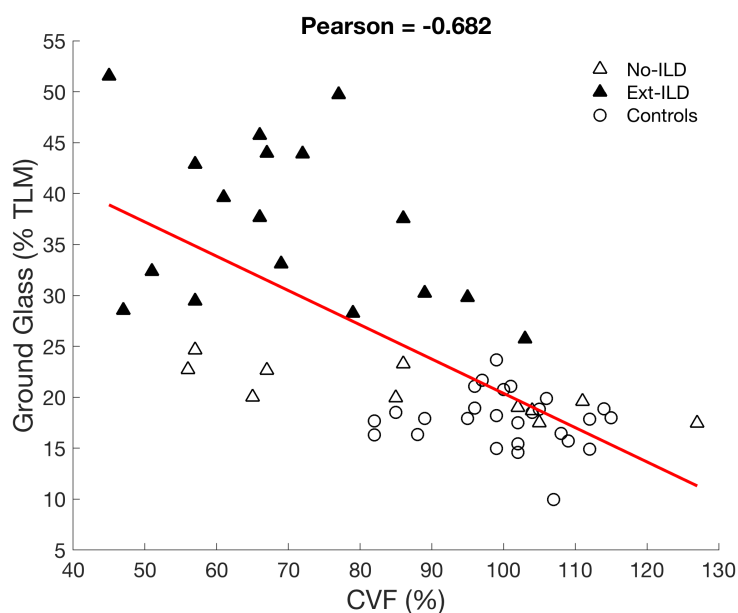


Figura 16: Correlação entre o nível de acometimento pulmonar (*Ground Glass*) e a capacidade vital forçada (FVC) expressa em percentual do valor predito considerando todos os pacientes do estudo.

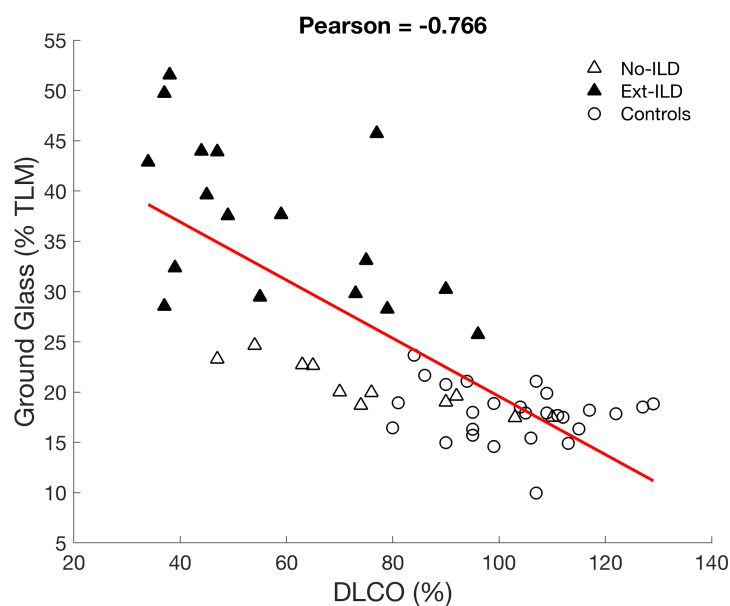


Figura 17: Correlação entre o nível de acometimento pulmonar (*Ground Glass*) e a capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}) expressa em percentual do valor predito considerando todos os pacientes do estudo.

Na Figura 18 pode-se observar a extensão do acometimento pulmonar a partir das camadas subpleurais até contemplar todo o parênquima pulmonar nos controles, No-ILD e Ext-ILD SSc. É importante notar que no grupo classificado como Ext-ILD já havia uma diferença estatisticamente significativa na quantidade de *Ground Glass* desde os primeiros 5 mm de profundidade desde a superfície externa do pulmão.

