UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

FABRÍCIO ARANTES DE ALMEIDA

**Avaliação quantitativa automática de volumes e densidades pulmonares em
TCAR de pacientes com esclerose sistêmica antes e após transplante de
medula óssea**

RIBEIRÃO PRETO

2018

FABRÍCIO ARANTES DE ALMEIDA

Avaliação quantitativa automática de volumes e densidades pulmonares em TCAR de pacientes com esclerose sistêmica antes e após transplante de medula óssea

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para
obtenção do título em Mestrado Profissionalizante.

Programa de Ciências das Imagens e Física Médica
Área de concentração: Diagnóstico por Imagem
Orientador: Prof. Dr. Marcel Koenigkam Santos

Ribeirão Preto

2018

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES
TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA
FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca Central do Campus Administrativo de Ribeirão Preto / USP

Almeida, Fabrício Arantes

Avaliação quantitativa automática de volumes e densidades pulmonares em TCAR de pacientes com esclerose sistêmica antes e após transplante de medula óssea / Fabrício Arantes de Almeida; orientador: Marcel Koenigkam Santos - Ribeirão Preto, 2018.

43 páginas, 4 ilustrações e 2 tabelas.

Dissertação de mestrado - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Centro de Ciências das Imagens e Física Médica. Área de Concentração: Diagnóstico por Imagem.

1) Esclerose Sistêmica 2) Transplante de Medula óssea 3) Doença intersticial pulmonar 4) Tomografia computadorizada do tórax 5) Análise quantitativa

FOLHA DE APROVAÇÃO

Fabício Arantes de Almeida

Avaliação Quantitativa Automática de Volumes e Densidades Pulmonares em TCAR de Pacientes com Esclerose Sistêmica Antes e Após Transplante de Medula Óssea

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências das Imagens e Física Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título em Mestrado Profissionalizante.

Área de concentração: Diagnóstico por Imagem

Aprovado em: ____/____/____

Banca examinadora:

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e irmãs, pelo apoio em todos os meus projetos e incentivo nos momentos de incerteza.

Aos meus professores, por todos os ensinamentos que contribuíram para minha formação e proporcionaram a conclusão deste mestrado profissionalizante.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Marcel Koenigkam Santos, orientador desta tese, responsável por grande parte do meu conhecimento em radiologia torácica, obrigado pelos conselhos e por todo esforço em tornar possível este projeto.

Ao Dr. Danilo Tadao Wada, pelos ensinamentos e pela ajuda em elaborar este trabalho.

A todos os outros mestres, pela dedicação ao ensino em uma sociedade onde o lecionar é desvalorizado, obrigado por todo o conhecimento transmitido.

À equipe de funcionários (técnicos e equipe de enfermagem) do HCRP, por toda colaboração.

Aos colegas da residência, por compartilharem as tarefas da rotina do setor de radiologia torácica.

“Crê em ti mesmo, age e verá os resultados. Quando te esforças, a vida também se esforça para te ajudar. ”

Chico Xavier

RESUMO

Almeida, F. A. **Avaliação quantitativa automática de volumes e densidades pulmonares em TCAR de pacientes com esclerose sistêmica antes e após transplante de medula óssea.** 2018. 43f. Dissertação (Mestrado Profissionalizante) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

O objetivo deste estudo foi avaliar as medidas de volume e densidade pulmonar em exames de tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) de tórax de pacientes com esclerose sistêmica (ES), antes e após o transplante de medula óssea (TMO). As medidas foram comparadas com a avaliação funcional e resposta ao tratamento. Este foi um estudo retrospectivo observacional. A avaliação clínica e tomográfica foi realizada antes, após 6 e 18 meses do TMO, dos pacientes com ES que realizaram o procedimento entre 2011 e 2017. A análise quantitativa da TCAR foi feita utilizando programa totalmente automatizado (Yacta), capaz de obter o volume pulmonar, a densidade pulmonar média e os percentis de atenuação (P10, P40, P50, P80 e P90). Os dados clínicos, incluindo o resultado das espirometrias, foram obtidos dos prontuários eletrônicos dos pacientes. A capacidade vital forçada (CVF) aos 18 meses foi utilizada para classificar os pacientes em grupo “melhor resposta” (aumento $\geq 10\%$ dos valores da CVF) ou “resposta estável” (redução, estabilidade ou aumento $< 10\%$ na CVF). Nenhum paciente apresentou redução da CVF $> 10\%$ pós-TMO. Foram incluídos 33 pacientes, com alteração tomográfica ou da função pulmonar antes da realização do TMO. O grupo “melhor resposta” foi composto por 15 pacientes (45,4%, 4 homens, idade média de 32,1 anos), enquanto o grupo “resposta estável” por 18 pacientes (54,6%, 4 homens, idade média de 37,5 anos). A análise quantitativa das TCAR não demonstrou diferença significativa entre os grupos na fase pré-TMO. No grupo “melhor resposta” houve redução significativa da densidade pulmonar média e dos valores dos percentis de densidade após o TMO, destacando-se os percentis 80 e 90. No grupo “resposta estável” não houve alteração significativa pós-TMO nos valores de volumes e densidades pulmonares. Concluímos que a análise quantitativa automática da TCAR de pacientes com ES foi capaz de identificar redução significativa da densidade

pulmonar nos pacientes com melhora significativa da função pulmonar. Inferimos que, além dos volumes e densidades médias, podem ser utilizados também os percentis de densidade como parâmetro no acompanhamento da doença intersticial. Esta ferramenta pode representar um biomarcador na avaliação de tratamento da doença intersticial pulmonar na ES, complementando as provas de função pulmonar.

