MÁRCIO VALENTE YAMADA SAWAMURA

**Quantificação tomográfica do acometimento pulmonar em
pacientes com bronquiectasias**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientador: Dr. Cesar Higa Nomura

Coorientador: Dr. Rodrigo Abensur Athanazio

São Paulo
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Sawamura, Márcio Valente Yamada
Quantificação tomográfica do acometimento
pulmonar em pacientes com bronquiectasias / Márcio
Valente Yamada Sawamura. -- São Paulo, 2020.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.
Orientador: Cesar Higa Nomura.
Coorientador: Rodrigo Abensur Athanazio.

Descritores: 1.Doenças respiratórias
2.Broncopatias 3.Bronquiectasia 4.Diagnóstico por
imagem 5.Tomografia computadorizada por raios X
6.Testes de função respiratória

USP/FM/DBD-126/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais, Massao e Liliana, que se esforçaram muito para que eu tivesse uma boa educação e sempre incentivaram os meus estudos e minha carreira profissional.

À minha esposa, Karen Saori, minha melhor amiga, meu porto seguro, minha conselheira e mãe dos meus queridos filhos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Dr. Cesar Higa Nomura, profissional de qualidade ímpar, pelos seus ensinamentos, conselhos pessoais e profissionais e apoio integral ao longo destes anos.

Ao meu coorientador Dr. Rodrigo Abensur Athanazio, pelo exemplo e estímulo à pesquisa científica, por sempre acreditar no meu potencial e me apoiar em todos os momentos.

Ao Prof. Dr. Alberto Cukier, incentivador desde o início do projeto, por todas as oportunidades, críticas e sugestões ao longo destes anos.

À Dra. Maria Cecília Nieves Maiorano de Nucci, ao Dr. Antonildes Nascimento Assunção Júnior e ao Dr. Marcelo Straus Takahashi pela colaboração na coleta, análise e leitura dos dados deste trabalho, fundamentais para concretização deste projeto.

Ao Dr. Ricardo Mazzetti Guerrini, pelos ensinamentos, incentivo e amizade nesses 10 anos de convivência na radiologia torácica.

À Dra. Regina Lucia Elia Gomes, por sempre acreditar e confiar em mim e por toda sabedoria que tem compartilhado nestes anos de convívio.

Ao Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri, pela exímia liderança, sabedoria e exemplo profissional.

Aos meus colegas radiologistas, que direta ou indiretamente contribuíram com essa pesquisa.

A todo o Instituto de Radiologia (InRad), incluindo a equipe de enfermagem, técnicos de radiologia, biomédicos e profissionais administrativos que muito me ensinaram e de alguma forma contribuíram neste trabalho.

À pós-graduação do InRad, em especial pelo suporte e dedicação da Lia de Melo Souza Neta.

Aos membros da banca de exame de qualificação Prof. Dr. Claudio Campi de Castro, Dr. Ronaldo Adib Kairalla e Dr. André Luis Pereira de Albuquerque pelas preciosas sugestões oferecidas.

A todos os professores, colegas, amigos e colaboradores que contribuíram para a minha formação.

Aos pacientes que tive contato durante minha formação e em especial aos que participaram deste trabalho.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

- Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

- Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

- Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Sumário

LISTA DE TABELAS.....	10
LISTA DE FIGURAS.....	10
RESUMO.....	11
ABSTRACT.....	12
1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1. Bronquiectasias.....	14
1.2. Tomografia computadorizada de tórax, escores tomográficos e escores prognósticos multidimensionais em bronquiectasias	16
1.3. Densitometria pulmonar por tomografia computadorizada	17
2. OBJETIVOS.....	23
2.1. Objetivo primário	23
2.2. Objetivo secundário	23
3. MÉTODOS.....	25
3.1. Desenho do estudo e população	25
3.2. Critérios de inclusão	25
3.3. Critérios de exclusão	25
3.4. Variáveis clínicas.....	26
3.5. Exames.....	26
3.5.1. Espirometria forçada e lenta	26
3.5.2. Pletismografia de corpo inteiro	27
3.5.3. Tomografia computadorizada de tórax	28
3.5.4. Escore tomográfico visual.....	28
3.5.5. Escores prognósticos multidimensionais	31
3.5.6. Densitometria pulmonar por tomografia computadorizada	32
3.6. Análise estatística	33
4. RESULTADOS.....	36
4.1. Características da população.....	36
4.2. Escore tomográfico visual	39
4.3. Densitometria pulmonar por tomografia computadorizada	40
5. DISCUSSÃO.....	50
5.1. Limitações	55
6. CONCLUSÃO.....	58
7. REFERÊNCIAS.....	60
APÊNDICES.....	67

LISTAS DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Abreviaturas

AA	Escore visual de aprisionamento aéreo, componente do escore tomográfico visual CF-CT
AAA	Porcentagem de áreas de alta atenuação no parênquima pulmonar na aquisição tomográfica em inspiração (> -700 UH)
ABA	Porcentagem de áreas de baixa atenuação no parênquima pulmonar na aquisição tomográfica em inspiração (< -910 UH)
ASC	Área sob a curva
BSI	Escore multidimensional <i>bronchiectasis severity index</i>
CCI	Coeficiente de correlação intraclasse
CF-CT	Escore tomográfico visual CF-CT
CPT	Capacidade pulmonar total
CVF	Capacidade vital forçada
DMP	Densidade média do parênquima pulmonar
DMP E/I	Razão da densidade média do pulmão na expiração e inspiração
DL _{CO}	Capacidade de difusão do monóxido de carbono
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DPTC	Densitometria pulmonar por tomografia computadorizada
FACED	Escore multidimensional FACED
FC	Fibrose cística
FEF ₂₅₋₇₅	Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da curva da capacidade vital forçada
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corpórea

LC	Limite de concordância
PFP	Prova de função pulmonar
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VEF ₁	Volume expiratório forçado em 1 segundo
VR	Volume residual

Símbolos

±	Mais ou menos
>	Maior que
<	Menor que
≥	Maior que ou igual a
≤	Menor que ou igual a
%	Porcentagem
cm	Centímetro
<i>DLP</i>	Produto dose comprimento (<i>dose length product</i>)
kg	Quilograma
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado
kV	Kilovoltagem
mA	Miliampere
mGy	Miligray
mGy.cm	Miligray por cm
min	Minuto
p	Probabilidade de significância
UH	Unidade Hounsfield

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais condições associadas com bronquiectasias.....	14
Tabela 2. Tabela para cálculo do escore CF-CT de um lobo pulmonar.....	29
Tabela 3. Escores multidimensionais BSI e FACED.....	31
Tabela 4. Dados demográficos, clínicos, laboratoriais, da prova de função pulmonar e escores multidimensionais na população do estudo.....	36
Tabela 5. Dados da quantificação tomográfica visual e automática.....	38
Tabela 6. Diferenças entre as etiologias de bronquiectasias e dados da PFP, quantificação tomográfica visual e automática.....	39
Tabela 7. Diferenças entre as classes de gravidade dos escores multidimensionais e dados da quantificação tomográfica visual e automática.....	45
Tabela 8. Diferenças entre pacientes de baixo risco (FACED leve) e de alto risco (FACED moderado e grave) em relação aos dados da quantificação tomográfica visual e automática.....	45

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exemplo de segmentação pulmonar no software <i>Chest Imaging Platform</i> e o histograma de distribuição da radiodensidade pulmonar.....	20
Figura 2. Exemplo de histograma da DPTC.....	21
Figura 3. Correlação de dados da PFP (VEF ₁ , CVF, VEF ₁ /CVF e FEF ₂₅₋₇₅) com os escores tomográficos (escore CF-CT, escore AA, assimetria, curtose e DMP E/I).....	41
Figura 4. Correlação da DL _{CO} com os escores tomográficos (escore CF-CT, escore AA, assimetria, curtose e DMP E/I).....	42
Figura 5. Correlação dos escores multidimensionais (BSI e FACED) com os escores tomográficos (escore CF-CT, escore AA, assimetria, curtose e DMP E/I).....	43
Figura 6. Correlação de dados da PFP (VR, CPT, VR/CPT) com os escores tomográficos (escore CF-CT, escore AA, assimetria, curtose e DMP E/I).....	44
Figura 7. Curva ROC comparando os escores tomográficos visuais (escore CF-CT e escore AA) com o escore tomográfico automático (DMP E/I) para o diagnóstico de aprisionamento aéreo grave (RV/TLC > 60).....	46
Figura 8. Curva ROC comparando o escore tomográfico visual (escore CF-CT) com o escore tomográfico automático de assimetria e aprisionamento aéreo (DMP E/I) para o diagnóstico de pacientes de alto risco (FACED moderado e grave).....	47

RESUMO

Sawamura MVY. *Quantificação tomográfica do acometimento pulmonar em pacientes com bronquiectasias* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: Escores tomográficos visuais são utilizados para quantificação do acometimento pulmonar em pacientes com bronquiectasias, porém, são subjetivos, requerem treinamento prévio e demandam tempo considerável para sua realização. O objetivo deste estudo é avaliar a densitometria pulmonar por tomografia computadorizada (DPTC) como método de quantificação automática do acometimento pulmonar em pacientes com bronquiectasias de etiologia não fibrose cística, correlacionando-a com dados da prova de função pulmonar (PFP) e comparando-a com o escore tomográfico visual (CF-CT). **Métodos:** Entre 2014 e 2017, foram recrutados 100 adultos com bronquiectasias de etiologia não fibrose cística. Os pacientes realizaram TC de tórax em inspiração e expiração, prova de função pulmonar, pletismografia e medida da capacidade de difusão do monóxido de carbono (DL_{CO}). Foram calculados o escore tomográfico visual, escores prognósticos multidimensionais (FACED e BSI) e parâmetros da DPTC. **Resultados:** Parâmetros da DPTC (curtose e assimetria) apresentaram correlação com o volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF_1) ($r=0,32$ e $r=0,34$; $p<0,001$ respectivamente) e com o DL_{CO} ($r=0,41$ e $r=0,43$; $p<0,001$). O escore tomográfico visual (CF-CT) apresentou correlações com grandezas semelhantes com o VEF_1 e DL_{CO} ($r=-0,42$ e $r=0,43$; $p<0,001$). A quantificação automática de aprisionamento aéreo (DMP E/I) apresentou correlação com a razão volume residual sobre capacidade pulmonar total (VR/CPT) e com o escore FACED ($r=0,68$ e $r=0,53$; $p<0,001$) e foi superior à análise visual para discriminar pacientes de alto risco (com FACED moderado e grave) e pacientes com aprisionamento aéreo grave (VR/CPT >60). Além disso, a DPTC foi mais rápida do que a análise visual. **Conclusão:** A DPTC é um método rápido, objetivo e reprodutível que pode ser utilizado para quantificação automática do acometimento pulmonar em pacientes com bronquiectasias. Na nossa população a quantificação automática de aprisionamento aéreo apresentou desempenho melhor que o escore tomográfico visual para discriminar pacientes de alto risco e pacientes com aprisionamento aéreo grave, sugerindo que este método possa contribuir na avaliação dos pacientes com bronquiectasias, especialmente na quantificação de aprisionamento aéreo.