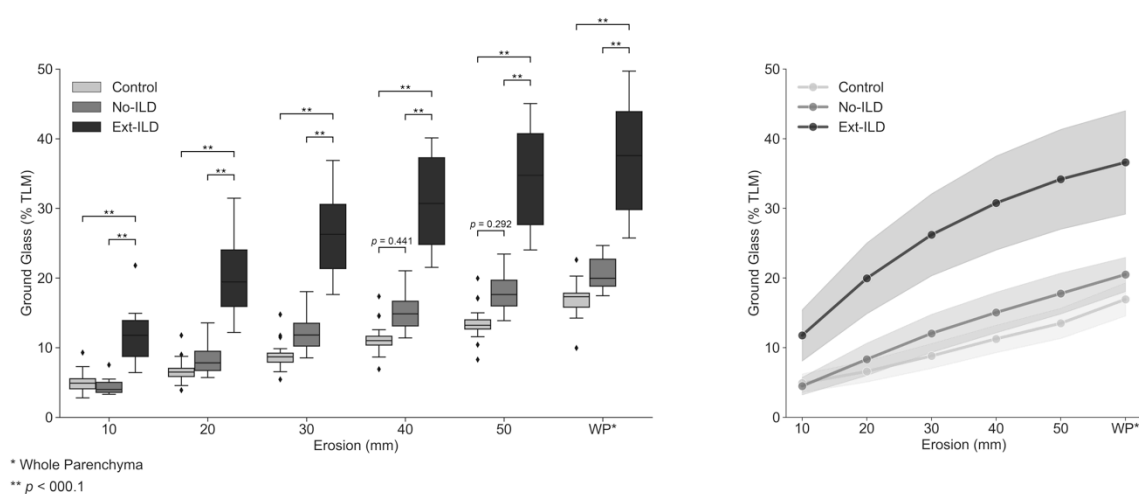


Figura 18: Comparação entre os grupos em diferentes profundidades de erosão a partir da camada mais externa do parênquima até contemplar todo o parênquima pulmonar. No painel à esquerda são apresentados dos *box plot* em passos de 10 mm e no painel à esquerda são apresentados os gráficos contínuos com média e $\pm$ dois desvios padrão.

6. DISCUSSÃO

Os principais achados do presente trabalho são: 1) A análise densitovolumétrica com a quantificação da fração de tecido pulmonar com densidade maior que -500 HU, hipoteticamente representativa das áreas de opacidade em vidro fosco/consolidação reticular, foi significativamente maior nos pacientes com esclerodermia quando comparados aos sujeitos do grupo controle; 2) Quando comparado com o grupo controle, a definição de um ponto de corte de 25% para fração de tecido pulmonar com densidade maior que -500 HU em relação a fração total de tecido do parênquima pulmonar parece ser capaz de separar os pacientes com esclerodermia em função da extensão do acometimento pulmonar; 3) Utilizando tal métrica, o grupo de pacientes com esclerodermia foi dividido em um grupo sem (*Ground Glass* < 25%) e com acometimento pulmonar (*Ground Glass* > 25%) e os pacientes com SSc-ILD apresentaram pior função pulmonar; 5) A fração de tecido classificada como *Ground Glass* se correlacionou negativamente e de forma moderada com a CVF e o DL_{CO}; 6) A fibrose pulmonar parece se manifestar de forma difusa nos pulmões de pacientes com esclerodermia atingindo tanto os terços apicais, médios e basais do pulmão e progredindo da periferia para o centro do mesmo; 7) A extensão do acometimento pulmonar parece não estar associado à modificações na dinâmica de grandes vias aéreas (traqueia, brônquio principal direito e esquerdo) nem com alterações funcionais das mesmas.

A densitovolumetria é uma técnica que permite a avaliação quantitativa da densidade de cada voxel e dessa forma permite a avaliação de diferentes frações de ar/tecido no parênquima pulmonar (40,41,43). De uma forma geral, o parênquima pulmonar considerado saudável compreende densidades entre -1000 e -500 HU(43). Contudo, as áreas entre -1000 e -900 HU são normalmente atribuídas as regiões com mais de 90% de ar em relação à quantidade de tecido sendo consideradas áreas hiperaeradas ou hiperinsufladas(45). Embora admita-se que indivíduos saudáveis possam ter um significativo volume em áreas hiperinsufladas, principalmente ao final de uma inspiração ao nível da capacidade pulmonar total, em geral o parênquima pulmonar saudável parece ser melhor representado em densidades entre -900 e -500 HU, pelo menos no que tange as áreas normalmente aeradas (46,47).

Em média o grupo controle do presente estudo apresentou valores de densitovolumetria comparáveis com os valores já propostos na literatura (47). Contudo, os pacientes com esclerodermia apresentaram uma significativa e importante redução do volume e da massa pulmonar total. O progressivo processo de fibrose pulmonar que se desenvolve nos pulmões de pacientes com esclerodermia parece contribuir para a redução do volume pulmonar total na medida em que a matriz extracelular, prioritariamente composta por colágeno e elastina, é progressivamente substituída por tecido fibroso. Disto decorre uma progressiva redução da complacência pulmonar, o que contribuirá para redução do volume pulmonar. Adicionalmente, com a formação de traves de tecido fibroso e tração radial das vias aéreas intraparenquimatosas haverá também para a formação de bronquiectasias (16,48,49).