Palavras-chave: Esclerose Sistêmica, Transplante de Medula óssea, Doença intersticial pulmonar, Tomografia computadorizada do tórax, Análise quantitativa

ABSTRACT

Almeida, F. A. **Automatic quantification of pulmonary volumes and densities in HRCT of patients with systemic sclerosis before and after bone marrow transplantation.** 2018. 43p. Dissertation (Professional Master's Degree) – Ribeirão Preto Medical School, São Paulo University, Ribeirão Preto, 2018.

The purpose of this study was to evaluate pulmonary volume and density measurements in high resolution computed tomography (HRCT) scans of patients with systemic sclerosis (SSc) before and after bone marrow transplantation (BMT). Measurements were compared with functional assessment and response to treatment. This was a retrospective observational study. Clinical and tomographic evaluation of patients was performed before, after 6 and 18 months of BMT, for patients submitted to the procedure between 2011 and 2017. The quantitative analysis of HRCT scans was performed using a fully automated program (Yacta), capable of obtaining lung volume, density and attenuation percentiles (P10, P40, P50, P80 and P90). Clinical data, including the results of spirometry, were obtained from patients' electronic records. Forced vital capacity (FVC) at 18 months was used to classify patients into "best response" group ($\geq 10\%$ increase in FVC values) or "stable response" (reduction, stability or FVC increase $< 10\%$). No patient had FVC reduction $> 10\%$ after BMT. Thirty-three patients were included, with tomographic or pulmonary function alterations before the BMT. The "best response" group consisted of 15 patients (45.4%, 4 men, mean age 32.1 years), while the "stable response" group comprised 18 patients (54.6%, 4 men, mean age of 37.5 years). Quantitative analysis of HRCT did not show a significant difference between the groups in the pre-BMT evaluation. In the "best response" group there was a significant reduction in mean lung density and density percentile values after BMT, with emphasis on the 80th and 90th percentiles. In the "stable response" group there was no significant post-BMT change in lung volumes and pulmonary densities. We conclude that the quantitative automatic HRCT analysis of patients with ES identified a significant reduction in pulmonary density in patients with improved pulmonary function. We speculate that, in addition to the mean volumes and densities, density percentiles may also be used as a parameter in the follow-up of

patients with interstitial lung disease. This tool may represent a biomarker in the evaluation of interstitial lung disease treatment in patients with SSc, complementing pulmonary function tests.

Key words: Systemic Sclerosis, Bone Marrow Transplantation, Interstitial lung disease, Chest computed tomography, Quantitative analysis

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATS (American thoracic society)

ERS (European respiratory society)

ES (esclerose sistêmica)

CVF (capacidade vital forçada)

DIP (doença intersticial pulmonar)

DP (desvio padrão)

HP (hipertensão pulmonar)

KVP (Pico de quilovoltagem)

mAs (miliamperagem por segundo)

PINE (pneumonia intersticial não específica)

PIU (pneumonia intersticial usual)

TC (tomografia computadorizada)

TCAR (tomografia computadorizada de alta resolução)

TMO (transplante de medula óssea)

UH (unidades Hounsfield)

Sumário

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS.....	17
3	MATERIAL E MÉTODOS	20
4	RESULTADOS.....	25
5	DISCUSSÃO.....	32
6	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

A esclerose sistêmica (ES) é uma doença autoimune rara do tecido conjuntivo, acometendo predominantemente mulheres ⁽¹⁾. A ES envolve principalmente a pele, pulmões, coração, trato gastrointestinal, rins e o sistema musculoesquelético ⁽²⁾. A forma difusa é mais agressiva, com envolvimento precoce dos órgãos internos, enquanto a forma limitada apresenta início mais lento e menor incidência de envolvimento de órgãos internos ⁽³⁾. O prognóstico é variável, podendo a doença ficar estável por anos ou evoluir rapidamente ao óbito. O acometimento pulmonar, representado pela doença intersticial pulmonar (DIP) e pela hipertensão pulmonar (HP), está presente em até 90% dos pacientes, sendo a principal causa de morbimortalidade na ES ⁽⁴⁾. Já o envolvimento gastrointestinal ocorre em até 80% dos pacientes e no tórax se manifesta através da dilatação e disfunção esofágica ⁽⁵⁾.

Na avaliação da doença torácica, o principal exame de imagem utilizado é a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR), que apresenta alta acurácia principalmente na avaliação da DIP. Os principais achados da TCAR incluem opacidades em vidro fosco, reticulares, bronquiectasias de tração e faveolamento ⁽⁶⁾. O padrão mais comum observado na TCAR é a pneumonia intersticial não específica (PINE) (Figura 1), embora a pneumonia intersticial usual (PIU) também possa ser vista em 25% a 40% dos casos ^(7,8). Dentre as manifestações torácicas, é descrita também a presença de linfonodopatia mediastinal, principalmente nos pacientes com DIP. A TCAR é capaz ainda de identificar a dilatação esofágica e a dilatação das artérias pulmonares e câmaras cardíacas direitas, estas representando sinais indireto de HP ⁽⁹⁾.

Figura 1: TCAR de paciente com esclerose sistêmica, apresentando opacidades reticulares e em vidro fosco associadas a bronquiectasias de tração com padrão de PINE (imagens axiais em janela pulmonar em A, B e C) e dilatação esofágica (janela mediastinal em D).

De maneira geral, as opções de tratamento têm limitações em sua eficácia, principalmente em relação à doença pulmonar e cardiovascular, principais responsáveis pela morbimortalidade relacionada à ES. Desta maneira, novas modalidades de tratamento estão atualmente sendo aplicadas à ES, dentre elas destacando-se o transplante de medula óssea (TMO), realizado em poucos centros no Brasil.