Descritores: Doenças respiratórias; Broncopatias; Bronquiectasia; Diagnóstico por imagem; Tomografia computadorizada por raios X; Testes de função respiratória.

ABSTRACT

Sawamura MVY. *Computed tomography quantification of lung disease in bronchiectasis patients* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introduction: Visual computed tomography (CT) scoring systems are used for quantitative evaluation of lung disease in bronchiectasis patients but are subjective, require previous training and are time-consuming. The aim of this study was to use CT lung densitometry, an automated method of lung disease quantification in the evaluation of non-cystic fibrosis bronchiectasis patients and to investigate the relationship of this CT quantification system with pulmonary function test (PFT) and visual CT score system (CF-CT score). **Methods:** From 2014 to 2017, 100 consecutive adult patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis underwent inspiratory and expiratory volumetric chest CT and PFT. CT lung densitometry parameters, visual CF-CT score and multidimensional prognostic scores (FACED and BSI) were calculated in all patients and correlated to PFT. **Results:** CT lung densitometry parameters (kurtosis and skewness) correlated with forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) ($r=0.32$ e $r=0.34$; $p<0.001$ respectively) and DL_{CO} ($r=0.41$ and $r=0.43$; $p<0.001$). A comparable relationship of the CF-CT score with FEV₁ and DL_{CO} was evidenced ($r=-0.42$ and $R=0.43$; $p<0.001$). Automated CT air trapping quantification (E/I MLD) correlated with the ratio of residual volume and total lung capacity (RV/TLC) and FACED score ($r=0.68$ and $r=0.53$; $p<0.001$) and was superior than CF-CT score in the diagnosis of high risk patients (moderate and severe FACED) and severe air trapping (RV/TLC>60). Also, CT lung densitometry is a faster method of evaluation than visual CT scoring. **Conclusion:** CT lung densitometry is a fast, objective and reproducible method of automated quantification of lung disease in bronchiectasis patients. In our population, automated air trapping quantification performed better than visual CT score in the diagnosis of high-risk patients and severe air trapping, suggesting this method could be used in the evaluation of bronchiectasis patients, especially for the quantification of air trapping.

Descriptors: Respiratory tract diseases; Bronchial diseases; Bronchiectasis; Diagnostic imaging; Tomography, X-ray computed; Respiratory function tests.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Bronquiectasias

As bronquiectasias foram descritas inicialmente pelo médico francês Rene Theophile Hyacinthe Laënnec em 1819 (1). São definidas como dilatações anormais e irreversíveis dos brônquios pulmonares, usualmente secundárias à inflamação e infecção (2). O modelo mais difundido de desenvolvimento das bronquiectasias é o do ciclo vicioso de Cole (3) em que um insulto ambiental associado à uma predisposição genética afeta o transporte mucociliar nas vias aéreas, resultando na persistência de microrganismos que geram inflamação e dano tecidual na árvore brônquica, o que prejudica ainda mais a motilidade ciliar e perpetua a infecção e inflamação.

Diversas doenças podem cursar com bronquiectasias como por exemplo infecções pulmonares, alterações congênitas, imunodeficiências, doenças autoimunes, entre outras (tabela 1). A grande variedade etiológica e o fato de muitas doenças serem raras tornam difícil estimar a real prevalência das bronquiectasias (2), e pacientes com diferentes etiologias usualmente são agrupados para estudos clínicos.

Tabela 1. Principais condições associadas com bronquiectasias

Pós infecciosas	Bactérias, micobactérias, vírus, fungos
Congênitas	Discinesia ciliar primária, deficiência de alfa ₁ -antitripsina, fibrose cística, traqueobroncomegalia, deficiência de cartilagem, sequestro pulmonar, síndrome de Marfan
Imunodeficiências	Hipogamaglobulinemia, neoplasias, quimioterapia, pós transplantes

Inalação ou aspiração de tóxicos	Queimaduras, inalação de cloro, drogas ilícitas, aspiração de corpo estranho
Doenças reumatológicas	Artrite reumatoide, esclerodermia, doença mista do tecido conjuntivo, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, policondrite recidivante
Outras	Sarcoidose, doença inflamatória intestinal, síndrome de Young, síndrome da unha amarela

O quadro clínico é variado, relacionado com a gravidade e extensão das bronquiectasias. Frequentemente os pacientes apresentam sintomas crônicos de tosse, expectoração, hemoptise e dispneia. A evolução e o prognóstico também são muito variáveis e dependem da etiologia e gravidade da doença.

As bronquiectasias podem se apresentar focalmente, acometendo apenas um segmento ou lobo pulmonar ou de forma difusa, acometendo múltiplos lobos em ambos os pulmões (2). Além disso, as bronquiectasias podem ser classificadas morfológicamente em três tipos. As bronquiectasias cilíndricas são caracterizadas por uma dilatação uniforme do brônquio, as bronquiectasias varicosas apresentam dilatação irregular, alternando áreas de maior e menor calibre brônquico e as bronquiectasias císticas são caracterizadas por uma dilatação focal brônquica, com aspecto de cisto (4).

A avaliação dos pacientes com bronquiectasias é complexa, uma vez que a doença apresenta diversas etiologias, diferentes graus de gravidade e extensão das bronquiectasias e alterações também no parênquima pulmonar. Portanto, a avaliação destes pacientes frequentemente inclui prova de função pulmonar (PFP) e exames de imagem, além da avaliação clínica e laboratorial.

1.2. Tomografia computadorizada de tórax, escores tomográficos e escores prognósticos multidimensionais em bronquiectasias

A tomografia computadorizada de tórax (TC) é o principal método de imagem utilizado para o diagnóstico de bronquiectasias, pois além de identificá-las, pode ajudar na determinação da sua causa, definir gravidade e extensão da doença e avaliar a presença de eventuais complicações (5). As definições de bronquiectasias na TC incluem o diâmetro interno do brônquio maior do que o da artéria pulmonar adjacente (sinal do anel de sinete), a perda do afilamento gradual do brônquio, definido como a manutenção do seu calibre por mais que 2 cm distal à bifurcação (aspecto em trilho de trem) e a identificação de via aérea a menos de 1 cm da superfície pleural (6).

Umas das dificuldades na avaliação tomográfica dos pacientes com bronquiectasias é quantificar o acometimento brônquico e pulmonar. Para tanto, diversos escores tomográficos visuais foram propostos (7,8). Tais escores apresentam boa correlação com escores radiográficos, dados clínicos e da PFP (7,9,10), além de maior sensibilidade do que a PFP para detectar alterações iniciais e progressão de doença (11,12) e podem ser utilizados como preditores de exacerbações (13) e como medida de desfecho em estudos clínicos (14). Nestes escores tomográficos visuais, um leitor visualiza as imagens da TC, avalia a presença de alterações e gradua sua extensão e gravidade. O primeiro escore tomográfico descrito foi o de Bhalla em 1991 (7), em que as alterações são pontuadas segundo o número de lobos acometidos no pulmão. Outro escore muito utilizado é o de Brody, publicado em 2004 (8), em que as alterações são pontuadas separadamente em cada lobo pulmonar e depois somadas. Posteriormente, surgiram outros escores e adaptações destes escores

consagrados, sendo o mais recente deles, o escore chamado CF-CT (15), uma modificação do escore de Brody. Embora estes escores tomográficos tenham sido criados inicialmente para avaliação de pacientes com fibrose cística (FC), eles usualmente são utilizados na avaliação de pacientes com bronquiectasias de outras etiologias, uma vez que as alterações estruturais nestas doenças são semelhantes (16,17). No entanto, os escores tomográficos visuais apresentam algumas limitações como a necessidade de treinamento prévio dos leitores, estão sujeitos à certa subjetividade, e demandam uma grande quantidade de tempo para sua realização.

Escore multidimensionais foram desenvolvidos especificamente para avaliação de pacientes com bronquiectasias de etiologia não fibrose cística, com o objetivo de avaliar prognóstico nesta população. O escore BSI (*bronchial severity index*) (18) e o escore FACED (19) realizam uma avaliação mais completa dos pacientes pois incluem além de dados de imagem, informações clínicas, laboratoriais e da PFP. Ambos escores apresentam desempenho prognóstico similar em relação à mortalidade e risco de exacerbações (20,21).

1.3. Densitometria pulmonar por tomografia computadorizada

A densitometria pulmonar por tomografia computadorizada (DPTC) é um método quantitativo baseado na variabilidade de atenuação dos feixes de raio X no parênquima pulmonar. É medida em unidades Hounsfield (UH), escala de radiodensidade utilizada na TC, em que a água, por definição, apresenta valor de zero e os valores das demais estruturas são calculados através de uma transformação linear dos coeficientes de atenuação mensurados (22). A DPTC é calculada de forma automática através de softwares que segmentam os

pulmões e medem a radiodensidade de seus voxels (menor unidade volumétrica da imagem tomográfica). As vantagens deste método incluem a maior objetividade e reprodutibilidade, além de permitirem a avaliação de todo o volume pulmonar de uma forma rápida. Alguns trabalhos de quantificação de enfisema pulmonar demonstraram melhor correlação anatomopatológica da DPTC em comparação com a inspeção tomográfica visual (23,24) e outros estudos demonstraram boa correlação da DPTC com dados da PFP em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (25–27), linfangioleiomiomatose (28,29), esclerose sistêmica (30–32) e fibrose pulmonar idiopática (FPI) (33–36). Porém, há poucos estudos de DPTC avaliando pacientes com bronquiectasias (37–39), especialmente de etiologia não fibrose cística.