Observou-se que a massa pulmonar total também foi reduzida nos pacientes com esclerodermia tanto quando comparada com o grupo controle quanto quando comparada aos valores presentes na literatura(47). Curiosamente, se espera que com a progressão da esclerodermia, mais tecido fibroso seja depositado no parênquima pulmonar o que, em teoria, seria responsável por um aumento da massa pulmonar total. Esta aparente contradição pode ser explicada quando se observa que, embora haja uma certa redução da massa pulmonar total, há um aumento da massa pulmonar em regiões mais densas (densidades > -500 HU) que normalmente contribuem muito pouco para massa pulmonar nos indivíduos saudáveis. Adicionalmente é importante salientar que há uma significativa redução da massa em áreas hiper- e normalmente aeradas (densidades entre -1000 e -900 e entre -900 e -500 HU, respectivamente), conforme pode ser visto na Tabela I. Desta forma, tal resultado pode ser também interpretado como um achatamento e um deslocamento para direita dos histogramas de massa do tecido pulmonar apresentados na Figura 14.

Considerando, como hipótese primária do presente estudo, que as áreas com densidade maior que -500 HU representariam áreas de vidro fosco/padrão reticular, pode-se deduzir então que apesar de se observar uma redução da massa pulmonar total há um importante aumento das áreas de vidro fosco/padrão reticular nos pacientes com esclerodermia em relação ao grupo controle.

No grupo controle do presente estudo, a maior quantidade de tecido pulmonar que compreendia as densidades maiores que -500 HU foi de cerca de 23% da massa pulmonar total. Desta forma, considerou-se que valores maiores que 25% estariam acima do esperado e, portanto, seriam considerados patológicos. Em acordo com os dados do presente estudo, Cressoni *et al.* reportaram um valor similar (25% da massa pulmonar total de *voxels* com densidades maiores que -500 HU) naquela população estudada (47). Usando esse limite superior de normalidade, notou-se que o grupo de pacientes com esclerodermia poderia ser então dividido em dois subgrupos de acordo com o grau de acometimento pulmonar: um considerado ainda sem acometimento pulmonar, quando a quantidade de vidro fosco (*ground glass*) fosse menor ou igual a 25% da massa pulmonar total, denominado SSc-No ILD e outro onde a quantidade de vidro fosco era maior que 25% da massa pulmonar total, denominado SSc-ILD.

Dividindo-se o grupo SSc de acordo com o critério previamente proposto, notou-se que a idade dos pacientes com SSc-ILD era significativamente maior que do grupo controle ou mesmo do que o grupo SSc No-ILD (Tabela III). Considerando que o presente estudo é um estudo transversal, isto pode representar que a extensão do acometimento pulmonar pela fibrose na esclerodermia seja de fato um processo progressivo e dependente do tempo de doença pela sua própria história natural. Assim, seria possível inferir que os pacientes mais velhos, provavelmente, apresentam um tempo de progressão da doença maior e, portanto, maior extensão dos acometimentos pulmonares. Não há certeza de que isso realmente aconteceu no presente estudo pois os dados clínicos referentes ao tempo de diagnóstico não estão disponíveis.

O grupo SSc-ILD apresentou uma piora significativa da função pulmonar com queda da FVC, FEV1 e DL_{CO} tanto em valores absolutos quanto em percentual do predito quando comparados com o grupo SSc No-ILD e grupo controle (Tabela III). Tal resultado parece sugerir que o aumento do acometimento pulmonar pela fibrose na esclerodermia parece implicar em drástica redução do volume inspirado o que gera importante redução da capacidade vital forçada. Ainda é importante salientar que a redução da FVC, mesmo que ainda dentro de parâmetros de normalidade (FVC > 70% do predito) já pode ser considerada um sinal de progressão do acometimento pulmonar em pacientes com esclerodermia(32). Embora o FEV1 também tenha caído no grupo SSc-ILD, o mesmo ainda está dentro dos limites de normalidade (>70% do

predito), não sugerindo portanto um padrão de obstrução de vias aéreas intratorácicas. A capacidade de difusão pulmonar foi significativamente menor no grupo SSc-ILD sugerindo que tanto os danos em relação a redução da difusibilidade ao nível da barreira alvéolo capilar aumentaram quanto possíveis reduções da circulação capilar alveolar possam ter ocorrido. A redução da difusibilidade pode ser explicada pela deposição de tecido fibroso na barreira alvéolo capilar que contribui para um aumento da espessura da mesma com consequente redução da velocidade de difusão (23). Por outro lado, danos ao nível da circulação pulmonar, especialmente ao nível de capilares alveolares são esperados e podem contribuir para um aumento da resistência vascular pulmonar em pacientes com fibrose pulmonar (4). Neste caso, espera-se uma redução do fluxo sanguíneo ao nível do capilar alveolar com consequente redução da difusibilidade ao monóxido de carbono.