A análise quantitativa computadorizada de imagens de TC do tórax tem sido utilizada na avaliação de diferentes doenças pulmonares, principalmente enfisema, doenças das vias aéreas, como asma e fibrose cística, e doenças intersticiais pulmonares fibrosantes. O método tem sido aplicado como biomarcador para descrever a evolução natural da doença, avaliar gravidade, estratificar risco prognóstico e no monitoramento do tratamento, apresentando boa correlação com os achados patológicos e as provas funcionais ^(10, 11, 12). Estas técnicas quantitativas e funcionais por exames de imagem podem auxiliar na definição de conduta e escolha terapêutica, principalmente em pacientes com quadros clínicos heterogêneos, que apresentam dificuldades para realizar outros testes diagnósticos ou com resultados duvidosos / inadequados das provas funcionais utilizadas na rotina clínica ⁽¹³⁾. Na avaliação da ES, Kloth e cols. ⁽¹⁴⁾ realizaram a quantificação dos volumes e da densidade pulmonar em pacientes com doença intersticial submetidos a tratamento com TMO e encontraram parâmetros que apresentaram boa correlação com a função pulmonar e testes clínicos.

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são:

- Avaliar as medidas de volume e densidade pulmonar em exames de tomografia computadorizada de alta resolução de tórax de pacientes com esclerose sistêmica, antes e após o transplante de medula óssea, utilizando programa totalmente automático de análise ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾.
 - Comparar a análise tomográfica automática com as provas de função pulmonar e a resposta ao tratamento.
 - Comparar a análise tomográfica automática dos volumes vasculares pulmonares antes e após o transplante de medula óssea.
-

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Por tratar-se de estudo retrospectivo observacional baseado em exames já realizados pelos pacientes, com indicação clínica no seguimento / avaliação da ES, foi concedida a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

Neste estudo retrospectivo unicêntrico, foram avaliados 53 pacientes com ES submetidos ao TMO no HCFMRP-USP entre janeiro de 2011 e maio de 2017.

Inicialmente foram recuperadas do sistema de arquivamento do hospital, todas as imagens dos exames de TCAR de tórax dos pacientes avaliados. Na rotina clínica, os pacientes realizam exames antes do transplante e fazem controle com 6, 12 e 18 meses após o procedimento. Todo o volume de imagens tomográficas foi armazenado em uma estação de trabalho específica, que permitia a avaliação através de um programa de visualização de imagens, a anonimização e o envio das imagens para o programa de análise automática (Yacta).

Os prontuários físicos e eletrônicos dos pacientes incluídos no estudo foram revistos, buscando dados demográficos (sexo, idade), a data do TMO e os dados pré e pós-transplante, incluindo os resultados das provas de função pulmonar (principalmente a espirometria).

Além da avaliação pré e pós-tratamento, os pacientes foram divididos em 2 grupos conforme a resposta clinicolaboratorial ao tratamento. O grupo de "melhor resposta" foi composto pelos pacientes com aumento $\geq 10\%$ dos valores da capacidade vital forçada (CVF). O grupo "resposta estável" foi composto pelos indivíduos com redução, estabilidade ou aumento $< 10\%$ da CVF, após 18 meses do TMO ⁽¹⁴⁾.

Ao longo do estudo, 20 pacientes foram excluídos devido a seguimento irregular, não realização das tomografias de controle ou dos testes de função pulmonar nos tempos adequados.

Este trabalho foi elaborado de acordo com as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos - Res. CNS 196/96.

3.2 Tomografia computadorizada de alta resolução do tórax

Todos os exames incluídos no estudo foram realizados na divisão de Radiologia do HCFMRP-USP, em aparelho de TC de multidetectores (Brilliance CT Big Bore 16 - Philips, Holanda; ou Aquilion Prime – Toshiba, Japão) e seguindo o mesmo protocolo. Todos os exames utilizaram a técnica de alta resolução segundo os critérios estabelecidos pela ATS / ERS ⁽¹⁸⁾, sendo realizados sem a administração endovenosa de meio de contraste iodado, com aquisição volumétrica de 1mm de espessura de corte em inspiração e expiração. Outros parâmetros típicos da aquisição foram: kVp de 120, mAs referencia de 110-130, rotação do gantry de 0,3 a 0,7s e exposição a radiação menor que 5mSv. As aquisições volumétricas são reconstruídas com filtro mole / padrão e filtro duro, 1mm de espessura e intervalo de reconstrução de 1mm. Os exames da rotina clínica são armazenados em um ou mais computadores servidores localizados no Centro de Ciências das Imagens e Física Médica (CCIFM) do HCFMRP-USP.

3.3 Análise automática dos volumes e densidades pulmonares

A análise quantitativa por TC foi realizada pelo programa científico Yacta versão 2.7 ⁽¹⁵⁾. Este programa foi desenvolvido por um grupo de pesquisa ligado a Universidade de Heidelberg, Alemanha, sendo utilizado no HCFMRP-USP graças a uma parceria de pesquisa entre as instituições. O programa Yacta está alocado em um computador PC no

CCIFM e funciona de maneira completamente automática, não necessitando da intervenção do usuário em nenhum momento da análise. É preciso apenas que os exames sejam enviados para análise, o que pode ser feito diretamente da estação de trabalho (programa Horos no Mac), graças a um módulo do programa que funciona como servidor e gerenciador de imagens.