Diversos parâmetros podem ser mensurados através da DPTC, sendo o mais simples e intuitivo a medida da densidade média de todo o parênquima pulmonar (DMP). Além deste parâmetro, também pode ser quantificada a porcentagem de áreas de alta atenuação no pulmão (AAA), representada por exemplo por áreas de opacidades em vidro fosco, consolidações, reticulado, atelectasias e impacções mucoides e a porcentagem de áreas de baixa atenuação no pulmão (ABA), como por exemplo áreas de enfisema, cistos e aprisionamento aéreo. Outros parâmetros frequentemente utilizados são a assimetria e curtose, medidas estatísticas extraídas do histograma de distribuição da radiodensidade pulmonar (figura 1). A assimetria é a medida da falta de simetria de uma determinada distribuição de frequência, ou seja, ela mede a assimetria da distribuição da radiodensidade pulmonar. Em um pulmão normal, a maior parte dos voxels apresenta atenuação próxima de -850 UH

(40), ou seja, a distribuição da radiodensidade está concentrada nesta faixa de valor e apresenta alta assimetria. Quando observamos áreas de alta atenuação e/ou áreas de baixa atenuação no parênquima pulmonar, há uma maior distribuição da radiodensidade em outras faixas de valores e, portanto, a distribuição da radiodensidade fica menos assimétrica. A curtose é uma medida que caracteriza o achatamento da curva da distribuição de frequência, ou seja, determina se a distribuição de frequência está mais concentrada ou dispersa em determinado ponto, funcionando da mesma forma que a assimetria (figura 2). O aprisionamento aéreo pode ser medido automaticamente quando dispomos de imagens tomográficas adquiridas em inspiração e expiração. Há diversos métodos descritos, porém o que apresenta melhor performance em estudos prévios é o uso da razão da densidade média do pulmão na expiração sobre a densidade média do pulmão na inspiração (41,42). Neste caso, quanto mais próximo de 1 for esta razão, maior o aprisionamento aéreo.

Apesar dos escores tomográficos e multidimensionais atualmente existentes, a complexidade e heterogeneidade da doença bronquiectásica é ampla e exige a identificação de melhores ferramentas para sua classificação e manejo. Diante disso, é possível que a avaliação quantitativa tomográfica através da densitometria pulmonar possa desempenhar um papel relevante na classificação de gravidade e no seguimento destes pacientes.

Figura 1. Exemplo de segmentação pulmonar no software *Chest Imaging Platform* e o histograma de distribuição da radiodensidade pulmonar.

Figura 2. Exemplo de histograma da DPTC. No eixo X temos a atenuação dos voxels em unidades Hounsfield e no eixo Y a frequência de determinada atenuação no parênquima pulmonar. A curva A (cor laranja) é de um indivíduo saudável, em que a maior parte dos voxels se encontra próxima de -850 UH. A curva B (cor azul) é de um indivíduo com extensas bronquiectasias. Note uma menor assimetria na distribuição dos voxels (maior espalhamento da frequência) e menor curtose (achatamento do pico de distribuição) em B.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo primário

Investigar a correlação da DPTC com exames funcionais e com os escores prognósticos multidimensionais em pacientes com bronquiectasias de etiologia não fibrose cística.

2.2. Objetivo secundário

Comparar o desempenho discriminatório da DPTC com o do escore tomográfico visual (CF-CT) em relação à gravidade da doença e acometimento pulmonar funcional em pacientes com bronquiectasias de etiologia não fibrose cística.

MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo e população

Trata-se de um estudo observacional transversal, subanálise do projeto de pesquisa “Preditores de desempenho em atividade física e hiperinsuflação dinâmica em pacientes com bronquiectasias”, que foi registrado e aprovado no Comitê de Ética para Análise de projetos de Pesquisa (CAPPesq) em 07 de junho de 2018 com o número do parecer de 2.697.966.

A população do estudo-fonte foi recrutada no ambulatório de bronquiectasias da disciplina de pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) durante o período de maio de 2014 a outubro de 2017. Tal estudo já previa a realização de TC de tórax em inspiração e expiração e de estudos funcionais pulmonares (43).

3.2. Critérios de inclusão

- Adultos (maiores de 18 anos) com diagnóstico prévio de bronquiectasias confirmado por TC de tórax.

3.3. Critérios de exclusão

- Diagnóstico de fibrose cística, asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).
- Tabagismo atual ou carga tabágica prévia maior que 10 anos/maço.
- Gravidez.
- Tratamento recente (< 30 dias) de exacerbação infecciosa.
- Antecedente de ressecção pulmonar.
- Incapacidade de realizar a prova de função pulmonar.

- Contraindicação a testes de exercício ou limitação ao exercício não relacionada à doença pulmonar (problemas ortopédicos ou cardiovasculares).
- Recusa em participar do estudo e em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), reproduzido nos apêndices.

3.4. Variáveis clínicas

Os seguintes dados demográficos, antropométricos e clínicos foram avaliados: idade, sexo, raça, índice de massa corporal (IMC), escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (mMRC) (44), número de exacerbações no último ano e colonização das vias aéreas.

3.5. Exames

Os seguintes exames foram realizados no estudo-fonte: espirometria forçada e lenta, pletismografia de corpo inteiro e tomografia computadorizada de tórax com aquisição em inspiração e expiração. As seguintes recomendações foram seguidas: suspender broncodilatadores de curta duração (beta agonistas e anticolinérgicos) 6 horas antes das avaliações, suspender broncodilatadores de longa duração (beta agonistas e anticolinérgicos) e xantinas 48 horas antes das avaliações, evitar álcool e atividade física intensa no dia dos exames.

3.5.1. Espirometria forçada e lenta

Todos os pacientes realizaram espirometria forçada e lenta no mesmo aparelho (Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph - MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC.,

2005, St. Paul, MN, USA) para avaliação das seguintes variáveis, em valores absolutos e relativos: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), relação VEF_1/CVF , fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da curva de CVF (FEF_{25-75}). Foram realizadas pelo menos 3 manobras expiratórias forçadas e 3 manobras lentas, aceitáveis e reprodutíveis, de acordo com os critérios sugeridos pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (45). Os valores de referência utilizados para a espirometria são os estabelecidos por Pereira e colaboradores (46,47). Para a classificação dos distúrbios espirométricos foram adotados os seguintes critérios: distúrbio ventilatório obstrutivo ($VEF_1/CVF < 0,7$ e $VEF_1 < 80\%$ do predito) e inespecífico ($VEF_1/CVF > 0,7$, VEF_1 e $CVF < 80\%$ do predito).

3.5.2. Pletismografia de corpo inteiro

Associadamente à espirometria também foi realizada pletismografia de corpo inteiro (no aparelho Elite Dx, Elite Series™ Plethysmograph – MedGraphics Cardiorespiratory Diagnostic Systems - Medical Graphics Corporation, INC., 2005, St. Paul, MN, USA), para obtenção do volume de gás torácico, medida aproximada da capacidade residual funcional (CRF), do volume de reserva expiratório (VRE), do volume residual (VR), da capacidade pulmonar total (CPT), da relação VR/CPT em valores absolutos e relativos. Os valores de referência utilizados são aqueles estabelecidos por Neder e colaboradores (48). Em relação à avaliação de volumes pulmonares, valores de $VR/CPT > 40$ e $CPT > 120\%$ do predito foram classificados como aprisionamento aéreo e hiperinsuflação, respectivamente. Valores de $CPT < 80\%$ foram classificados como distúrbio restritivo. Pacientes com $VR/CPT > 60$ foram considerados com

aprisionamento aéreo grave, como descrito anteriormente em pacientes com DPOC (49). Também foi medida a difusão de monóxido de carbono (DL_{CO}).

3.5.3. Tomografia computadorizada de tórax

Os pacientes foram submetidos à uma TC de tórax sem contraste endovenoso e com aquisição volumétrica em inspiração e expiração em um tomógrafo *multislice* com 160 detectores (Aquilion Prime™ - Canon Medical Systems Corporation, Otawara, Japão). Os exames foram realizados no mesmo dia das provas funcionais e os pacientes foram treinados para realizar a aquisição em inspiração máxima e expiração máxima.

Foram utilizados os seguintes parâmetros de aquisição de imagens, segundo o peso dos pacientes:

- ≤ 80 kg: inspiração com 120 kV e 60 mA e expiração com 100 kV e 40 mA.
- > 80 kg: inspiração com 135 kV e 60 mA; expiração com 120 kV e 40 mA.

A modulação de dose foi desabilitada e as imagens reconstruídas com software de iteração adaptativa (AIDR 3D™ - Canon Medical Systems Corporation, Otawara, Japão) usando o filtro padrão (FC 01) e 1 mm de espessura.

Em relação à dose de radiação dos exames, a média do produto dose-comprimento (*DLP*) do primeiro protocolo foi de 177 mGy.cm (± 16 mGy.cm) e do segundo protocolo 251 mGy.cm (± 42 mGy.cm), doses inferiores às recomendadas para TC de tórax pelo Colégio Americano de Radiologia (ACR) e Associação Americana de Físicos Médicos (AAPM) (50).

3.5.4. Escore tomográfico visual

O escore tomográfico visual CF-CT avalia a presença, extensão e gravidade de bronquiectasias, espessamento de paredes brônquicas, impacções mucoides, consolidações, cistos ou bolhas e aprisionamento aéreo, separadamente em cada lobo pulmonar. Posteriormente, o escore de cada lobo pulmonar é somado para se obter o escore final, que pode variar de 0 (ausência de alterações) até 243 pontos (pontuação máxima possível). Foram computados o escore total (escore CF-CT) e o escore de aprisionamento aéreo (escore AA), componente de aprisionamento aéreo do escore total (tabela 2).

O escore foi calculado por dois radiologistas com 4 e 6 anos de experiência e que realizaram treinamento prévio específico em um centro de referência de bronquiectasias (Lung Analysis, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Holanda). Os exames foram visualizados numa workstation com monitor para diagnóstico radiológico, utilizando-se a janela padrão de pulmão (centro de -600 UH e largura de 1500 UH). Para a avaliação da concordância intraobservador, um dos leitores realizou a releitura de 30 casos (30% da amostra), escolhidos de forma randômica e estratificados pela severidade da doença, como preconizado por um estudo prévio (51).

Tabela 2. Tabela para cálculo do escore CF-CT de um lobo pulmonar. Neste escore, a língua é considerada um lobo pulmonar independente e são preenchidas 6 tabelas por paciente. Posteriormente os escores dos lobos pulmonares são somados para se obter o escore final (escore CF-CT).

