

**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**DANILO TADAO WADA**

**Análise quantitativa por tomografia computadorizada da  
vasculatura pulmonar em pacientes com hipertensão pulmonar  
utilizando programa automático.**

Versão Corrigida

RIBEIRÃO PRETO

2016

DANILO TADAO WADA

**Análise quantitativa por tomografia computadorizada da vasculatura pulmonar em pacientes com hipertensão pulmonar utilizando programa automático.**

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

**Versão corrigida.**

A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Ribeirão Preto

2016

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE 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

Wada, Danilo Tadao

Análise quantitativa por tomografia computadorizada da vasculatura pulmonar em pacientes com hipertensão pulmonar utilizando programa automático / Danilo Tadao Wada; orientador: Marcel Koenigkam Santos - Ribeirão Preto, 2016.

42 páginas, 4 ilustrações e 3 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) Hipertensão Pulmonar 2) Tomografia computadorizada de tórax. 3) Análise quantitativa.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Danilo Tadao Wada

Análise quantitativa por tomografia computadorizada da vasculatura pulmonar em pacientes com hipertensão pulmonar utilizando programa automático.

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**

À minha namorada Li, pela compreensão pela minha constante ausência, física e mental durante esses últimos anos, e por toda ajuda que possibilitou a conclusão desse mestrado profissionalizante.

Aos meus pais, pelo exemplo de caráter e perseverança, por não medirem esforços para proporcionar-me a melhor formação possível, e pela compreensão da minha constante ausência.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao professor doutor Marcel Koenigkam Santos, orientador desta tese, professor de grande parte de meu conhecimento em radiologia torácica, chefe justo e grande amigo, pelos conselhos e por todo esforço em tornar possível este projeto e minha especialização.

Aos mestres, pela dedicação ao ensino numa sociedade onde o lecionar é desvalorizado, por todo o conhecimento transmitido, por demonstrarem, através da convivência diária, o significado de Scientia Terminum Amovere.

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

Aos colegas do apartamento 901, muito obrigado por ser minha família a 358 km de casa.

*“De todos os meios que conduzem à sorte, os mais seguros são a perseverança e o trabalho.”*

*Louis Reybaud*

## RESUMO

Wada, D. T. **Análise quantitativa por tomografia computadorizada da vasculatura pulmonar em pacientes com hipertensão pulmonar utilizando programa automático.** 2016. 43f. Dissertação (Mestrado Profissionalizante) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Objetivamos neste estudo avaliar de maneira quantitativa as alterações do parênquima e da vasculatura pulmonar em exames de angiotomografia computadorizada (angioTC) de pacientes com hipertensão pulmonar (HP), utilizando programa de análise totalmente automática. Foram analisados retrospectivamente os prontuários físicos e eletrônicos e os exames de angioTC de 45 pacientes com HP, em comparação com um grupo controle. Os pacientes com HP também foram divididos de acordo com a classificação de Nice, sendo representados principalmente pelos grupos 1 (hipertensão arterial pulmonar, incluindo a idiopática) e grupo 4 (hipertensão pulmonar secundária ao tromboembolismo crônico). A análise automática mostrou que os pacientes com HP apresentaram valores menores do percentil 10 (p10) da densidade dos pulmões e valores maiores de volume vascular do lobo superior direito (LSD) e de volume vascular relativo entre lobos superiores e inferiores. Neste estudo não encontramos diferenças da análise quantitativa por TC entre os grupos de pacientes com HP. Inferimos que a diferença nos valores de p10 indique a presença das áreas hipoatenuantes de oligoemia nos pacientes com HP, enquanto as diferenças nos volumes vasculares indiquem a redistribuição da trama vascular pulmonar. A análise quantitativa da vasculatura pulmonar em imagens de angioTC pode representar uma ferramenta diagnóstica objetiva na avaliação da HP.



Palavras-chave: Hipertensão pulmonar, tomografia computadorizada de tórax, análise quantitativa.