Inicialmente o Yacta segmenta (separa anatomicamente) as vias aéreas, os vasos sanguíneos, o pulmão direito e esquerdo e os lobos pulmonares, utilizando limiares de atenuação e algoritmos de reconhecimento anatômico. Para a segmentação vascular o programa utiliza o limiar de coeficiente de atenuação de -500 UH, associado aos demais processos de segmentação das vias aéreas e fissura pulmonares. Além dos volumes e das densidades médias dos pulmões, o programa fornece os histogramas e valores relativos de densidade do parênquima pulmonar, incluindo os percentis (Figura 2). O programa detecta as áreas de enfisema (limiar de < -950 UH) e permite a avaliação do tipo e distribuição de enfisema. O Yacta realiza ainda a avaliação tridimensional das vias aéreas, obtendo medidas de calibre e espessura de parede dos brônquios, utilizando diferentes algoritmos.

Neste trabalho avaliamos as características tomográficas da doença intersticial pulmonar, nos exames pré e pós-transplante dos pacientes com ES, considerando as medidas absolutas dos pulmões, principalmente através dos seguintes parâmetros obtidos pelo programa automático Yacta:

- Volume pulmonar (cm^3)
- Densidade média pulmonar (UH)
- Percentis de densidade pulmonar: p10, p40, p50, p80, p90 (UH)
- Volume vascular pulmonar (cm^3)

Figura 2: Exemplo de segmentação automática realizada pelo programa Yacta, com identificação das fissuras e separação dos lobos pulmonares nas imagens representadas em A, B e C (amarelo = lobo superior direito; verde = lobo médio; azul escuro = lobo inferior direito; azul claro = lobo superior esquerdo; rosa = lobo inferior esquerdo). Em D observa-se a segmentação da árvore traqueobrônquica e em E a segmentação da trama vascular pulmonar. Em F destaca-se o histograma de densidades dos pulmões, incluindo o p90.

3.4 Análise estatística

Todos os dados foram organizados e analisados em computador pessoal, utilizando programa de planilhas eletrônicas (Microsoft Excel) e de análise estatística (Graphpad Prism 7.0). O teste de normalidade de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade da distribuição das variáveis. Para as variáveis de distribuição normal, a comparação entre grupos foi realizada com teste T não pareado, enquanto a análise pré e pós TMO de cada grupo com teste T pareado. Para as variáveis com distribuição não normal, a comparação entre grupos foi realizada com teste de Mann-Whitney, enquanto

a análise pré e pós TMO com o teste de Wilcoxon. Consideramos o valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo.

4 RESULTADOS

Foram avaliados 33 pacientes com ES submetidos ao TMO. O grupo “melhor resposta” foi composto por 15 pacientes (11 do sexo feminino e 4 do sexo masculino), com idade média de 32,1 anos (DP 13,45). O grupo “resposta estável” foi composto por 18 pacientes (14 do sexo feminino e 4 do sexo masculino), com idade média de 37,5 anos (DP 9,59). Não houve diferença significativa de idade e dos valores da prova de função pulmonar entre os grupos na avaliação pré-TMO.

Nenhum paciente apresentou redução da CVF maior que 10% pós-TMO (Tabela 1). No grupo “melhor resposta” houve um valor médio da CVF de 2,46 L (DP 0,78) pré-TMO, com aumento para 2,65 L (DP 0,76) após 6 meses do TMO e 3,02 L (DP 0,84) após 18 meses. No grupo “resposta estável” houve um valor médio da CVF de 2,75 L (DP 0,61) pré-TMO, passando para 2,81 L (DP 0,73) após 6 meses do TMO e 2,75 L após 18 meses. No grupo “melhor resposta” foi encontrado um valor médio de 68,4% (DP 17,3) nos valores da porcentagem da CVF prevista pré-TMO, aumentando para 78,4% (DP 16,8) após 6 meses do TMO e 81,9% (DP 19,5) após 18 meses. No grupo “resposta estável” houve uma média de 72,4% (DP 15,3) nos valores de porcentagem da CVF prevista pré-TMO, passando para 73,11% (DP 17,64) 6 meses após o TMO e 71,72% (DP 17,36) após 18 meses.

Tabela 1. Valores da Capacidade Vital Forçada (CVF) e percentual do predito (CVF%) em pacientes com esclerose sistêmica submetidos ao transplante de medula óssea (TMO). Valores expressos pela média (desvio padrão).

	Pré-TMO	6 meses	18 meses
Grupo “melhor resposta”			
CVF (L)	2,46 (0,78)	2,65 (0,76)	3,02 (0,84)
CVF %	68,4 (17,34)	78,4 (16,85)	81,93 (19,56)
Grupo “resposta estável”			
CVF (L)	2,75 (0,61)	2,81 (0,73)	2,75 (0,61)
CVF (%)	72,44 (15,33)	73,12 (17,64)	71,72 (17,36)

Grupo “melhor resposta” = aumento $\geq 10\%$ dos valores da CVF; Grupo “resposta estável” = redução, estabilidade ou aumento $< 10\%$ na CVF.

O programa Yacta foi capaz de segmentar e analisar todos os exames dos pacientes incluídos no estudo, obtendo as medidas de volume pulmonar total, densidade pulmonar média e percentis de densidade, para os pulmões e lobos separadamente (Figuras 3).

Houveram erros de segmentação em 4 exames, causados pela acentuada dilatação esofágica ou conteúdo excessivo de gás no fundo gástrico ou cólon transversal. Nestes casos, a proximidade do conteúdo aéreo com as estruturas pulmonares foi interpretada pelo programa como sendo parte dos lobos pulmonares. Tais erros de segmentação foram corrigidos de forma manual, utilizando o próprio programa Yacta.