Escore de bronquiectasias (0-12 pontos)	= (Extensão das bronquiectasias no pulmão central + extensão das bronquiectasias no pulmão periférico) Sendo: 0 = nenhuma bronquiectasia 1 = < 1/3 do lobo pulmonar acometido 2 = 1/3 a 2/3 do lobo pulmonar acometido 3 = > 2/3 do lobo pulmonar acometido	x Multiplicador do tamanho médio das bronquiectasias* Tamanho médio = (tamanho da maior bronquiectasia + tamanho da média das bronquiectasias) / 2
--	--	---

	<p>Observação: Pulmão periférico: 1/5 periférico da distância até a traqueia ou Carina</p>		<p>0 = $\leq 1x$ relação do diâmetro brônquio/artéria (B/A) 1 = 1-2x relação B/A 2 = 2-3x relação B/A 3 = $> 3x$ relação B/A</p> <p>Sendo: 0,5 = 0 1,0 = 1,0 1,5 = 1,25 2,0 = 1,5 2,5 = 1,75 3,0 = 2,0</p>
Escore de impacção mucoide (0-6 pontos)	<p>= (Extensão das impacções mucoides no pulmão central + extensão das impacções mucoides no pulmão periférico)</p> <p>0 = nenhuma impacção mucoide 1 = $< 1/3$ dos brônquios do lobo pulmonar 2 = $1/3$ a $2/3$ dos brônquios do lobo pulmonar 3 = $> 2/3$ dos brônquios do lobo pulmonar</p>		
Escore de espessamento brônquico (0-9 pontos)	<p>= (Extensão do espessamento brônquico no pulmão central + extensão do espessamento brônquico no pulmão periférico)</p> <p>0 = nenhum espessamento brônquico 1 = $< 1/3$ dos brônquios do lobo pulmonar 2 = $1/3$ a $2/3$ dos brônquios do lobo pulmonar 3 = $> 2/3$ dos brônquios do lobo pulmonar</p>		<p>x Multiplicador de severidade do espessamento brônquico</p> <p>0 = ausente [relação Espessura brônquica (EB)/ Diâmetro da artéria (A) $< 0,33$] 1,0 = leve (EB/A = 0,33 até 0,5) 1,25 = moderado (EB/A $> 0,5$ até 1,0) 1,5 = grave (EB/A $> 1,0$)</p>
Escore do parênquima pulmonar (0-9 pontos)	<p>Extensão das consolidações e atelectasias</p> <p>0 = nenhuma 1 = $< 1/3$ do lobo pulmonar acometido 2 = $1/3$ a $2/3$ do lobo pulmonar acometido 3 = $> 2/3$ do lobo pulmonar acometido</p>	<p>+ Extensão das opacidades em vidro fosco</p> <p>0 = nenhuma 1 = $< 1/3$ do lobo pulmonar acometido 2 = $1/3$ a $2/3$ do lobo pulmonar acometido 3 = $> 2/3$ do lobo pulmonar acometido</p>	<p>+ Extensão das bolhas/ cistos</p> <p>0 = nenhuma 1 = $< 1/3$ do lobo pulmonar acometido 2 = $1/3$ a $2/3$ do lobo pulmonar acometido 3 = $> 2/3$ do lobo pulmonar acometido</p>
Escore de aprisionamento aéreo (AA) (0-4,5 pontos)	<p>Extensão do aprisionamento aéreo</p> <p>0 = nenhum 1 = $< 1/3$ do lobo pulmonar 2 = $1/3$ a $2/3$ do lobo pulmonar 3 = $> 2/3$ do lobo pulmonar</p>		<p>X Aparência do aprisionamento aéreo</p> <p>1 = subsegmentar 1,5 = segmentar ou mais</p>
Escore total do lobo pulmonar = (0-40,5)	<p>Escore de bronquiectasias + escore de impacção mucoide + escore de espessamento brônquico + escore do parênquima pulmonar + escore de aprisionamento aéreo</p>		

3.5.5. Escores prognósticos multidimensionais

Foram calculados os escores multidimensionais BSI e FACED. O BSI (*bronchial severity index*) inclui idade, IMC, porcentagem predita do VEF₁, história de admissão hospitalar nos últimos 2 anos, frequência de exacerbações no último ano, escala de dispneia do *Medical Research Council* (MRC) (53), presença de colonização das vias aéreas e extensão radiológica da doença, avaliada através do número de lobos pulmonares acometidos (18). Já o escore FACED inclui a idade, porcentagem predita do VEF₁, presença de colonização das vias aéreas por *Pseudomonas aeruginosa*, escala de dispneia modificada do *Medical Research Council* (mMRC) (44) e extensão radiológica da doença, também avaliada através do número de lobos pulmonares acometidos (19). Ambos escores classificam os pacientes em três grupos de gravidade: leve, moderada e grave (tabela 3). Foram considerados pacientes de alto risco aqueles com o escore FACED moderado e grave.

Tabela 3: Escores multidimensionais BSI e FACED.

BSI: Leve (0-4 pontos), moderado (5-8 pontos) e grave (9-26 pontos). O escore final é a soma da pontuação das diversas variáveis.

Variáveis	Valores	Pontuação
Idade (anos)	<50	0
	50-69	2
	70-79	4
	>79	6
IMC (kg/m ²)	≥18,5	0
	<18,5	2
VEF ₁ (% predito)	>80	0
	50-80	1
	30-49	2
	<30	3

Admissão hospitalar	Não Sim	0 5
Exacerbação no último ano	0-2 ≥ 3	0 2
Escala de dispneia MRC	1-3 4 5	0 2 3
Colonização por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Não Sim	0 3
Colonização por outros microrganismos	Não Sim	0 1
Extensão radiológica ≥ 3 lobos envolvidos ou bronquiectasias císticas	Não Sim	0 1

FACED: Leve (0-2 pontos), moderado (3-4 pontos) e grave (5-7 pontos). O escore final é a soma da pontuação das diversas variáveis.

Variáveis	Valores	Pontuação
VEF ₁ (% predito)	$\geq 50\%$	0
	$< 50\%$	2
Idade (anos)	< 70	0
	≥ 70	2
Colonização crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sim	0
	Não	1
Escala de dispneia (mMRC)	0-2	0
	3-4	1

3.5.6. Densitometria pulmonar por tomografia computadorizada

A DPTC foi realizada através de um software gratuito e de código aberto (3D Slicer, versão 4.7; financiado pelo *National Institutes of Health* - NIH; <https://www.slicer.org>) com um módulo específico de avaliação pulmonar (Chest Imaging Platform; Applied Chest Imaging Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston, EUA). A segmentação pulmonar foi realizada de forma automática pelo software, sem nenhuma interferência humana, excluindo a caixa torácica, mediastino, traqueia e os brônquios principais dos pulmões. Os parâmetros quantitativos mensurados foram:

- ABA: porcentagem de áreas de baixa atenuação nos pulmões. Representa a porcentagem de áreas com atenuação menor de -910 UH nos pulmões na aquisição em inspiração.
- AAA: porcentagem de áreas de alta atenuação nos pulmões. Representa a porcentagem de áreas com atenuação maior de -700 UH nos pulmões na aquisição em inspiração.
- Assimetria e curtose na aquisição em inspiração. Parâmetros estatísticos extraídos do histograma de distribuição da radiodensidade pulmonar.
- DMP E/I: razão da radiodensidade média dos pulmões na expiração sobre inspiração. Método previamente descrito para a quantificação automática de aprisionamento aéreo (41,42).

3.6. Análise estatística

Os dados foram expressos como média $\pm$ desvio-padrão e frequência (porcentagem). A normalidade foi avaliada graficamente por gráficos Q-Q e testada usando o teste de Shapiro-Wilk.

Comparações de variáveis contínuas entre grupos de pacientes de acordo com classificações de gravidade foram feitas através do teste t de Student (ou teste U de Mann-Whitney) ou através da análise de variância (ou teste de Kruskal-Wallis), quando três grupos. Foi realizado teste posterior de Tukey para ajuste de múltiplas comparações.

As correlações foram determinadas utilizando-se o coeficiente de correlação de Pearson e Spearman de forma apropriada. Para a identificação de pacientes de alto risco e de aprisionamento aéreo grave, sensibilidade e especificidade foram definidos pelas curvas ROC. As curvas ROC foram comparadas

utilizando-se o método de DeLong e o melhor ponto de corte foi escolhido através do índice de Youden.

A reprodutibilidade do escore CF-CT foi avaliada utilizando-se a análise de Bland-Altman (média da diferença, 95% de limite de concordância [LC]) e coeficiente de correlação intraclass (CCI) (54,55).

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software R (versão 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) e um valor $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Características da população

Durante o período do estudo foram incluídos 167 pacientes com o diagnóstico de bronquiectasias de etiologia não fibrose cística e 100 pacientes concluíram o estudo. As causas de exclusão foram: 1 paciente se negou a assinar o TCLE, 52 pacientes não completaram a avaliação e 14 pacientes apresentaram algum problema com as imagens tomográficas (exames realizados com protocolo de aquisição errado ou incompleto).

A maioria era do sexo feminino (57%), raça branca (63%), com média de idade de 42 ± 15 anos, IMC de 24 ± 5 kg/m² e pouco sintomáticos (57% com escala de dispneia mMRC de 0 ou 1). A etiologia mais prevalente das bronquiectasias foi a idiopática (34%), seguida de discinesia ciliar primária (20%) e pós-infecciosa (14%).

Em relação aos padrões funcionais, 84% dos pacientes apresentaram distúrbio obstrutivo na espirometria. A limitação ao fluxo aéreo também foi o achado mais comum na avaliação dos volumes pulmonares pela pletismografia, sendo que 91% dos indivíduos apresentaram aprisionamento aéreo e, ou hiperinsuflação.

Nos escores prognósticos multidimensionais a maioria dos pacientes apresentou escores moderados e graves no FACED (63%) e no BSI (54%).

Os dados são apresentados na tabela 4.

Tabela 4. Dados demográficos, clínicos, laboratoriais, da prova de função pulmonar e escores multidimensionais na população do estudo.

Demografia	n = 100
Idade (anos)	43 ± 15

Mulheres, n (%)	57 (57)
Raça branca, n (%)	63 (63)
IMC, kg/m ²	24 ± 5
Escala de dispneia mMRC, n (%)	
0	13 (13)
1	44 (44)
2	31 (31)
3	10 (10)
4	2 (2)
Colonização das vias aéreas, n (%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16 (16)
Outra	7 (7)
Ausência de colonização	77 (77)
Exacerbações no último ano	1,0 ± 1,3
Etiologia, n (%)	
Idiopática	34 (34)
Discinesia ciliar primária	20 (20)
Pós infecciosa	14 (14)
Bronquiolites	12 (12)
Outras	20 (20)
Função pulmonar	
VEF ₁ (% predito)	49 ± 20
CVF (% predito)	70 ± 17
VEF ₁ / CVF	57 ± 15
FEF ₂₅₋₇₅ (% predito)	27 ± 23
CPT (% predito)	107 ± 17
VR (% predito)	202 ± 59
VR / CPT	53 ± 11
DL _{co} (% predito)	71 ± 27
Escore multidimensional	
BSI leve, n (%)	46 (46)
BSI moderado, n (%)	35 (35)
BSI grave, n (%)	19 (19)
FACED leve, n (%)	37 (37)
FACED moderado, n (%)	56 (56)
FACED grave, n (%)	7 (7)

Nota: Valores são expressos como n (%) e média ± desvio-padrão.