Nota-se ainda que nos pacientes com SSc-ILD, há significativa redução do volume pulmonar total, volume de áreas hiper e normalmente aeradas, enquanto houve um significativo aumento da massa de tecido no parênquima pulmonar e áreas classificadas como vidro fosco em relação aos pacientes SSc No-ILD. Nos pacientes com SSc-ILD o grau de extensão do acometimento pulmonar foi de 37% da massa pulmonar total, bem superior aos 20.5% dos SSc No-ILD e 17.8% do grupo controle (Tabela III). Dessa forma, pode-se inferir que a progressão da fibrose pulmonar em pacientes com esclerodermia parece estar associada à importante redução de áreas normalmente aeradas, o que possivelmente explica, ainda que parcialmente, a redução da FVC a redução da DL_{CO} com o aumento das áreas de vidro fosco/padrão reticular (Figuras 16 e 17).

Pelo menos 4 pacientes do grupo SSc No-ILD que apresentavam graus de acometimento pulmonar entre 20 e 25% de acordo com o método proposto no presente trabalho, já apresentavam $FVC (\%) < 70\%$ e $DL_{CO} (\%) < 60\%$. Desta forma, sugere-se que para fins de triagem, com o objetivo de se aumentar a sensibilidade do método, o limiar de 25% de acometimento pulmonar possa ser ajustado para níveis mais baixos tais como 10 ou 15%. Salienta-se que tal procedimento certamente irá reduzir a especificidade do método, aumentando o número de falso-positivo; contudo ainda será mais conveniente para o momento de triagem ou primeira avaliação. De fato, recentemente um limiar de 10% de acometimento pulmonar por

fibrose em pacientes com esclerodermia foi utilizado em um estudo com uso de um inibidor de tirosina quinase (Nintedanib) (50).

O processo de acometimento pulmonar parece acometer o pulmão dos pacientes com SSc-ILD de forma difusa afetando tanto os terços apicais, quanto médios e basais (Figura 15). Adicionalmente, nota-se que parece haver uma progressão da fibrose desde as camadas mais subpleurais até o centro do parênquima pulmonar (Figura 18). Tais resultados parecem indicar que o pulmão sofre um processo de inflamação permanente e difuso de tal forma que a fase de reparo e cicatrização acaba por implicar na deposição de tecido fibroso de forma indiscriminada no parênquima pulmonar (4).

Embora o processo de fibrose seja responsável por distorções nas vias aéreas intra parenquimatosas com a formação de bronquiectasia na esclerodermia, tais distorções parecem não ser suficientes para alterar a geometria das vias aéreas tanto intra quanto extra-torácicas. De fato, o padrão de restrição pulmonar causado pela fibrose nos pacientes com esclerodermia parece sobrepor qualquer efeito sobre a dinâmica de vias aéreas.

7.0 CONCLUSÃO

1. A extensão do processo de fibrose pulmonar em pacientes com esclerodermia pode ser computacionalmente quantificada considerando a massa contida nos *voxels* com densidades maiores que -500 HU. Tal processo é automático e não requer avaliação de especialistas.

2. Pacientes com esclerodermia que apresentaram acometimento do parênquima pulmonar por fibrose maior que 25% da massa pulmonar total, a partir de imagens de tomografia computadorizada de tórax de alta resolução, apresentaram significativa redução da capacidade vital forçada e da capacidade de difusão pulmonar ao monóxido de carbono.

3. O limiar de 25% de acometimento pulmonar pode ser ajustado quando se desejar aplicar o método proposto no presente estudo em protocolos de rastreio onde a sensibilidade do método é mais importante que a especificidade do mesmo. Valores em torno de 10% já foram usados em estudos prospectivos longitudinais.

4. Os pulmões dos pacientes com esclerodermia acometidos por fibrose pulmonar apresentam um padrão de acometimento difuso atingindo progressivamente todo o parênquima pulmonar.

5. O processo de fibrose pulmonar nos pacientes com esclerodermia resulta em um padrão predominantemente restritivo nos testes de função pulmonar sem acometimento mensurável na dinâmica de vias aéreas tanto intra- quanto extra-torácicas.