Par.	Unit	Lung	Right	Left	RUL	RML	RUL+	RLL	LUL	LLi	LUL+	LLL
Vol.	[cm ³]	3456	1912	1545	673	433	1106	806	508	273	781	764
Vol.E~	[cm ³]	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
EI~	[%]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BI	[-]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ET1	[-]	1	1	2	0	1	1	1	1	1	1	2
ET2	[%]	78	77	79	78	82	81	71	81	96	87	74
ET3	[%]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MLD	[HU]	-775	-777	-773	-781	-793	-786	-765	-780	-769	-776	-770
MLD<-200	[HU]	-792	-794	-790	-796	-811	-802	-784	-795	-788	-792	-787
MLD<-500	[HU]	-820	-820	-819	-820	-838	-827	-811	-821	-821	-821	-816
P0th	[HU]	-1013	-1013	-1010	-1004	-1013	-1013	-1004	-1002	-991	-1002	-1010
P5th	[HU]	-890	-890	-889	-885	-902	-894	-880	-887	-893	-890	-888
P10th	[HU]	-880	-881	-879	-877	-894	-886	-871	-878	-884	-880	-878
P15th	[HU]	-873	-874	-872	-871	-889	-880	-864	-872	-878	-874	-871
P20th	[HU]	-868	-868	-867	-865	-884	-874	-859	-867	-872	-869	-865
P25th	[HU]	-862	-863	-862	-861	-880	-869	-854	-862	-867	-864	-859
P30th	[HU]	-857	-858	-857	-856	-876	-864	-849	-857	-862	-859	-854
P35th	[HU]	-852	-853	-852	-851	-872	-859	-844	-852	-857	-854	-850
P40th	[HU]	-847	-848	-847	-846	-868	-854	-839	-848	-852	-849	-844
P45th	[HU]	-842	-842	-841	-841	-863	-849	-834	-843	-846	-844	-839
P50th	[HU]	-836	-837	-835	-836	-858	-843	-828	-837	-840	-838	-833
P55th	[HU]	-829	-830	-829	-830	-852	-837	-822	-831	-832	-831	-826
P60th	[HU]	-822	-823	-821	-823	-845	-830	-814	-824	-823	-824	-818
P65th	[HU]	-812	-814	-811	-815	-836	-821	-804	-815	-812	-814	-808
P70th	[HU]	-800	-802	-798	-804	-823	-810	-791	-804	-796	-802	-795
P75th	[HU]	-782	-784	-779	-789	-806	-794	-772	-788	-772	-783	-775
P80th	[HU]	-752	-756	-747	-765	-775	-768	-740	-761	-732	-752	-742
P85th	[HU]	-695	-701	-686	-719	-715	-718	-679	-709	-658	-693	-680
P90th	[HU]	-572	-582	-560	-615	-583	-604	-554	-596	-517	-568	-552

Figura 1: Exemplo de uma tabela resumo fornecida pelo programa Yacta com valores dos volumes, densidades e percentis de densidade pulmonar. O programa fornece os valores totais e de acordo com os lobos pulmonares. Vol. = volume; Vol.E~ = volume de enfisema; EI~ = índice de enfisema; MLD = atenuação pulmonar média; RUL = lobo superior direito; RML = lobo médio; RUL+ = lobo superior e médio; LUL = lobo superior esquerdo; LLi = língua; LUL+ = lobo superior e língua; LLL = lobo inferior esquerdo.

A Tabela 2 apresenta o resultado da análise automática de volumes e densidades pulmonares na TCAR. Na análise do volume pulmonar total do grupo “melhor resposta”, houve um valor médio de 3492,8 cm³ (DP 1112,81) pré-TMO, aumentando para 3522,28 cm³ (DP 781,38) no controle de 6 meses e 3792,47 cm³ (DP 1123,13) após 18 meses. No grupo “resposta estável”, o volume pulmonar médio foi de 3880,78 cm³ (DP 911,423) pré-TMO, aumentando para 3981,89 cm³ (DP 759,26) após 6 meses do TMO e 4079,67 cm³ (DP 830,53) após 18 meses. As mudanças de volume pré e pós TMO não foram estatisticamente significativas em ambos grupos, mostrando, porém, uma tendência ao ganho de volume pulmonar nos dois grupos.

A densidade pulmonar média no grupo “melhor resposta” foi de -761,67 UH (DP 40,90) no pré-TMO para -777,57 UH (DP 21,61) no controle de 6 meses pós-TMO e -786,13 UH (DP 34,31) após 18 meses, com redução significativa ($p = 0,01$). No grupo “resposta estável” observou-se um valor de densidade média de -764,61 UH (DP 67,16) pré-TMO, passando para -775,0 UH (DP 47,52) no controle de 6 meses e -780,72 UH (DP 42,05) após 18 meses da TMO, demonstrando uma redução não significativa ($p = 0,14$).

Na análise dos percentis de densidade pulmonar, foram observadas mudanças significativas pré e pós TMO apenas no grupo “melhor resposta”, sendo mais importantes para os percentis 80 e 90 (Figura 4). O P80 do grupo “melhor resposta” apresentou um valor médio de -703,93 UH (DP 65,60) pré-TMO, reduzindo para -729,93 UH (DP 35,97) no controle de 6 meses pós-TMO e -741,40 UH (DP 54,40) no controle de 18 meses ($p=0,008$). No grupo “resposta estável” houve redução não significativa do valor de -708,67 UH (DP 103,81) no pré-TMO, para -730,22 UH (DP 74,69) no controle de 6 meses pós-TMO e -732,11 UH (DP 75,20) no controle de 18 meses ($p = 0,11$). O P90 do grupo “melhor resposta” demonstrou valor de -530,0 UH (DP 68,99) no pré-TMO, reduzindo para -556,21 UH (DP 37,06) no controle de 6 meses pós-TMO e -576,80 UH (DP 52,16) no controle de 18 meses ($p = 0,005$). No grupo “resposta estável” observou-se um valor médio do P90 de -545,44 UH (DP 94,95) no pré-TMO, reduzindo de maneira não significativa para -561,22 UH (DP 79,11) no controle de 6 meses pós-TMO e -559,22 UH (DP 76,91) no controle de 18 meses ($p = 0,23$).