Na avaliação das imagens de TC, 58% dos pacientes apresentavam bronquiectasias acometendo 5 ou 6 lobos pulmonares e em 30% dos pacientes

o predomínio do acometimento era nos lobos pulmonares inferiores. Em relação à quantificação tomográfica visual, a média do escore CF-CT foi de 54 ± 18 (variando de 14,25 até 99) e do escore AA, componente de aprisionamento aéreo, foi de 11 ± 5 . Em relação aos dados da DPTC, a média de ABA foi de $30 \pm 14\%$, a média de AAA foi de $11 \pm 3\%$, média de assimetria foi de $3,2 \pm 0,5$, média de curtose de $7,1 \pm 2,9$ e a média da DMP E/I foi de $0,91 \pm 0,05$. Os dados são apresentados na tabela 5.

Tabela 5. Dados da quantificação tomográfica visual e automática. Para a avaliação de lobos pulmonares acometidos, a língua foi considerada um lobo independente.

Quantificação tomográfica visual	n=100
Número de lobos pulmonares acometidos:	
1 lobo pulmonar	3 (3%)
2 lobos pulmonares	7 (7%)
3 lobos pulmonares	13 (13%)
4 lobos pulmonares	19 (19%)
5 lobos pulmonares	19 (19%)
6 lobos pulmonares	39 (39%)
Distribuição predominante das bronquiectasias:	
Difusa	59 (59%)
Lobos pulmonares superiores	9 (9%)
Lobo pulmonar médio e língua	2 (2%)
Lobos pulmonares inferiores	30 (30%)
Escore CF-CT	54 ± 18
Escore AA	11 ± 5
Quantificação tomográfica automática	
ABA, %	30 ± 14
AAA, %	11 ± 3
Assimetria	$3,2 \pm 0,5$
Curtose	$7,1 \pm 2,9$
DMP E/I	$0,91 \pm 0,05$

Nota: Valores são expressos como n (%) e média $\pm$ desvio-padrão.

A análise exploratória de diferenças entre as etiologias de bronquiectasias e dados funcionais, do escore CF-TC e de parâmetros da DPTC não mostrou diferenças significativas (tabela 6).

Tabela 6. Diferenças entre as etiologias de bronquiectasias e dados da PFP, quantificação tomográfica visual e automática.

Etiologia	Idiopática (n=34)	Discinesia ciliar primária (n=20)	Outros (n=46)	Valor de p
VEF ₁ (% predito)	48±21	50±14	49±22	0,909
CVF (% predito)	70±18	70±12	71±19	0,928
VEF ₁ /CVF	55±13	59±12	56±17	0,611
FEF ₂₅₋₇₅ (% predito)	26±24	26±14	28±25	0,863
VR (% predito)	208±54	206±64	196±61	0,648
CPT (% predito)	111±18	107±14	105±17	0,305
VR/CPT	54±10	52±10	51±11	0,326
DL _{CO} (% predito)	70±29	79±26	68±25	0,304
Escore CF-CT	56±16	60±20	50±16	0,082
Escore AA	10±5	10±3	12±5	0,422
Assimetria	3,1±0,5	3,1±0,4	3,2±0,4	0,289
Curtose	11,7±3,5	11,7±4,1	13,2±3,5	0,151
DMP E/I	0,91±0,05	0,91±0,05	0,91±0,06	0,996

Nota: Valores são expressos como média ± desvio-padrão.

4.2. Escore tomográfico visual

O escore tomográfico visual (CF-CT) apresentou moderada correlação negativa com o VEF₁ ($r=-0,43$; $p<0,001$) e com o DL_{CO} ($r=-0,43$; $p<0,001$) (figuras 3 e 4). Houve fraca correlação positiva do CF-CT com os escores multidimensionais FAGED ($r=0,32$; $p=0,001$) e BSI ($r=0,24$; $p=0,015$) (figura 5). O escore AA, componente de aprisionamento aéreo do escore CF-CT, apresentou moderada correlação com o VR ($r=0,42$; $p<0,001$) e fraca correlação com a razão VR/CPT ($r=0,30$; $p=0,002$) (figura 6).

Os resultados de reprodutibilidade para o escore CF-CT foram os seguintes: 1) interobservador: média da diferença de 7,1 (LC de 1,4 a 12,8) e CCI de 0,96 (IC 95%: 0,95-0,97); 2) intraobservador: média de diferença de 4,5 (LC de -6,9 a 14,9) e CCI de 0,95 (IC 95%: 0,94-0,96).

O tempo médio para a realização do escore tomográfico visual foi de 14 ± 4 minutos por exame.

4.3. Densitometria pulmonar por tomografia computadorizada

Em relação à quantificação tomográfica automática do acometimento pulmonar, a assimetria e curtose do histograma de radiodensidade pulmonar e a medida automática de aprisionamento aéreo (DMP E/I) apresentaram as melhores correlações com parâmetros da PFP, escore visual e escores multidimensionais.

A assimetria e curtose mostraram correlação com o VEF_1 ($r=0,34$; $p<0,001$ e $r=0,32$; $p=0,001$) (figura 3) e com o DL_{CO} ($r=0,43$; $p<0,001$ e $r=0,41$; $p<0,001$) (figura 4). Foi observada moderada correlação negativa da assimetria e curtose com o escore visual CF-CT ($r=-0,50$; $p<0,001$ e $r=-0,51$; $p<0,001$) e fraca correlação com os escores multidimensionais FACED ($r=-0,22$; $p=0,03$ e $r=-0,21$; $p=0,03$) e BSI ($r=-0,28$; $p=0,005$ e $r=-0,29$; $p=0,003$) (figura 5).

A DMP E/I apresentou moderada correlação com o VR ($r=0,63$; $p<0,001$) e com a razão VR/CPT ($r=0,68$; $p<0,001$) (figura 6). Também foi observada correlação com o escore CF-CT ($r=0,38$; $p<0,001$) e com os escores multidimensionais FACED ($r=0,53$; $p<0,001$) e BSI ($r=0,29$; $p=0,004$) (figura 5).

Figura 3. Correlação de dados da PFP (VEF_1 , CVF, VEF_1/CVF e FEF_{25-75}) com os escores tomográficos (escore CF-CT, escore AA, assimetria, curtose e DMP E/I). Os valores se referem ao r entre as variáveis do eixo X e Y da tabela. * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$ e *** = $p < 0,001$.

Figura 4. Correlação de dados da PFP (DL_{CO}), com os escores tomográficos (escore CF-CT, escore AA, assimetria, curtose e DMP E/I). Os valores se referem ao r entre as variáveis do eixo X e Y da tabela. * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$ e *** = $p < 0,001$.

Figura 5. Correlação dos escores multidimensionais BSI e Faced com os escores tomográficos (escore CF-CT, escore AA, assimetria, curtose e DMP E/I). Os valores se referem ao r entre as variáveis do eixo X e Y da tabela. * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$ e *** = $p < 0,001$.

Figura 6. Correlação de dados da PFP (VR, CPT, VR/CPT) com os escores tomográficos (escore CF-CT, escore AA, assimetria, curtose e DMP E/I). Os valores se referem ao r entre as variáveis do eixo X e Y da tabela. * = $p<0,05$, ** = $p<0,01$ e *** = $p<0,001$.

Quando separamos os pacientes conforme a gravidade dos escores prognósticos multidimensionais, notamos diferenças significativas entre grupos do FAGED e alguns parâmetros da DPTC (tabela 7). Estratificando os pacientes em dois grupos de gravidade, um de baixo risco, contendo os pacientes com escore FAGED leve e outro de alto risco, contendo os pacientes com FAGED

moderado e grave, encontramos diferenças significativas no escore CF-CT, assimetria, curtose e DMP E/I (tabela 8).

Tabela 7. Diferenças entre as classes de gravidade dos escores multidimensionais e dados da quantificação tomográfica visual e automática.

BSI	Leve (n=46)	Moderado (n=35)	Grave (n=19)	Valor de p
Escore CF-CT	51±17	54±18	61±15	0,105
DMP E/I	0,90±0,06	0,91±0,05	0,93±0,04	0,062
ABA (%)	29,5±15,4	30,8±15,3	31,7±9,9	0,840
AAA (%)	9,8±2,6	11,1±4,2	10,9±2,1	0,173
Assimetria	3,2±0,3	3,1±0,5	3,0±0,3	0,073
Curtose	13,3±3,4	12,0±4,3	11,0±3,1	0,065
FACED	Leve (n=37)	Moderado (n=56)	Grave (n=7)	Valor de p
Escore CF-CT	45±16	59±16	56±26	0,001*
DMP E/I	0,87±0,06	0,93±0,03	0,94±0,02	<0,001*‡
ABA (%)	25,7±14,6	33,4±14,2	31,5±7,8	0,039*
AAA (%)	10,4±3,2	10,5±3,3	10,4±3,2	0,971
Assimetria	3,2±0,4	3,1±0,4	3,1±0,3	0,114
Curtose	13,4±3,8	11,8±3,7	11,8±3,4	0,133

Nota: Valores são expressos como média ± desvio-padrão. *p<0,05 leve com moderado; †p<0,05 moderado com grave; ‡p<0,05 leve com grave.

Tabela 8. Diferenças entre pacientes de baixo risco (FACED leve) e de alto risco (FACED moderado e grave) em relação aos dados da quantificação tomográfica visual e automática.

Variável	Baixo Risco (n=37)	Alto Risco (n=63)	Valor de p
Escore CF-CT	46±16	59±17	<0,001
Escore AT	9±4	13±5	<0,001
ABA (%)	26±15	33±14	0,14
AAA (%)	10±3	11±3	0,083
Assimetria	3,3±0,4	3,1±0,4	0,04
Curtose	13±4	12±4	0,04
DMP E/I	0,87±0,06	0,93±0,03	<0,001

Nota: Valores são expressos como média $\pm$ desvio-padrão.