8. REFERÊNCIAS

1. Doyle TJ, Dellaripa PF. Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases. *CHEST*. 2017 Dec;152(6):1283–95.
2. Saketkoo LA, Magnus JH, Doyle MK. The primary care physician in the early diagnosis of systemic sclerosis: the cornerstone of recognition and hope. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2014 Jan;347(1):54–63.
3. Romanowska-Próchnicka K, Walczyk M, Olesińska M. Recognizing systemic sclerosis: comparative analysis of various sets of classification criteria. *Reumatologia*. Termedia; 2016;54(6):296–305.
4. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *CHEST*. 2008 Sep;134(3):601–5.
5. Gilson M, Zerkak D, Wipff J, Dusser D, Dinh-Xuan AT, Abitbol V, et al. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2010 Jan;35(1):112–7.
6. Denton CP, Wells AU, Coghlan JG. Major lung complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. Nature Publishing Group; 2018 Sep;14(9):511–27.
7. Cappelli S, Bellando Randone S, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur Respir Rev*. European Respiratory Society; 2015 Sep;24(137):411–9.
8. Hoffmann-Vold A-M, Aaløkken TM, Lund MB, Garen T, Midtvedt Ø, Brunborg C, et al. Predictive value of serial high-resolution computed tomography analyses and concurrent lung function tests in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. Wiley-Blackwell; 2015 May;67(8):2205–12.
9. MD PDMH, PhD PJGG, MD PTEKJ, MBBCh PDAL, PhD PLR, MD PAUW. Position Paper CT staging and monitoring of fibrotic interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a Position Paper from the Fleischner Society. *The Lancet Respiratory*. Elsevier Ltd; 2015 May 25;3(6):483–96.
10. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al. Interobserver Variability in the CT Assessment of Honeycombing in the Lungs. *Radiology*. 2013 Mar;266(3):936–44.
11. Walsh SLF, Calandriello L, Sverzellati N, Wells AU, Hansell DM, UIP Observer Consort. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax*. 2016 Jan;71(1):45–51.

12. MD IOR, PhD JY, MD NAA, MD CKC, William A Gahl MD P, MD BRG. Automated Quantification of High-Resolution CT Scan Findings in Individuals at Risk for Pulmonary Fibrosis. *CHEST*. The American College of Chest Physicians; 2011 Dec 8;140(6):1590–7.
13. Camiciottoli G, Diciotti S, Bartolucci M, Orlandi I, Bigazzi F, Matucci-Cerinic M, et al. Whole-lung volume and density in spirometrically-gated inspiratory and expiratory CT in systemic sclerosis: correlation with static volumes at pulmonary function tests. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013 Mar;30(1):17–27.
14. Ariani A, Silva M, Bravi E, Saracco M, Parisi S, De Gennaro F, et al. Operator-independent quantitative chest computed tomography versus standard assessment of interstitial lung disease related to systemic sclerosis: A multi-centric study. *Modern Rheumatology*. 2015 Mar 12;25(5):724–30.
15. Tashkin DP, Volkmann ER, Tseng C-H, Kim HJ, Goldin J, Clements P, et al. Relationship between quantitative radiographic assessments of interstitial lung disease and physiological and clinical features of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan 11;75(2):374–81.
16. Sánchez-Cano D, Ortego-Centeno N, Callejas JL, Fonollosa Plá V, Ríos-Fernández R, Tolosa-Vilella C, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: data from the spanish scleroderma study group. *Rheumatol Int*. Springer Berlin Heidelberg; 2018 Mar;38(3):363–74.
17. West JB. *Respiratory physiology: the essentials*. 9 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
18. Carvalho AR, Zin WA. Respiratory system dynamical mechanical properties: modeling in time and frequency domain. *Biophys Rev*. 2011 May 19;3(2):71–84.
19. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Médicas E Biológicas / Sociedade Brasileira De Biofísica [et Al]*. 1999 Jun;32(6):703–17.
20. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007 Jul;33(4):397–406.
21. Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, et al. Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017 Dec;196(11):1463–72.
22. Roca J, Burgos F, Barberà JA, Sunyer J, Rodríguez-Roisin R, Castellsagué J, et al. Prediction equations for plethysmographic lung volumes. *Respir Med*. 1998

Mar;92(3):454–60.

23. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan 12;66(6):754–63.
24. Rubio-Rivas M, Royo C, Corbella X, Fonollosa V, Simeón CP. Mortality and Survival in Systemic Sclerosis. Systematic Review and Meta-Analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. Elsevier; 2014 May 12;:1–35.
25. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Pölzleitner D, Burghuber OC, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology*. 1990 Sep;176(3):755–9.
26. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994 Sep;37(9):1283–9.
27. Colaci M, Sebastiani M, Manfredi A, Giuggioli D, Cassone G, Manzini CU, et al. Lung involvement in systemic sclerosis: role of high resolution computed tomography and its relationship with other pulmonary and clinico-serological features. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014 Jul;28(3):481–8.
28. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. BMJ Publishing Group Ltd; 2007 Jul;66(7):940–4.
29. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. Wiley-Blackwell; 2017 Aug;69(8):1670–8.
30. Martyanov V, Kim G-HJ, Hayes W, Du S, Ganguly BJ, Sy O, et al. Novel lung imaging biomarkers and skin gene expression subsetting in dasatinib treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Kuwana M, editor. *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2017;12(11):e0187580.
31. Takei R, Arita M, Kumagai S, Ito Y, Tokioka F, Koyama T, et al. Radiographic fibrosis score predicts survival in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respirology*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2018 Apr;23(4):385–91.
32. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008 Jun;177(11):1248–54.
33. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of

Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Wiley-Blackwell; 2013. pp. 2737–47.