## ABSTRACT

Wada, D. T. **Quantitative computed tomography vascular analysis in patients with pulmonary hypertension using automated software.** 2016. 43p. Dissertation (Professional Masters) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

In this study, we aimed to quantitatively analyze the lung parenchyma and pulmonary vasculature in computerized tomography angiography (angioCT) from patients with pulmonary hypertension (PH), using a complete automated software. We retrospectively analyzed 45 patients's exams and clinical records, comparing with a control group. Patients were also divided in groups, according to Nice classification, represented mainly by group 1 (pulmonary arterial hypertension, including idiopathic) and 4 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension). In patients with PH, the automated analysis found lower values of the 10<sup>th</sup> percentile (p10) of pulmonary density and higher values of vessel volumes in the upper right lobe (RUL) and higher relative vessel volumes between the uppers and lowers lobes. In this study, we didn't find any difference between the groups of patients with PH in the quantitative analysis of angioCT. We infer that the p10 differences indicate presence of hypoattenuating areas of oligoemia in patients with PH and that the difference in pulmonary vessel volumes indicates pulmonary vasculature redistribution. The analysis of pulmonary vessels in angioCT images can represent an objective diagnostic tool in PH evaluation.

Key words: Pulmonary hypertension, chest computed tomography, quantitative analysis.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

angioTC	Angiografia por tomografia computadorizada
CATE-D	Cateterismo das câmaras cardíacas direitas
DPI	Doença pulmonar intersticial
HP	Hipertensão pulmonar
LID	Lobo inferior direito
LIE	Lobo inferior esquerdo
Lin	Língua
Lis	Lobos inferiores
LM	Lobo médio
LSs	Lobos superiores
LSD	Lobo superior direito
LSE	Lobo superior esquerdo
P10	Percentil 10
PMAP	Pressão média na artéria pulmonar
TC	Tomografia computadorizada
TP	Tronco da artéria Pulmonar
UH	Unidades Hounsfield
VD	Ventrículo direito

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>17</b>
3.1	<i>Pacientes</i> .....	18
3.2	<i>Tomografia computadorizada de tórax</i> .....	19
3.3	<i>Análise qualitativa por TC</i> .....	19
3.4	<i>Análise quantitativa por TC</i> .....	19
3.5	<i>Análise estatística</i> .....	21
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>22</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>28</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>34</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>36</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>41</b>

# 1 INTRODUÇÃO

---

A hipertensão pulmonar (HP) é uma doença de curso clínico crônico, caracterizada pela elevação na pressão e resistência vascular pulmonar associada a extensa proliferação e remodelamento dos vasos. Sem o adequado tratamento, a HP pode evoluir para insuficiência ventricular direita e morte. A HP é definida como uma pressão média da artéria pulmonar (PMAP) maior ou igual 25 mmHg no repouso, ou maior que 30 mmHg ao exercício <sup>(1)</sup>, obtida através do cateterismo de câmaras cardíacas direitas (CATE-D). A classificação mais empregada na prática clínica é a de Nice (2013): hipertensão arterial pulmonar, incluindo a doença idiopática - Grupo 1; hipertensão pulmonar secundária a doença das câmaras cardíacas esquerdas - Grupo 2; hipertensão pulmonar secundária a doença crônica do parênquima pulmonar e/ou hipóxia crônica - Grupo 3; hipertensão pulmonar secundária a tromboembolismo crônico - Grupo 4; e hipertensão pulmonar secundária a mecanismos multifatoriais não bem esclarecidos - Grupo 5 <sup>(1-3)</sup>.

A HP pode inicialmente ser sugerida por dados obtidos na história clínica, exame físico e eletrocardiograma, porém os exames de imagem têm um papel central para sugerir ou confirmar o diagnóstico e estabelecer uma causa, guiando a terapêutica. Apesar de todo o avanço nos métodos de imagem não invasivos, o CATE-D com mensuração da PMAP se mantém como padrão ouro para o diagnóstico da doença. Apesar do baixo risco de eventos adversos, o cateterismo é um método invasivo de diagnóstico e requer indicação adequada para sua realização <sup>(4)</sup>. Diferentes métodos e ferramentas têm sido utilizados na tentativa de substituir o cateterismo no diagnóstico da HP, ou para diminuir a indicação do procedimento invasivo em pacientes de menor risco para desenvolver doença vascular pulmonar, como por exemplo a ressonância magnética (RM) com sequências de contraste de fase, estudos dinâmicos de perfusão pós contraste por tomografia computadorizada (TC) ou utilizando aparelhos "dual source" <sup>(5-8)</sup>. Porém, estes métodos ainda não fazem parte da rotina clínica na avaliação dos pacientes com HP, diferentemente da TC de tórax pós contraste, especialmente

com técnica de angiografia por tomografia computadorizada (angioTC) das artérias pulmonares. Na angioTC, a dilatação do tronco da artéria pulmonar (TP)  $\geq 29$  mm têm tradicionalmente sido utilizada para sugerir o diagnóstico de HP, com estudos mostrando valor preditivo positivo (VPP) de 97%, especificidade de 89% e sensibilidade de 87% <sup>(9-11)</sup>.