A DMP E/I apresentou melhor performance para identificar pacientes com aprisionamento aéreo grave (VR/CPT>60) quando comparada com o escore tomográfico visual, com uma área sob a curva (ASC) de 0,83 (IC 95% 0,74-0,92), versus 0,67 (IC 95% 0,56-0,79) para o escore CF-CT (figura 7). Utilizando-se um ponto de corte de 0,93 da DMP E/I na curva ROC, obtivemos uma sensibilidade de 83% e especificidade de 75% para o diagnóstico aprisionamento aéreo grave.

Figura 7. Curva ROC comparando os escores tomográficos visuais (escore CF-CT e escore AA) com o escore tomográfico automático (DMP E/I) para o diagnóstico de aprisionamento aéreo grave (RV/TLC > 60).

Em relação à capacidade de discriminar pacientes de alto risco (FACED moderado e grave), obtivemos melhor performance da DMP E/I (ASC=0,81; IC95% 0,72-0,91) em comparação com a assimetria (ASC=0,61; IC95% 0,49-0,72) e com o escore CF-CT (ASC=0,71; IC95% 0,60-0,81) (figura 8). Utilizando-se um ponto de corte de 0,91 da DMP E/I na curva ROC, obtivemos uma sensibilidade de 85% e especificidade de 72% para o diagnóstico de pacientes de alto risco.

Figura 8. Curva ROC comparando o escore tomográfico visual (escore CF-CT) com o escore tomográfico automático de assimetria e aprisionamento aéreo (DMP E/I) para o diagnóstico de pacientes de alto risco (FACED moderado e grave).

A porcentagem de áreas de baixa atenuação pulmonar (AAA) apresentou fraca correlação com o VEF₁ ($r=-0,29$; $p=0,003$), VR ($r=0,16$; $p=0,09$) e com o FACED ($r=0,22$; $p=0,02$) e não apresentou correlações significativas com o DL_{CO}, VR/CPT, BSI e escore CF-CT.

A porcentagem de áreas de alta atenuação apresentou fraca correlação com o DL_{CO} ($r=-0,26$; $p=0,01$) e com o escore CF-CT ($r=0,32$; $p=0,001$) e não apresentou correlações significativas com o VEF₁, VR, VR/CPT e com os escores multidimensionais BSI e FACED.

O tempo médio para se obter os dados da DPTC em cada série dos exames foi de $2,5 \pm 0,5$ minutos, totalizando cerca de 5 minutos por exame (inspiração e expiração).

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

A avaliação de pacientes com bronquiectasias é complexa, uma vez que existem diversas etiologias e diferentes graus de comprometimento pulmonar, sendo necessária a avaliação conjunta de dados clínicos, laboratoriais, funcionais e de imagem para o melhor manejo clínico e determinação de prognóstico nestes pacientes.

A necessidade de mensuração do acometimento pulmonar pela TC culminou na publicação de diversos escores tomográficos visuais desde 1991 (7). Estes escores ainda são o principal método utilizado para quantificação tomográfica do acometimento pulmonar em pacientes com bronquiectasias. Publicações prévias mostraram que os escores tomográficos visuais apresentam boa correlação com dados clínicos e de prova de função pulmonar (9,10) e que eles acrescentam informações sobre progressão de doença, sendo por vezes mais sensíveis que a PFP (12,15). Trabalhos anteriores também mostraram uma boa reprodutibilidade deste método, principalmente quando realizado por médicos especialistas e com treinamento prévio (56–58). Ressalta-se que apesar da boa reprodutibilidade reportada em relação à pontuação total do escore, existe uma maior variação interobservador na pontuação de subcomponentes do escore, principalmente em relação à avaliação de espessamento de paredes brônquicas e aprisionamento aéreo, alterações que apresentam maior subjetividade na avaliação visual das imagens tomográficas (58).

Em relação ao escore visual CF-CT realizado neste trabalho, nossos resultados foram similares aos descritos na literatura. Encontramos correlação com dados da PFP e excelente reprodutibilidade interobservador e intraobservador. Destaca-se, porém, que o escore foi calculado por dois

radiologistas com experiência em radiologia torácica e que realizaram o mesmo treinamento específico em um centro de referência, o que certamente contribuiu para estes resultados. Mesmo assim, a média do tempo de leitura dos casos foi muito maior do que a média de tempo da leitura automática, o que dificulta o uso do escore visual na prática clínica.

Estudos anteriores sobre quantificação automática do acometimento tomográfico em pacientes com bronquiectasias focaram principalmente na análise das vias aéreas, como por exemplo, identificar o número, tamanho e extensão das bronquiectasias, seu formato e a presença de espessamento de suas paredes (59–61). Apesar desta abordagem ser a mais direta possível, é difícil identificar automaticamente as vias aéreas nestes pacientes devido à grande variação do formato das bronquiectasias, associação com distorção arquitetural do parênquima pulmonar adjacente e grande variabilidade na extensão e gravidade da doença. Considerando estas dificuldades, alguns estudos recentes utilizaram a densitometria pulmonar por tomografia computadorizada para quantificar o acometimento pulmonar em pacientes com bronquiectasias. Em 2015, Lavernhe e colaboradores (37) descreveram o uso da DPTC em pacientes com FC e encontraram correlação da assimetria e curtose da distribuição da radiodensidade pulmonar com dados da PFP e com o escore tomográfico visual de Bhalla. Este estudo, porém, apresentava um pequeno número de pacientes (26 pacientes). Em 2018, Chassagon e colaboradores (39) encontraram correlação entre a DPTC e a PFP em uma avaliação longitudinal de 70 pacientes com FC e Hoang-Thi e colaboradores (38) também observaram correlação da DPTC e PFP em uma avaliação de 62 pacientes com discinesia ciliar primária. Nestes dois estudos, porém, os

protocolos de aquisição da TC eram variados e foram utilizados métodos matemáticos de correções dos parâmetros da DPTC. Além disso, a população destes estudos era composta por pacientes com a mesma etiologia de bronquiectasias (FC no primeiro e discinesia ciliar primária no segundo).

No nosso estudo com 100 pacientes com bronquiectasias de etiologia não fibrose cística, a DPTC apresentou correlação com a PFP e os resultados são comparáveis aos da correlação do escore tomográfico visual (CF-CT) com a PFP. Em relação aos parâmetros avaliados pela DPTC nas imagens adquiridas em inspiração, a assimetria e a curtose, mostraram melhor correlação com a PFP do que a porcentagem de áreas de baixa atenuação (ABA) e porcentagem de áreas de alta atenuação (AAA) no parênquima pulmonar, assim como demonstrado nos estudos anteriormente citados (37,38). As ABA representam áreas com baixa atenuação no parênquima pulmonar, como por exemplo áreas de bronquiectasias, cistos, bolhas e aprisionamento aéreo. Por outro lado, as AAA representam áreas com alta atenuação no parênquima pulmonar como por exemplo áreas de opacidades em vidro fosco, consolidações, reticulado atelectasias e impacções mucoides. Nossa hipótese para este achado é que o acometimento pulmonar nestes pacientes é complexo e heterogêneo, frequentemente apresentando componentes de alta e baixa atenuação, o que inviabiliza o uso isolado destes marcadores na avaliação transversal destes pacientes, embora tais parâmetros possam ter um papel em estudos longitudinais. O mesmo pode ser extrapolado para o uso da densidade média do parênquima pulmonar na avaliação destes pacientes. A soma de alterações tomográficas de alta e baixa atenuação pode gerar uma atenuação pulmonar média próxima da normalidade. Entretanto, estas alterações heterogêneas

aumentam a dispersão da distribuição da radiodensidade pulmonar e reduzem a assimetria da sua distribuição, consequentemente reduzindo os parâmetros de curtose e assimetria. Tais parâmetros apresentaram correlações com dados funcionais neste estudo, assim como em estudos com pacientes com bronquiectasias citados previamente (37,38).

Um dos diferenciais deste estudo foi a aquisição volumétrica das imagens tomográficas em expiração, possibilitando a quantificação automática de aprisionamento aéreo, realizada através da medida da razão da densidade média dos pulmões na inspiração e expiração (DMP E/I). Este parâmetro foi escolhido como medida de aprisionamento aéreo pois trabalhos prévios mostraram que ele apresenta melhor correlação com dados da PFP em comparação com outras possíveis medidas de aprisionamento aéreo na DPTC em pacientes com doenças das vias aéreas (41,42). No nosso estudo, esta medida foi o parâmetro quantitativo da DPTC com a melhor correlação com dados da PFP (VEF_1 , VR e VR/CPT). Em uma análise exploratória, estratificando os pacientes segundo a gravidade do escore multidimensional FACED, encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os valores da DMP E/I e as classes de gravidade. Em uma análise posterior, dividindo a população do estudo entre baixo risco (escore FACED leve) e alto risco (escore FACED moderado e grave) também encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os valores da DMP E/I e as classes de risco. Além disso, a DMP E/I apresentou maior acurácia em comparação com o escore visual CF-CT na discriminação de pacientes de alto risco e também no diagnóstico de aprisionamento aéreo grave, sugerindo que este parâmetro possa ser utilizado para estratificação de gravidade em pacientes com bronquiectasias. Estudos

recentes mostraram a importância da avaliação de doença de pequenas vias aéreas em pacientes com bronquiectasias (62–64) e aumento da mortalidade em pacientes com bronquiectasias e que apresentam aprisionamento aéreo e DL_{CO} baixo (65), o que corrobora com os nossos achados.

A quantificação automática de aprisionamento aéreo apresenta a vantagem de ser mais objetiva do que a análise visual de aprisionamento aéreo na TC (58). A análise visual consiste na avaliação da atenuação pulmonar na inspiração e expiração. Em geral, são observadas áreas de atenuação em mosaico do parênquima pulmonar, caracterizadas por regiões com menor atenuação pulmonar e que se acentuam na fase em expiração, devido à presença do aprisionamento aéreo. Acreditamos que pequenas áreas de aprisionamento aéreo podem gerar um grande contraste com o pulmão normal adjacente e acabam sendo mais valorizadas na análise visual do que em casos com acometimento difuso, como por exemplo quando temos aprisionamento aéreo em todo um segmento ou lobo pulmonar. Ao contrário, um paciente com aprisionamento aéreo difuso em todo o pulmão pode ser erroneamente interpretado como normal por um leitor inexperiente, visto que a atenuação do parênquima pulmonar pode ficar menor de forma homogênea e não apresentar a atenuação em mosaico. Além disso, para facilitar a visualização das aéreas de atenuação em mosaico no parênquima pulmonar, o leitor deve realizar o correto ajuste da janela de visualização das imagens tomográficas. Outra vantagem da quantificação tomográfica automática de aprisionamento aéreo seria a capacidade de realizar uma avaliação funcional através da TC. A avaliação de aprisionamento aéreo na prova de função pulmonar requer a realização de pletismografia, exame com menor disponibilidade e maior custo do que uma

prova de função pulmonar simples. Embora a TC não substituía de maneira nenhuma a avaliação da pletismografia, a quantificação tomográfica de aprisionamento aéreo pode contribuir para a avaliação de pacientes que não tenham realizado uma prova de função pulmonar completa em um momento próximo ao da realização da TC.