Quanto ao volume vascular pulmonar, observou-se no grupo “melhor resposta” um valor médio de 66,47 cm³ (DP 21,37) no pré-TMO, de 58,71 cm³ (DP 14,06) no controle de 6 meses pós-TMO e 57,60 cm³ (DP 10,77) aos 18 meses pós-TMO, mostrando uma redução não significativa. No grupo “resposta estável” observou-se um valor de

70,39 cm³ (DP 29,86) no pré-TMO, de 65,78 cm³ (DP 17,73) no controle de 6 meses pós-TMO e 66,83 cm³ (DP 21,91) aos 18 meses ($p=0,24$), também configurando uma redução não significativa.

Figura 4: Paciente feminina, 28 anos, com esclerose sistêmica e doença intersticial pulmonar (padrão PINE) do grupo "melhor resposta". Em A, B e C observamos as imagens de TCAR (A – axial, B – coronal, janela pulmonar) e o histograma de densidades (C) pré transplante de medula óssea (TMO). Em D, E e F observamos as imagens de TCAR (D – axial, E – coronal, janela pulmonar) e o histograma de densidades (F) 18 meses pós TMO. Notar a redução das opacidades pulmonares e as mudanças no padrão do histograma, com redução das densidades pulmonares, incluindo o p90, e estreitamento curva de distribuição dos valores de densidade. A CVF desta paciente aumentou de 1,97L para 2,42L e o valor do p90 diminuiu de -462UH para -558UH.

Tabela 2. Parâmetros da avaliação quantitativa dos volumes e densidades pulmonares, realizado de maneira automática pelo software Yacta, em pacientes com esclerose sistêmica, antes e após o transplante de medula óssea (TMO). Valores expressos pela média (desvio padrão)

	Pré-TMO	6 Meses	18 MESES	P valor
Grupo “melhor resposta”				<i>Pré-TMO x 18 meses</i>
Vol. pulmonar total (ml)	3492,8 (1112,8)	3522,29 (781,38)	3792,47 (1123,13)	0,07
Densidade pulm. média (UH)	-761,67 (40,9)	-777,57 (21,61)	-786,13 (34,31)	0,01*
P10 (UH)	-885,67 (28,18)	-894 (18,59)	-898,27 (27,91)	0,02*
P40 (UH)	-842,27 (36,98)	-856,43 (20,73)	-862,8 (33,39)	0,01*
P50 (UH)	-825,47 (40,49)	-842,14 (21,90)	-849,47 (35,53)	0,01*
P80 (UH)	-703,93 (65,60)	-729,93 (35,97)	-741,4 (54,40)	0,008*
P90 (UH)	-530 (68,99)	-556,21 (37,06)	-576,8 (52,16)	0,005*
Vol. vascular pulmonar (cm ³)	66,47 (21,37)	58,71 (14,06)	57,6 (10,77)	0,06
“resposta estável”				<i>Pré-TMO x 18 meses</i>
Vol. pulmonar total (ml)	3880,78 (911,43)	39681,89 (759,26)	4079,67 (830,53)	0,05
Densidade pulm. média (UH)	-764,61 (67,16)	-775 (47,52)	-780,72 (42,05)	0,14
P10 (UH)	-885,28 (47,21)	-887,50 (36,02)	-896,05 (26,51)	0,18
P40 (UH)	-844,61 (62,50)	-852,72 (43,61)	-861,22 (34,87)	0,08
P50 (UH)	-827,72 (70,45)	-838,44 (46,39)	-846,72 (39,02)	0,08
P80 (UH)	-708,67 (103,8)	-730,22 (74,69)	-732,11 (75,20)	0,11
P90 (UH)	-545,44 (94,95)	-561,22 (79,11)	-559,22 (76,91)	0,23
Vol. vascular pulmonar (cm ³)	70,39 (29,86)	65,78 (17,73)	66,83 (21,91)	0,24

Grupo “melhor resposta” = aumento $\geq 10\%$ dos valores da CVF; Grupo “resposta estável” = redução, estabilidade ou aumento $< 10\%$ na CVF; P10 – P90 = percentis da

distribuição das densidades pulmonares; UH: unidades Housfield; DP: desvio padrão; * mudanças consideradas significativas.

5 DISCUSSÃO

Neste trabalho foram estudados pacientes com diagnóstico de ES submetidos ao TMO em nosso centro de referência. Os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com a resposta da prova de função respiratória ao TMO. Foi utilizado um programa de análise quantitativa totalmente automático para a mensuração dos volumes e densidades pulmonares nos exames de TCAR do tórax. Os pacientes do grupo “melhor resposta” ao tratamento apresentaram redução significativa dos parâmetros de densidade pulmonar no controle 18 meses após o transplante.

A TCAR tem papel primordial no diagnóstico e seguimento da DIP em pacientes com ES, sendo o método de imagem de escolha para avaliar o comprometimento pulmonar ⁽²⁰⁾. Uma análise do European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) revelou, em uma coorte de 3656 pacientes com ES, que a DIP está presente em até 53% dos casos ⁽²¹⁾. Nos estudos iniciais, 100% dos pacientes apresentavam envolvimento pulmonar nas autópsias ⁽²²⁾, enquanto até 90% dos pacientes apresentavam anormalidades intersticiais na TCAR ⁽²³⁾ e apenas de 40 a 75% apresentam alterações nos testes de função pulmonar ⁽²⁴⁾. É bem estabelecido que a doença pulmonar é a principal causa de morbimortalidade na ES ⁽⁴⁾.