Novas ferramentas de avaliação quantitativa e funcional têm sido empregadas aos estudos de imagem para incrementar a capacidade diagnóstica dos métodos e fornecer informações mais objetivas e de valor prognóstico. 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 pulmonares intersticiais (DPI). 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 <sup>(12-14)</sup>. Na avaliação de HP, a análise quantitativa de volumes e densidades pulmonares na TC já demonstrou que, em pacientes com DPI, o menor volume remanescente de pulmão normal sem fibrose correlacionou com a presença de hipertensão pulmonar diagnosticada por CATE-D <sup>(15)</sup>. No diagnóstico tomográfico de TEP, ferramentas quantitativas automáticas também têm sido investigadas para auxiliar na avaliação, principalmente dos êmbolos subsegmentares periféricos <sup>(16)</sup>.

Desta maneira, o objetivo deste estudo foi avaliar de maneira quantitativa o parênquima e a vasculatura pulmonar em exames de angioTC, utilizando um programa de computador com capacidade de análise totalmente automática, em uma população de pacientes com diagnóstico firmado de HP por CATE-D, em seguimento clínico no nosso hospital.

## **2 OBJETIVOS**

---



Os objetivos deste estudo são:

- Avaliar de maneira quantitativa as alterações do parênquima e vasculatura pulmonar em exames de angioTC, utilizando um programa de computador com capacidade de análise totalmente automática, em uma população de pacientes com hipertensão pulmonar em seguimento clínico no nosso hospital.
- Correlacionar as medidas quantitativas com a avaliação laboratorial, especialmente a pressão média da artéria pulmonar obtida por cateterismo cardíaco direito.

### **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. Por tratar-se de estudo retrospectivo baseado em exames já realizados pelos pacientes, com indicação clínica no seguimento / avaliação da HP, foi concedida a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido.

Avaliamos retrospectivamente os prontuários físicos, eletrônicos e os exames de angioTC de pacientes adultos, portadores de HP e em seguimento clínico em nosso hospital de referência. Os exames de CATE-D e TC foram solicitados como parte da avaliação clínica de rotina destes pacientes, não havendo descrição de investigação de infecção ou suspeita de outra complicação aguda. Foram incluídos pacientes em seguimento no ambulatório de HP da divisão de Pneumologia e pacientes com diagnóstico confirmado em investigação realizada pela equipe de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista. Foram incluídos pacientes com exames de angioTC realizados em nosso serviço nos mesmos aparelhos e com confirmação por CATE-D e aferição da PMAP. Foram excluídos os pacientes com sinais de doença aguda em exame de angioTC e exames de qualidade técnica ruim, considerados inadequados para diagnóstico e análise quantitativa.

O grupo controle foi elaborado com 20 exames de pacientes jovens submetidos a angioTC para investigação de tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo, com resultado negativo e sem outros sinais clínicos ou laboratoriais de TEP ou outra doença vascular pulmonar. Neste grupo, foram excluídos indivíduos com sinais radiológicos ou clínicos de doença pulmonar difusa, lesões focais maiores que 3,0 cm, doença cardíaca ou outras alterações significativas detectáveis ao método.

### **3.2 Tomografia computadorizada de tórax**

Os exames de TC foram realizados em aparelhos de multidetectores com imagens volumétricas obtidas após a administração endovenosa de meio de contraste iodado, utilizando injeção única em bolus rápido seguida da injeção de "flush" de solução salina. As aquisições são feitas em inspiração. Outros parâmetros típicos da aquisição são: espessura de corte  $\leq 2$  mm, intervalo de reconstrução  $\leq 1$  mm, kVp de 120, mAs referencia de 150-200, rotação do gantry de 0,3 a 0,7 s. As aquisições volumétricas são reconstruídas com filtro mole e duro, com janelas para mediastino e pulmão. As imagens são transferidas para um servidor de armazenamento e distribuição de imagens e analisadas em estação de trabalho dedicada.