Em relação aos escores multidimensionais BSI e FACED, estes apresentaram fraca correlação com o escore tomográfico visual CF-CT e com a maioria dos parâmetros da DPTC. A exceção foi a moderada correlação do escore FACED com a DMP E/I. Estes escores multidimensionais avaliam diversos parâmetros e, portanto, realizam uma avaliação muito mais completa dos pacientes do que os dados isolados de apenas uma TC, o que limita a sua comparação com o escore CF-CT e com os parâmetros da DPTC.

Outro dado importante a ser discutido é que a DPTC pode ser influenciada por diversos fatores como o volume pulmonar e grau de inspiração, calibração do aparelho de TC, protocolo de aquisição e dose de radiação do exame, algoritmo e filtro de reconstrução das imagens (66). Neste estudo padronizamos estes parâmetros, pois todos os pacientes foram treinados previamente à TC para realizar a máxima inspiração e expiração durante o exame, todos os exames foram adquiridos no mesmo aparelho de TC com o mesmo protocolo e as imagens reconstruídas com o mesmo algoritmo e filtro. Como o nosso objetivo era avaliar um método simples e reprodutível de quantificação por tomografia computadorizada, não utilizamos nenhum método de correção para os marcadores quantitativos da DPTC.

5.1. Limitações

As limitações do estudo incluem o seu desenho transversal e o fato de ter sido realizado em um único centro. Uma coorte maior e com avaliação longitudinal dos pacientes poderá trazer mais informações e validar os dados encontrados neste estudo.

Além disso, a maioria da população do estudo apresentava acometimento extenso pulmonar (58% com acometimento em 5 ou 6 lobos pulmonares) e alto risco (63% com FACED moderado e grave).

Outra limitação foi a eventual presença de enfisema e DPOC em alguns pacientes. Tais achados podem contribuir para variações nos dados da DPTC, porém reduzimos este viés excluindo do estudo os pacientes que apresentavam diagnóstico prévio de DPOC, atuais tabagistas e com antecedente de tabagismo com carga maior de 10 anos/maço.

Finalmente, o seguimento dos pacientes com bronquiectasias é complexo e não há uma ferramenta única para avaliação adequada destes pacientes, sendo usualmente necessária a utilização de diversos métodos diagnósticos.

CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

- 1) Entre os parâmetros avaliados pela DPTC, a assimetria, curtose e a quantificação automática de aprisionamento aéreo (DMP E/I) apresentaram as melhores correlações com parâmetros da PFP e com o escore multidimensional FACED na nossa população. Além disso, houve correlação destes parâmetros com o escore tomográfico visual (CF-CT).
- 2) A DMP E/I foi superior ao escore tomográfico visual (CF-CT) para a discriminação de pacientes de alto risco e de pacientes com aprisionamento aéreo grave na nossa população, sugerindo que este parâmetro possa ter utilidade clínica na avaliação destes pacientes.

REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

1. Laënnec RTH. De l'auscultation médiate ou Traité du Diagnostic des Maladies des Poumon et du Coeur. 1th ed. Paris: Brosson & Chaudé; 1819.
2. Barker AF. Bronchiectasis. N Engl J Med. 2002 May 2;346(18):1383–93.
3. Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword--the model of bronchiectasis. Eur J Respir Dis Suppl. 1986;147:6–15.
4. Reid LM. Reduction in Bronchial Subdivision in Bronchiectasis. Thorax. 1950 Sep 1;5(3):233–47.
5. Smith MP. Diagnosis and management of bronchiectasis. Can Med Assoc J. 2017 Jun 19;189(24):E828–35.
6. Silva CIS, Marchiori E, Souza Júnior AS, Müller NL, Comissão de Imagem da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Illustrated Brazilian consensus of terms and fundamental patterns in chest CT scans. J Bras Pneumol. 36(1):99–123.
7. Bhalla M, Turcios N, Aponte V, Jenkins M, Leitman BS, McCauley DI, et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology. 1991 Jun;179(3):783–8.
8. Moss RB, Rodman D, Spencer LT, Aitken ML, Zeitlin PL, Waltz D, et al. Repeated adeno-associated virus serotype 2 aerosol-mediated cystic fibrosis transmembrane regulator gene transfer to the lungs of patients with cystic fibrosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Chest. 2004 Feb;125(2):509–21.
9. Dodd JD, Barry SC, Barry RBM, Gallagher CG, Skehan SJ, Masterson JB. Thin-Section CT in Patients with Cystic Fibrosis: Correlation with Peak Exercise Capacity and Body Mass Index. Radiology. 2006 Jul;240(1):236–45.
10. de Jong PA, Ottink MD, Robben SGF, Lequin MH, Hop WCJ, Hendriks JJE, et al. Pulmonary Disease Assessment in Cystic Fibrosis: Comparison of CT Scoring Systems and Value of Bronchial and Arterial Dimension Measurements. Radiology. 2004 May;231(2):434–9.
11. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Paré PD, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. Eur Respir J. 2004 Jan;23(1):93–7.
12. Judge EP, Dodd JD, Masterson JB, Gallagher CG. Pulmonary abnormalities on high-resolution CT demonstrate more rapid decline than FEV1 in adults with cystic fibrosis. Chest. 2006 Nov;130(5):1424–32.

13. Brody AS, Sucharew H, Campbell JD, Millard SP, Molina PL, Klein JS, et al. Computed tomography correlates with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Nov 1;172(9):1128–32.
14. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, Chen X, Bhise P, Sheikh F, et al. Dornase Alfa Reduces Air Trapping in Children With Mild Cystic Fibrosis Lung Disease. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2327–35.
15. de Jong PA, Lindblad A, Rubin L, Hop WCJ, de Jongste JC, Brink M, et al. Progression of lung disease on computed tomography and pulmonary function tests in children and adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2006 Jan 21;61(1):80–5.
16. Chang AB, Masel JP, Boyce NC, Wheaton G, Torzillo PJ. Non-CF bronchiectasis: Clinical and HRCT evaluation. *Pediatr Pulmonol*. 2003 Jun;35(6):477–83.
17. Dodd J, Lavelle L, Fabre A, Brady D. Imaging in Cystic Fibrosis and Non–Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Mar 31;36(02):194–206.
18. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Mar 1;189(5):576–85.
19. Martínez-García MÁ, de Gracia J, Vendrell Relat M, Girón R-M, Máiz Carro L, de la Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J*. 2014 May;43(5):1357–67.
20. Minov J, Karadzinska-Bislimovska J, Vasilevska K, Stoleski S, Mijakoski D. Assessment of the Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis Severity: The FACED Score vs the Bronchiectasis Severity Index. *Open Respir Med J*. 2015;9:46–51.
21. Ellis HC, Cowman S, Fernandes M, Wilson R, Loebinger MR. Predicting mortality in bronchiectasis using bronchiectasis severity index and FACED scores: a 19-year cohort study. *Eur Respir J*. 2016 Feb;47(2):482–9.
22. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol*. 1973 Dec;46(552):1016–22.
23. Bankier AA, De Maertelaer V, Keyzer C, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: subjective visual grading versus objective quantification with macroscopic morphometry and thin-section CT densitometry. *Radiology*. 1999 Jun;211(3):851–8.
24. Madani A, Zanen J, de Maertelaer V, Gevenois PA. Pulmonary emphysema: objective quantification at multi-detector row CT--

- comparison with macroscopic and microscopic morphometry. *Radiology*. 2006 Mar;238(3):1036–43.
25. Cavigli E, Camiciottoli G, Diciotti S, Orlandi I, Spinelli C, Meoni E, et al. Whole-lung densitometry versus visual assessment of emphysema. *Eur Radiol*. 2009 Jul;19(7):1686–92.
 26. Lee YK, Oh Y-M, Lee J-H, Kim EK, Lee JH, Kim N, et al. Quantitative Assessment of Emphysema, Air Trapping, and Airway Thickening on Computed Tomography. *Lung*. 2008 Jun 20;186(3):157–65.
 27. Heussel CP, Herth FJF, Kappes J, Hantusch R, Hartlieb S, Weinheimer O, et al. Fully automatic quantitative assessment of emphysema in computed tomography: comparison with pulmonary function testing and normal values. *Eur Radiol*. 2009 Oct;19(10):2391–402.
 28. Avila NA, Kelly JA, Dwyer AJ, Johnson DL, Jones EC, Moss J. Lymphangioleiomyomatosis: correlation of qualitative and quantitative thin-section CT with pulmonary function tests and assessment of dependence on pleurodesis. *Radiology*. 2002 Apr;223(1):189–97.
 29. Schmithorst VJ, Altes TA, Young LR, Franz DN, Bissler JJ, McCormack FX, et al. Automated algorithm for quantifying the extent of cystic change on volumetric chest CT: initial results in Lymphangioleiomyomatosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2009 Apr;192(4):1037–44.
 30. Camiciottoli G, Orlandi I, Bartolucci M, Meoni E, Nacci F, Diciotti S, et al. Lung CT densitometry in systemic sclerosis: Correlation with lung function, exercise testing, and quality of life. *Chest*. 2007;131(3):672–81.
 31. Ninaber MK, Stolk J, Smit J, Le Roy EJ, Kroft LJM, Bakker ME, et al. Lung structure and function relation in systemic sclerosis: application of lung densitometry. *Eur J Radiol*. 2015 May;84(5):975–9.
 32. Ariani A, Aiello M, Silva M, Alfieri V, Bonati E, Lumetti F, et al. Quantitative CT indexes are significantly associated with exercise oxygen desaturation in interstitial lung disease related to systemic sclerosis. *Clin Respir J*. 2017 Nov;11(6):983–9.
 33. Sverzellati N, Calabrò E, Chetta A, Conconi G, Larici AR, Mereu M, et al. Visual score and quantitative CT indices in pulmonary fibrosis: Relationship with physiologic impairment. *Radiol Med*. 2007 Dec;112(8):1160–72.
 34. Tanizawa K, Handa T, Nagai S, Hirai T, Kubo T, Oguma T, et al. Clinical impact of high-attenuation and cystic areas on computed tomography in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias. *BMC Pulm Med*. 2015 Jul 24;15:74.
 35. Kim HJ, Brown MS, Chong D, Gjertson DW, Lu P, Kim HJ, et al.