Estudos prévios demonstraram que o TMO leva a melhorias na capacidade funcional, com aumento dos valores da CVF em pacientes com ES ⁽²⁵⁾. Na maior parte do grupo de pacientes submetidos ao TMO avaliados neste estudo, foi também observada a melhora progressiva da função respiratória demonstrada pela CVF após 18 meses do transplante, corroborando com os resultados do estudo ASSIST, que mostrou melhora da função pulmonar e do envolvimento da pele 12 meses após o TMO, com melhora sustentada até os 24 meses ⁽²⁶⁾.

O principal achado deste estudo foi a demonstração objetiva da redução nos valores da densidade pulmonar aferidos na TCAR dos pacientes no grupo “melhor resposta” pós TMO, principalmente dos parâmetros de percentis 80 e 90. Acreditamos que este achado demonstre a provável regressão das alterações inflamatórias pulmonares, corroborando com a melhora na CVF. Como a inflamação precede e leva à fibrose, acredita-se que somente a inflamação é potencialmente reversível, tornando o tratamento precoce a melhor opção terapêutica nos pacientes com doença intersticial pulmonar fibrosante ⁽²⁰⁾. Até o momento, ao conhecimento dos autores, não há tratamento capaz de reverter a fibrose pulmonar, porém há evidências de que é possível impedir sua progressão. Desta maneira, a regressão da inflamação e a prevenção da progressão da fibrose são as metas mais realistas no tratamento desses pacientes atualmente ⁽²⁰⁾.

Há estudos prévios que realizaram a análise quantitativa das imagens de TC de tórax em pacientes com ES e DIP, porém nenhum estudo utilizou um programa de análise completamente automático capaz de realizar a segmentação pulmonar, lobar, vascular e das vias aéreas, avaliando de maneira mais precisa as características tomográficas do parênquima pulmonar. O programa Yacta foi inicialmente criado para avaliação de enfisema e vias aéreas, porém tem sido constantemente atualizado, permitindo a avaliação acurada de outras características do parênquima, além da avaliação brônquica, da vasculatura pulmonar e da fase expiratória ^(27, 28). Salaffi e cols. ⁽²⁹⁾ avaliaram o desempenho de um método auxiliado por computador para quantificação da DIP em pacientes com ES e demonstraram forte correlação com um escore visual convencional e uma correlação negativa significativa com os testes de função pulmonar (CVF e difusão de monóxido de carbono). Ariani e cols. ⁽³⁰⁾ demonstraram que a análise quantitativa por TC da DIP poderia identificar pacientes com ES que apresentam dessaturação grave de oxigênio durante o teste de caminhada de 6 min. Os autores destacam que a análise

quantitativa das TCs foi a única que não apresentou variabilidade significativa intra e interobservador. No trabalho de Bakker e cols. ⁽³¹⁾, os autores utilizaram um parâmetro de densidade pulmonar (percentil 85) como indicador da DIP fibrosante para prever a presença de hipertensão pulmonar em pacientes com ES. Além disso, os autores mostraram que o aumento da densidade (p85) em combinação com maior idade explicaria a variação na dilatação da artéria pulmonar em pacientes com ES. O trabalho mais semelhante com o estudo aqui apresentado foi realizado por Kloth e cols. ⁽¹⁴⁾ e publicado no periódico *Rheumatology* em 2016. Os autores mostraram que a análise quantitativa por CT dos volumes e densidades pulmonares em pacientes com ES e DIP, submetidos ao TMO autólogo, apresentou boa correlação com a função pulmonar e os testes clínicos. Os autores concluem que essa ferramenta pode ser usada como um biomarcador substituto em pacientes que são incapazes de realizar adequadamente os testes de função pulmonar.

Desta maneira, estes e outros trabalhos mostram a viabilidade da TC quantitativa como ferramenta para avaliar a DIP, inclusive para monitorar a resposta ao tratamento do envolvimento pulmonar na ES, podendo ser complementar aos testes de função pulmonar ou mesmo podendo substituí-los nos casos em que o paciente não consegue realizar um teste adequadamente. Com o surgimento de aparelhos de TC cada vez mais rápidos, com melhorias exponenciais na qualidade das imagens e redução da exposição à radiação, acreditamos que fatores como artefatos de movimento, diferenças entre técnicas de aquisição e máquinas tornaram-se menos importantes, reforçando a aplicabilidade da TC quantitativa na rotina clínica.

Este trabalho tem algumas limitações. Primeiro, por ser um estudo retrospectivo unicêntrico avaliando pacientes submetidos a um tratamento relativamente novo, cujos resultados podem ter sido influenciados pela experiência da equipe médica e métodos envolvidos. O número de pacientes incluídos é pequeno, reduzindo o poder estatístico dos

testes, principalmente após se dividir a amostra em grupos. Provavelmente uma amostra maior possibilitaria o uso de mais ferramentas estatísticas, correlações e comparações. A espirometria foi considerada o padrão ouro na avaliação funcional do tratamento e, como já comentado ao longo do texto, pode ter variações relacionadas à metodologia e capacidade de realização dos pacientes. Por último, apesar do o programa Yacta ser completamente automático e muito robusto, houve casos de erro de processamento, mostrando que ainda pode ser aprimorado.