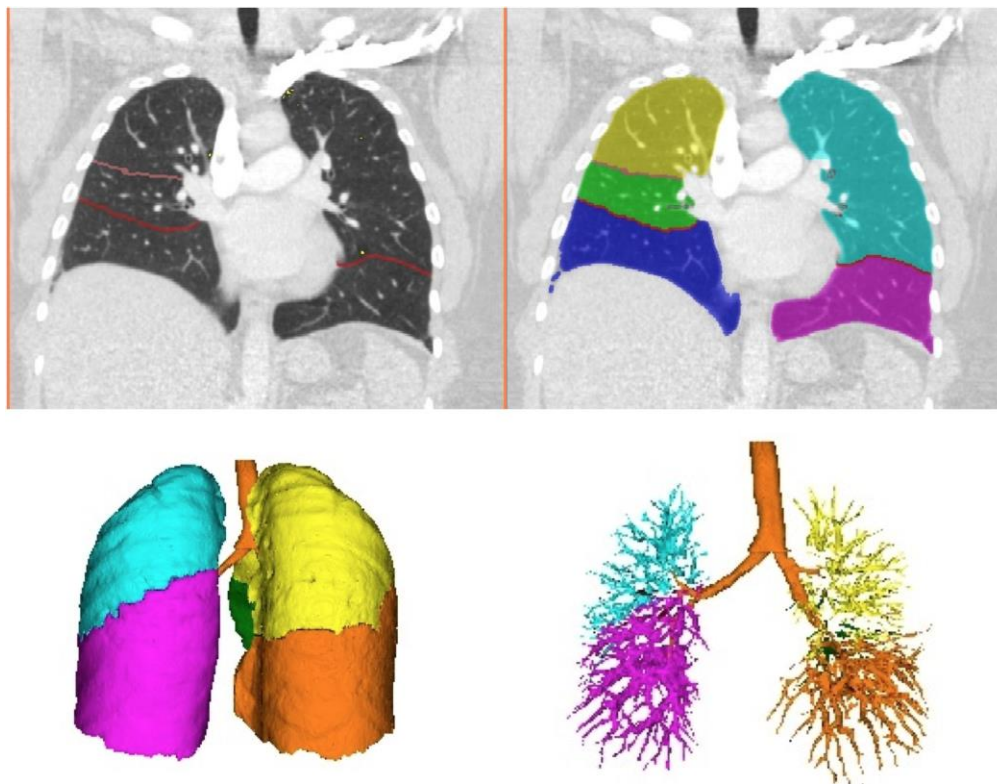
### **3.3 Análise qualitativa por TC**

Os exames foram avaliados de maneira qualitativa em estações de trabalho utilizando o visualizador de imagens livre Horos para computadores Macintosh, sendo obtidos os calibres do (TP), da aorta ascendente (Ao) e sua relação (TP/Ao), presença ou ausência de dilatação de artérias segmentares relativamente aos brônquios, de dilatação e/ou hipertrofia do ventrículo direito (VD), de refluxo de solução de contraste para as veias hepáticas, avaliação da atenuação do parênquima pulmonar (classificada em homogênea, mosaico ou nódulos centrolobulares em vidro fosco difusos) e presença de opacidades pulmonares de infarto (bandas e traves, consolidações, outras ou ausência delas).

### **3.4 Análise quantitativa por TC**

A análise quantitativa das vias aéreas nas imagens de TC foi realizada pelo programa Yacta versão 2.6 <sup>(17)</sup> instalado em um computador no laboratório de processamento de imagens, ligado à rede de servidores do hospital. Este programa foi desenvolvido por um grupo de pesquisadores ligado a Universidade de Heidelberg, na Alemanha, e é utilizado no HCFMRP-USP graças a uma parceria de pesquisa entre as instituições.

O programa Yacta funciona de maneira completamente automática, não necessitando da intervenção de um usuário em nenhuma etapa do processo (Figura 1). A análise das imagens leva de 4 a 9 minutos, após envio para processamento. Inicialmente o Yacta segmenta (separa anatomicamente) as vias aéreas, os vasos sanguíneos, o pulmão direito e esquerdo e seus lobos; em seguida fornece os volumes e as densidades pulmonares, juntamente com o volume dos vasos sanguíneos em cada lobo pulmonar. O programa utiliza como limiar padrão o coeficiente de atenuação de -500 UH para a detecção dos vasos e posteriormente os segmenta de acordo com a divisão lobar já realizada para as vias aéreas. Em pulmões com coeficiente de atenuação aumentados, o programa calcula um novo limiar através do histograma do coeficiente de atenuação. Os voxels intrapulmonares com coeficiente acima do limiar calculado são então marcados como vasos e são computados os vasos com comunicação tridimensional maiores que  $100 \text{ mm}^3$ . Voxels menores são rejeitados na quantificação. O valor obtido é então multiplicado por um fator de correção relacionado ao tamanho corporal do indivíduo. Além dos volumes e das densidades médias dos pulmões, o programa fornece os valores relativos de densidade do parênquima pulmonar, incluindo os percentis.