Comparison of the quantitative CT imaging biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis at baseline and early change with an interval of 7 months. *Acad Radiol.* 2015 Jan;22(1):70–80.

36. Ash SY, Harmouche R, Vallejo DLL, Villalba JA, Ostridge K, Gunville R, et al. Densitometric and local histogram based analysis of computed tomography images in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2017;18(1):45.
37. de Lavernhe I, Le Blanche A, Dégrugilliers L, Carette M-F, Bayat S. CT Density Distribution Analysis in Patients with Cystic Fibrosis. *Acad Radiol.* 2015 Feb;22(2):179–85.
38. Hoang-Thi T-N, Revel M-P, Burgel P-R, Bassinet L, Honoré I, Hua-Huy T, et al. Automated computed tomographic scoring of lung disease in adults with primary ciliary dyskinesia. *BMC Pulm Med.* 2018 Dec 18;18(1):194.
39. Chassagnon G, Martin C, Burgel P-R, Hubert D, Fajac I, Paragios N, et al. An automated computed tomography score for the cystic fibrosis lung. *Eur Radiol.* 2018 Dec 4;28(12):5111–20.
40. Zach JA, Newell JD, Schroeder J, Murphy JR, Curran-Everett D, Hoffman EA, et al. Quantitative computed tomography of the lungs and airways in healthy nonsmoking adults. *Invest Radiol.* 2012 Oct;47(10):596–602.
41. Bommart S, Marin G, Bourdin A, Molinari N, Klein F, Hayot M, et al. Relationship between CT air trapping criteria and lung function in small airway impairment quantification. *BMC Pulm Med.* 2014 Dec 28;14(1):29.
42. Nambu A, Zach J, Schroeder J, Jin G, Kim SS, Kim Y-I, et al. Quantitative computed tomography measurements to evaluate airway disease in chronic obstructive pulmonary disease: Relationship to physiological measurements, clinical index and visual assessment of airway disease. *Eur J Radiol.* 2016 Nov;85(11):2144–51.
43. Nucci MCNM de, Fernandes FLA, Salge JM, Stelmach R, Cukier A, Athanazio R. Characterization of the severity of dyspnea in patients with bronchiectasis: correlation with clinical, functional, and tomographic aspects. *J Bras Pneumol.* 2020;46(5):e20190162.
44. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest.* 1988 Mar;93(3):580–6.
45. Pereira CA de C, Neder JA. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol.* 2002;28-Supl.:S1–238.
46. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2007;33(4):397–406.
47. Duarte AA de O, Pereira CA de C, Rodrigues SCS. Validation of new

- brazilian predicted values for forced spirometry in caucasians and comparison with predicted values obtained using other reference equations. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):527–35.
48. Neder JA, Andreoni S, Castelo-Filho A, Nery LE. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol*. 1999 Jun;32(6):703–17.
 49. Das N, Topalovic M, Aerts J-M, Janssens W. Area under the forced expiratory flow-volume loop in spirometry indicates severe hyperinflation in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Feb;Volume 14:409–18.
 50. ACR–AAPM. Practice parameter for diagnostic reference levels and achievable doses in medical x-ray imaging. 2018. Disponível em: <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/Diag-Ref-Levels.pdf>
 51. Szczesniak R, Turkovic L, Andrinopoulou E-R, Tiddens HAWM. Chest imaging in cystic fibrosis studies: What counts, and can be counted? *J Cyst Fibros*. 2017 Mar;16(2):175–85.
 52. Brody AS, Kosorok MR, Li Z, Broderick LS, Foster JL, Laxova A, et al. Reproducibility of a scoring system for computed tomography scanning in cystic fibrosis. *J Thorac Imaging*. 2006 Mar;21(1):14–21.
 53. GOUGH J. The pathological diagnosis of emphysema. *Proc R Soc Med*. 1952 Sep;45(9):576–7.
 54. Martin Bland J, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986 Feb;327(8476):307–10.
 55. Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: Uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979;86(2):420–8.
 56. de Jong PA, Tiddens HAWM. Cystic Fibrosis Specific Computed Tomography Scoring. *Proc Am Thorac Soc*. 2007 Aug 1;4(4):338–42.
 57. Aziz ZA, Davies JC, Alton EW, Wells AU, Geddes DM, Hansell DM. Computed tomography and cystic fibrosis: promises and problems. *Thorax*. 2007 Feb 1;62(2):181–6.
 58. Calder AD, Bush A, Brody AS, Owens CM. Scoring of chest CT in children with cystic fibrosis: state of the art. *Pediatr Radiol*. 2014 Dec 28;44(12):1496–506.
 59. de Jong PA, Nakano Y, Hop WC, Long FR, Coxson HO, Paré PD, et al. Changes in airway dimensions on computed tomography scans of children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jul 15;172(2):218–24.

60. Montaudon M, Berger P, Cangini-Sacher A, de Dietrich G, Tunon-de-Lara JM, Marthan R, et al. Bronchial Measurement with Three-dimensional Quantitative Thin-Section CT in Patients with Cystic Fibrosis. *Radiology*. 2007 Feb;242(2):573–81.
61. Wielpütz MO, Eichinger M, Weinheimer O, Ley S, Mall MA, Wiebel M, et al. Automatic airway analysis on multidetector computed tomography in cystic fibrosis: correlation with pulmonary function testing. *J Thorac Imaging*. 2013 Mar;28(2):104–13.
62. Sheehan RE, Wells AU, Copley SJ, Desai SR, Howling SJ, Cole PJ, et al. A comparison of serial computed tomography and functional change in bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2002 Sep 1;20(3):581–7.
63. Guan W-J, Gao Y-H, Xu G, Li H-M, Yuan J-J, Zheng J-P, et al. Bronchodilator response in adults with bronchiectasis: correlation with clinical parameters and prognostic implications. *J Thorac Dis*. 2016 Jan;8(1):14–23.
64. Radovanovic D, Santus P, Blasi F, Sotgiu G, D’Arcangelo F, Simonetta E, et al. A comprehensive approach to lung function in bronchiectasis. *Respir Med*. 2018 Dec;145:120–9.
65. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*. 2009 Oct 1;34(4):843–9.
66. Newell JD, Sieren J, Hoffman EA. Development of Quantitative Computed Tomography Lung Protocols. *J Thorac Imaging*. 2013 Sep;28(5):266–71.

APÊNDICES

APÊNDICES

Apêndice 1: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa: Preditores de desempenho em atividade física e hiperinsuflação dinâmica em pacientes com bronquiectasias

Pesquisador principal: Alberto Cukier

Departamento/Instituto: Pneumologia/Instituto do Coração HCFMUSP

Convidamos o(a) Sr(a). para participar desta pesquisa que tem o objetivo de avaliar sua capacidade de exercício e entender os mecanismos que fazem você sentir falta de ar ou cansaço durante o esforço.

- Será realizada uma espirometria, um exame que você já está acostumado a realizar, como parte do seu tratamento. Esse é um exame solicitado rotineiramente pelos médicos que te atendem no ambulatório. Você realizará respirações fortes em um aparelho e serão medidas as capacidades dos seus pulmões.

- Também será realizada uma pletismografia, que é muito semelhante à espirometria, mas você será colocado sentado dentro de uma cabine transparente. Esses dois exames podem gerar um pouco de desconforto por causa da força realizada para soprar. Esse desconforto é rápido e não oferece nenhum risco.

- Outro exame que realizaremos é o teste cardiopulmonar. Você irá pedalar em uma bicicleta até ficar cansado. O seu coração e a taxa de oxigênio no sangue serão monitorizadas de maneira não invasiva com um aparelho de eletrocardiograma e um oxímetro durante todo o exame, para que você não corra riscos durante a realização do exame. Serão realizadas também medidas da respiração, dos gases que entram e saem dos pulmões através de um sensor que fica em um bocal. Durante o exame você irá respirar pela boca, através desse bocal e o nariz será fechado com um grampo. O desconforto que pode ser gerado por esse exame é o de respirar pela boca e o cansaço gerado pela atividade física.

- Vamos realizar uma tomografia computadorizada de tórax. Você irá se deitar em uma mesa enquanto fotos do seu pulmão vão ser registradas. Durante o exame você irá respirar fundo e segurar um pouco o ar e depois irá soltar todo o ar e segurar um pouco. Esse exame não gera nenhum desconforto ou risco. Se houver alguma condição clínica que impeça a realização de qualquer exame, o mesmo não será feito.

- O último exame a ser realizado é uma oscilometria forçada, um exame não invasivo e que não gera nenhum tipo de desconforto. Basta respirar normalmente em um bocal com o nariz ocluído por um grampo.

Os benefícios de participar dessa pesquisa são: você realizará exames que podem ser úteis para o seu tratamento. Além disso, ao final da pesquisa poderemos entender melhor como os pulmões de pessoas com a sua doença se comportam durante o exercício e no futuro podem ser propostos novos tratamentos para melhorar o seu

desempenho durante o esforço, contribuindo com melhora na sua condição de saúde e qualidade de vida. O resultado dos exames realizados durante a pesquisa fica disponível para consulta pelo médico do paciente a qualquer momento. A pesquisa se interrompe quando o paciente termina de realizar os exames citados acima, ou antes, caso o paciente não queira mais participar do estudo. Você não é obrigado a participar desse estudo e pode se retirar a qualquer momento. Sua decisão de participar ou não da pesquisa não terá nenhuma influência no seu tratamento.

Não haverá custos para a participação na pesquisa. Garantimos a indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Dr. Alberto Cukier que pode ser encontrado no endereço Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 155. Prédio dos Ambulatórios 5º andar, bloco 4A. Telefone 2661-7578, e-mail pnealberto@incor.usp.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – telefone: (11) 2661- 6442 ramais 16, 17, 18, ou (11) 2661-7585; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Preditores de desempenho em atividade física e hiperinsuflação dinâmica em pacientes com bronquiectasias”. Eu discuti com o Dr. Alberto Cukier ou pessoa por ele delegada, Dra. Maria Cecília Nieves Teixeira Maiorano sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO)
DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: _____

SEXO: M F

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO: _____ Nº _____ APTO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONE (____) _____

2. RESPONSÁVEL LEGAL: _____

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador, etc): _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: _____

SEXO: M F

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO: _____ Nº _____ APTO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONE (____) _____