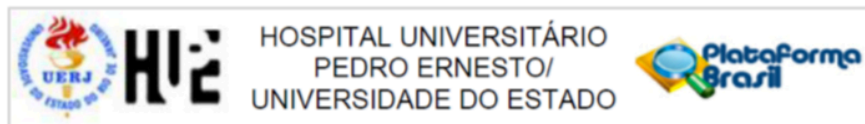
34. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983 Jun;127(6):725–34.
35. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis*. 1981 Jun;123(6):659–64.
36. Lundblad LKA, Irvin CG, Adler A, Bates JHT. A reevaluation of the validity of unrestrained plethysmography in mice. *J Appl Physiol*. 2002 Oct;93(4):1198–207.
37. Stoel BC, Vrooman H, Stolk J, Reiber J. Sources of error in lung densitometry with CT. *Invest Radiol*. 1999;(33):303–9.
38. Camilo GB, Carvalho ARS, Guimarães ARM, Kasuki L, Gadelha MR, Mogami R, et al. Computed tomography airway lumen volumetry in patients with acromegaly: Association with growth hormone levels and lung function. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2017 Feb 19;226:141–9.
39. Silva BRA, Rodrigues RS, Rufino R, Costa CH, Vilela VS, Levy RA, et al. Computed tomography trachea volumetry in patients with scleroderma: Association with clinical and functional findings. Kuwana M, editor. *PLoS ONE*. 2018 Aug 1;13(8):e0200754–17.
40. Carvalho A, Jandre FC, Pino AV, Bozza FA, Salluh JJ, Rodrigues RS, et al. Effects of descending positive end-expiratory pressure on lung mechanics and aeration in healthy anaesthetized piglets. *Crit Care*. 2006;10(4):R122.
41. Carvalho AR, Spieth PM, Pelosi P, Vidal Melo MF, Koch T, Jandre FC, et al. Ability of dynamic airway pressure curve profile and elastance for positive end-expiratory pressure titration. *Intensive Care Medicine*. 2008 Sep 30;34(12):2291–9.
42. Carvalho AR, Spieth PM, Guldner A, Cuevas M, Carvalho NC, Beda A, et al. Distribution of regional lung aeration and perfusion during conventional and noisy pressure support ventilation in experimental lung injury. *Journal of Applied Physiology*. 2011 Apr 12;110(4):1083–92.
43. Gattinoni L, Caironi P, Pelosi P, Goodman LR. What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001 Nov 1;164(9):1701–11.
44. Parr DG, Sevenoaks M, Deng C, Stoel BC, Stockley RA. Detection of emphysema progression in alpha 1-antitrypsin deficiency using CT densitometry; methodological

advances. *Respir Res.* 2008;9:21.

45. Nieszkowska A, Lu Q, Vieira S, Elman M, Fetita C, Rouby J-J. Incidence and regional distribution of lung overinflation during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure*. *Critical Care Medicine.* 2004 Jul;32(7):1496–503.
46. Smith BM, Barr RG. Establishing Normal Reference Values in Quantitative Computed Tomography of Emphysema. *Journal of Thoracic Imaging.* 2013 Sep;28(5):280–3.
47. Cressoni M, Gallazzi E, Chiurazzi C, Marino A, Brioni M, Menga F, et al. Limits of normality of quantitative thoracic CT analysis. *Critical Care. BioMed Central Ltd;* 2013 May 24;17(3):R93.
48. Kim HJ, Li G, Gjertson D, Elashoff R, Shah SK, Ochs R, et al. Classification of Parenchymal Abnormality in Scleroderma Lung Using a Novel Approach to Denoise Images Collected via a Multicenter Study. *Academic Radiology.* 2008 Aug;15(8):1004–16.
49. Kim HJ, Tashkin DP, Gjertson DW, Brown MS, Kleerup E, Chong S, et al. Transitions to different patterns of interstitial lung disease in scleroderma with and without treatment. *Ann Rheum Dis.* 1st ed. 2016 Jun 10;75(7):1367–71.
50. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *The New England journal of medicine.* Massachusetts Medical Society; 2019 Jun 27;380(26):2518–28.

ANEXOS

ANEXO I: Parecer final da Comissão de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da distribuição da ventilação e da função pulmonar em pequenas vias aéreas e correlação com achados da volumetria de vias aéreas em pacientes com esclerose sistêmica

Pesquisador: Bruno Rangel Antunes da Silva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50752615.9.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.319.675

Apresentação do Projeto:

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença crônica de características heterogêneas que pode acometer a pele e outros órgãos do corpo. Sua fisiopatologia envolve três características principais: disfunção dos fibroblastos com consequente fibrose, vasculopatia que leva à hipóxia tecidual e, ainda, resposta imune alterada com disfunção de linfócitos B e T e produção de autoanticorpos. As manifestações clínicas são variáveis conforme a apresentação da doença, tendo a maioria dos pacientes um acometimento cutâneo característico, com enrijecimento da pele, além do acometimento de outros órgãos. O acometimento pulmonar pela esclerodermia classicamente se apresenta na forma de doença intersticial (DIP). A DIP está presente com manifestações clínicas em aproximadamente 40% dos pacientes com ES, sendo que aproximadamente 80% dos casos têm acometimento subclínico. Tal acometimento é a principal causa de morbidade e mortalidade na ES. A DIP pode estar presente em todas as suas formas, apesar de frequentemente se associar à forma cutânea difusa. O comprometimento clínico significativo pode acometer 25% dos pacientes,

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

sendo utilizados critérios de imagem de tomografia computadorizada e testes de função pulmonar (TFP) para classificar o acometimento da doença.

O tratamento deve ser considerado, principalmente quando o acometimento é caracterizado como extenso, dado o pior prognóstico desses casos. O

critério mais utilizado para classificar é o que define o acometimento de 20% do parênquima pulmonar e, nos casos de difícil mensuração, a CVF

<70% é utilizada para a sua definição. A DLCO <60% se correlaciona com a CVF <70%. Os TFP são de importância na avaliação diagnóstica e

prognóstica. Tradicionalmente CVF e DLCO são as medidas avaliadas. O teste de lavagem de nitrogênio é uma técnica que permite avaliação da

função das pequenas vias aéreas e a distribuição da ventilação nos pulmões em diversas condições clínicas; porém, até o momento, pouco tem sido

aplicado na avaliação de pacientes com SS. Neste estudo, serão avaliados 40 pacientes adultos, acompanhados no Serviço de Pneumologia da

Universidade do Estado do Rio de Janeiro, com diagnóstico de ES. Será um estudo transversal, com realização dos exames em apenas um

momento e posterior avaliação da correlação dos dados obtidos. Os pacientes realizarão avaliação da função pulmonar, incluindo: espirometria com

prova broncodilatadora, medida de volumes pulmonares estáticos (pelos métodos de diluição com hélio e pletismografia de corpo inteiro), avaliação

da força muscular, difusão do monóxido de carbono e medida da lavagem de nitrogênio. Também será realizada tomografia computadorizada de alta

resolução do tórax (TCAR) no intuito de avaliar a volumetria de vias aéreas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a distribuição da ventilação e a doença de pequenas vias aéreas em portadores de ES.

Objetivo Secundário:

- Avaliar a distribuição da ventilação e a função das pequenas vias aéreas em pacientes com esclerose sistêmica pela técnica de lavagem do

nitrogênio.- Avaliar a relação entre os achados de função pulmonar e volumetria de vias aéreas da TCAR de tórax em pacientes com esclerose

sistêmica.- Avaliar a correlação entre os achados de lavagem do nitrogênio e outros dados de

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

Continuação do Parecer: 1.319.675

função pulmonar em pacientes com esclerose sistêmica

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Este estudo requer que seja feita uma tomografia de tórax que, apesar de ser um exame comum, expõe o paciente à radiação. Contudo, esse exame é importante para o acompanhamento de doença pulmonar e é rotineiramente solicitado nos casos em que há acometimento pulmonar pela doença já previamente estabelecido.

Benefícios:

O estudo pode auxiliar na detecção precoce de acometimento pulmonar pela doença, provocando alterações na estrutura das vias aéreas, determinando fenômeno obstrutivo. A identificação do acometimento pulmonar pode ser um indicativo de progressão e atividade da doença a ser utilizado como seguimento ou mesmo na determinação de proposta terapêutica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante e com potencial de impacto na conduta clínica. A pesquisa está bem estruturada e o referencial teórico e metodológico estão explicitados, demonstrando aprofundamento e conhecimento necessários para sua realização. As referências estão adequadas e a pesquisa é exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em conformidade, Foram avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro das normas vigentes e sem riscos eminentes ao participante de pesquisa envolvido.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O trabalho pode ser realizado da forma como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO. Para ter acesso ao PARECER CONSUBSTANCIADO: Clicar na "LUPA" (DETALHAR) - Ir em "DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA", clicar na opção da ramificação (pequeno triângulo no entrocamento do

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

Continuação do Parecer: 1.319.675

RIO DE JANEIRO, 12 de Novembro de 2015

Assinado por:
DENIZAR VIANNA ARAÚJO
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

Página 05 de 05

Anexo II: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA

(Resolução CNS/MS nº 446/12)

Estudo: “ANÁLISE DA INFLUÊNCIA HORMONAL SOBRE OS ASPECTOS TOMOGRÁFICOS E DENSITOVOLUMÉTRICOS ATRAVÉS DA VOLUMETRIA PULMONAR E DA VOLUMETRIA DE VIAS AÉREAS EM PACIENTES ACROMEGÁLICOS.”.