**Figura 1.** Reconstruções ilustrativas da segmentação pulmonar automatizada realizada pelo software YACTA. A última ilustração demonstra uma reconstrução tridimensional dos vasos pulmonares.

### 3.5 Análise estatística

Todos os dados foram organizados e analisados em computador pessoal, utilizando programa de planilhas eletrônicas (Microsoft Excel 2011) e de análise estatística (Medcalc v. 9.4). O teste de normalidade de Shapiro-Wilk foi utilizado para verificar a normalidade da distribuição das variáveis. Foi utilizado o teste t não pareado para comparação entre os pacientes com HP e o grupo controle e entre os grupos 1 e 4 de pacientes com HP, com nível de significância de 95% ( $p < 0,05$ ). Para as variáveis mais significativas, também realizamos a avaliação de curva ROC para o teste diagnóstico de HP e o índice de correlação de Pearson para a correlação com os valores de PMAP.

## **4 RESULTADOS**

---

Foram avaliados 45 pacientes com HP em comparação com o grupo controle (Tabela 1). Os pacientes com HP também foram divididos segundo a classificação de Nice: grupo 1 (n = 24), grupo 2 (n = 2), grupo 3 (n = 2), grupo 4 (n = 17). No grupo 1 foram 20 pacientes do sexo feminino e 4 masculinos, com idade média de  $44 \pm 16$  anos; enquanto no grupo 4 foram 11 femininos e 6 masculinos, de idade média de  $54 \pm 10$  anos. Os pacientes do grupo 4 tiveram idade significativamente maior quando comparado ao grupo 1 ( $p = 0,025$ ).

**Tabela 1.** Dados demográficos dos grupos estudados.

	<b>Sexo Masculino</b>	<b>Sexo Feminino</b>	<b>Média de Idade</b>	<b>Desvio Padrão</b>
Controle	7	13	35	9,6
HP	17	28	53	14,7

O programa Yacta foi capaz de segmentar e analisar os exames de todos os 65 indivíduos incluídos no estudo, obtendo as medidas de volume e densidade pulmonar e volume vascular pulmonar, para os pulmões e lobos separadamente.

Não encontramos diferenças significativas dos volumes e densidades médias pulmonares entre os pacientes com HP e o controle. Entretanto, a análise quantitativa por TC do parênquima pulmonar mostrou diferença significativa no valor do p10 da densidade pulmonar, com valores menores nos pacientes com HP (Tabela 2, Figura 2).

**Tabela 2.** Resultado da análise quantitativa dos volumes, densidades e volumes vasculares pulmonares.

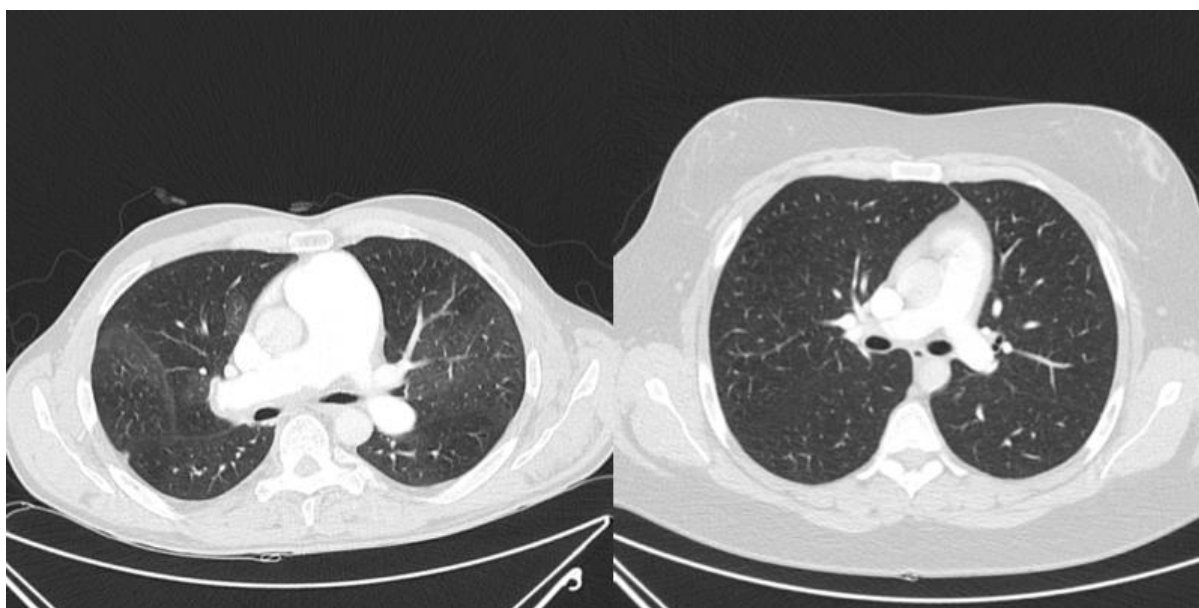
	<b>Volume pulmonar (<math>\text{cm}^3</math>)</b>	<b>Densidade média pulmonar (UH)</b>	<b>P10 da densidade pulmonar (UH)</b>	<b>Volume dos vasos pulmonares (<math>\text{cm}^3</math>)</b>	<b>Densidade vascular</b>
Controle	$2987 \pm 741$	$-652 \pm 78$	$-799 \pm 59$	$86 \pm 21$	$0,02972 \pm$