6 CONCLUSÃO

A análise quantitativa automática dos volumes e densidades pulmonares na TCAR do tórax de pacientes com ES submetidos ao TMO foi capaz de identificar os pacientes com melhora da função pulmonar após o procedimento. Esta análise mostra-se um método promissor e viável, podendo representar um biomarcador da DIP na ES. Acreditamos que esta ferramenta pode ser utilizada de maneira complementar às provas de função pulmonar e, se necessário, até substitutiva, nos pacientes que não conseguem realizar os testes clínicos adequadamente. Desta maneira, as medidas quantitativas obtidas em exames de TCAR, estes já utilizados na rotina clínica de avaliação dos pacientes com ES, tem potencial como ferramenta objetiva e reproduzível de seguimento da doença pulmonar e de avaliação de resposta ao tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Muangchan C, Canadian Scleroderma Reserch Group *et al.* The 15% rule in scleroderma: the frequency of severe organ complications in systemic sclerosis. A systematic review. *TJR* 2013;40;9:1545-1556
2. Ioannidis JPA, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB *et al.* Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005;118:2–10.
3. Jain S, Shahane A, Derk CT. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: pathophysiology, current and new advances in therapy. *Inflammation & Allergy – Drug Targets* 2012;11:266-277.
4. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1283-9.
5. Tuffanelli DL. Systemic scleroderma. *Med Clin North Am* 1989;73:1167-1180.
6. Schoenfeld SR, Castelino FV. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2015;41:237-248.
7. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG *et al.* Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(12):1581–6.
8. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ *et al.* Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354(25):2655–66.
9. Bhalla M, Silver RM, Shepard JA, McLoud TC. Chest CT in patients with scleroderma: prevalence of asymptomatic oesophageal dilatation and mediastinal lymphadenopathy. *AJR* 1993;161:269–72.
10. Gruenig E, Barner A, Bell M *et al.* Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: ESC/ERS guidelines with updated commentary of the cologne consensus conference 2011. *Int J Cardiol* 2011;154:S3–S12
11. Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P *et al.* Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817–2822.
12. Ghaye B, Remy J, Remy-Jardin M. Non-traumatic thoracic emergencies: CT diagnosis of acute pulmonary embolism—the first 10 years. *Eur Radiol* 2002;12:1886–1905.
13. Goldin JG. Computed tomography as a biomarker in clinical trials imaging. *J Thorac Imaging* 2013;28(5):291-7.
14. Kloth C, Maximilian TW, Preibsch H *et al.* Quantitative chest CT analysis in

- patients with systemic sclerosis before and after autologous stem cell transplantation: comparison of results with those of pulmonary function tests and clinical tests. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(10):1763-70.
15. Heussel CP, Herth F, Kappes J *et al.* Fully-automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography – comparison with pulmonary function testing and normal values. *European Radiology* 2009;19(10):2391–2402.
 16. Wielpuetz MO, Eichinger M, Weinheimer O *et al.* Automatic airway analysis on multidetector computed tomography in cystic fibrosis. *J Thorac Imaging* 2013;38(2):104-113.
 17. Achenbach T, Weinheimer O, Buschsieweke C, Heussel CP, Thelen M, Kauczor HU. Fully automatic detection and quantification of emphysema on thin section MDCT of the chest by a new and dedicated software. *RoFo* 2004;176:1409–1415
 18. Koenigkam-Santos M, Paula WD, Gompelmann D *et al.* Endobronchial valves in severe emphysematous patients: CT evaluation of lung fissures completeness, treatment radiological response and quantitative emphysema analysis. *Radiologia Brasileira* 2013;46:15-22.
 19. Koenigkam-Santos M; Cruvinel DL, Menezes MB *et al.* Quantitative computed tomography analysis of the airways in patients with cystic fibrosis using automated software: correlation with spirometry in the evaluation of severity. *Radiologia Brasileira* 2016;49(6):351-357.
 20. Cappelli S, Bellando Randone S, Camiciottoli G *et al.* Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur Respir Rev* 2015;24:411–419.
 21. Walker UA, Tyndall A, Czirják L *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;66:754–763.
 22. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP *et al.* Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44: 208–219.
 23. Mouthon L, Berezné A, Brauner M *et al.* Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclerodermie systemique [Interstitial lung disease in systemic sclerosis]. *Rev Mal Respir* 2007; 24:1035–1046.
 24. Steen VD, Conte C, Owens GR *et al.* Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1283–1289.

25. van Laar JM, Naraghi K, Tyndall A. Haematopoietic stem cell transplantation for poor-prognosis systemic sclerosis. *Rheumatology* 2015;54:2126-33.
26. Burt RK, Shah SJ, Dill K *et al.* Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011;378:498-506.
27. Colombi D, Dinkel J, Weinheimer O *et al.* Visual vs Fully Automatic Histogram-Based Assessment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) Progression Using Sequential Multidetector Computed Tomography (MDCT). *PLoS ONE* 2015;10(6): e0130653.
28. Wada DT, de Pádua AI, Lima Filho MO *et al.* Use of computed tomography and automated software for quantitative analysis of the vasculature of patients with pulmonary hypertension. *Radiol Bras* 2017;50(6):351-358.
29. Salaffi F, Carotti M, Bosello S *et al.* Computer-aided quantification of interstitial lung disease from high resolution computed tomography images in systemic sclerosis: correlation with visual reader-based score and physiologic tests. *Biomed Res Int* 2015;2015:834262.
30. Ariani A, Aiello M, Silva M *et al.* Quantitative CT indexes are significantly associated with exercise oxygen desaturation in interstitial lung disease related to systemic sclerosis. *Clin Respir J* 2017;11(6):983-989.
31. Bakker ME, Ninaber MK, Stolk J *et al.* Lung Density and Pulmonary Artery Diameter are Predictors of Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *J Thorac Imaging* 2017;32(6):391-397.