Coordenadores: Agnaldo José Lopes

Endereço:

Disciplina de Pneumologia – Boulevard 28 de Setembro 77 – 2º andar – Rio de Janeiro – RJ;
Telefone: 2868-8248

Disciplina de Radiologia – Boulevard 28 de Setembro 77 – Rio de Janeiro – RJ;
Telefone: 2868-8346

INTRODUÇÃO E CONVITE PARA PARTICIPAR:

O(A) Sr.(a) está sendo convidado para participar de uma pesquisa. Antes de concordar em participar desta pesquisa, é importante que o Sr.(a) leia e entenda a explicação. Esta declaração descreve o objetivo, as consultas e exames, benefícios, riscos, desconfortos e cuidados associados com a pesquisa. Ela descreve também o seu direito de sair da pesquisa a qualquer momento.

O(A) Sr.(a) está sendo convidado(a) para participar desta pesquisa para estudar as possíveis alterações dos pulmões da tomografia computadorizada de tórax, provocadas pela acromegalia. Esta doença pode causar aumento do volume pulmonar.

OBJETIVO DO ESTUDO:

O objetivo deste estudo é avaliar o volume pulmonar do ponto de vista tomográfico e funcional respiratório. As imagens da tomografia computadorizada serão avaliadas em um laboratório da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) utilizando um programa de computador para calcular os volumes do pulmão.

CONSULTAS E EXAMES DO ESTUDO:

Haverá um período de seleção e um período de realização dos exames de tomografia. Caso o senhor (a) já tenha feito um exame de tomografia e/ou teste de função pulmonar no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) nos últimos 6 meses, não haverá necessidade de repeti-los.

Depois que o Sr(a) concordar em participar e assinar este termo de consentimento livre e esclarecido, serão feitos os seguintes exames:

- Exames de rotina, como exame físico e história médica;
- Preenchimento de alguns questionários;
- Teste de função pulmonar (caso não tenha feito nos últimos 6 meses). Neste exame o Sr.(a) será solicitado a realizar inspirações e expirações forçadas (manobras respiratórias) para avaliar como está a função do seu pulmão;
- Tomografia computadorizada de tórax (caso não tenha feito nos últimos 6 meses). Neste exame o Sr.(a) deverá se deitar em uma mesa móvel (parte do aparelho) que se movimentará permitindo a entrada de seu corpo no aparelho que possui um tubo que emite radiação, está radiação será usada para formar as imagens do seu pulmão.

Durante o período de seleção de pacientes, o seu médico assistente lhe orientará quanto aos medicamentos que devem ser utilizados, que consistem naqueles que o sr(a) já habitualmente faz uso. Não será necessário tomar nenhum medicamento adicional para realizar os exames propostos. Não será administrado contraste endovenoso para a realização da Tomografia Computadorizada.

A tomografia computadorizada de tórax e o teste de função pulmonar serão realizados nos Serviços de Radiologia e Pneumologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, conforme marcação.

RISCOS RELACIONADOS AO ESTUDO:

Este estudo requer que seja feita uma tomografia de tórax que apesar de ser um exame comum, expõe o Sr.(a) a radiação. Esse exame é importante para o acompanhamento de doença pulmonar e costuma ser solicitado mesmo sem a participação no estudo.

BENEFÍCIOS:

O Sr.(a) não obterá nenhum benefício direto ao participar desta pesquisa.

RESSARCIMENTO DE DESPESAS:

Não haverá nenhum tipo de compensação financeira para os participantes da pesquisa. Por outro lado todos os exames serão feitos no Hospital Universitário Pedro Ernesto e não serão cobrados.

CONFIDENCIALIDADE:

Seu médico do estudo irá coletar informações a seu respeito. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial e serão usados para avaliação do estudo. Os dados podem ser submetidos às autoridades de saúde, do Comitê de Ética em Pesquisa ou outras pessoas exigidas por lei podem revisar os dados fornecidos. Estes dados podem ser usados em publicações médicas sobre os resultados do estudo. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer relatório do estudo ou publicações médicas.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA/RETIRADA:

Caso queira, o senhor (a) poderá se recusar a participar do estudo, ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar-se, não sofrendo qualquer prejuízo à assistência que recebe.

ANUÊNCIA PARA FAZER PARTE DO ESTUDO:

Assinando este documento você concorda que:

- Você tem chances para fazer perguntas a qualquer momento a respeito do estudo.
- Você é voluntário(a) para participar deste estudo.

EU CONCORDO LIVREMENTE EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA

Assinatura do paciente

Data (dia/mês/ano)

Nome por escrito do paciente

Assinatura da pessoa que explicou
O consentimento

Data (dia/mês/ano)

Nome e título da pessoa que explicou o consentimento