						0,0064
HP	3067 ± 1142	-668 ± 71	-829 ± 54*	90 ± 31	0,02991 ±	0,0069
Grupo 1	3042 ± 1382	-667 ± 85	-824 ± 64	85 ± 35	0,02929 ±	0,0080
Grupo 4	3232 ± 723	-680 ± 39	-840 ± 32	95 ± 15	0,02877 ±	0,0037

p10 = percentil 10; Densidade vascular = volume vascular / volume pulmonar

\* estatisticamente diferente do grupo controle ( $p < 0,05$ )



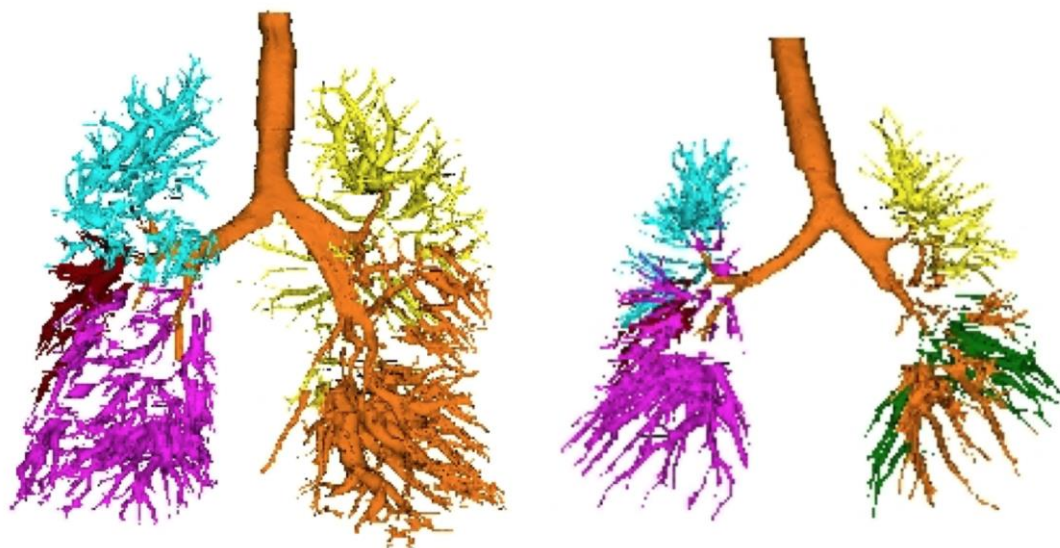
**Figura 2.** Imagens axiais de TC demonstrando a diferença na atenuação pulmonar de paciente com HP e paciente do grupo controle. Em nosso estudo, inferimos que o p10 da densidade pulmonar pode representar uma medida indireta das áreas de menor densidade do parênquima. Na figura à esquerda, podemos evidenciar áreas hipoatenuantes de oligoemia no parênquima pulmonar de paciente com HP (p10: -873 UH). A figura à direita mostra uma atenuação homogênea do parênquima pulmonar de paciente do grupo controle (p10: -760 UH).

Na análise do volume vascular absoluto, não houve diferença significativa quando considerado o volume vascular total dos pulmões, mas, nos pacientes com HP, o volume vascular do lobo superior direito (LSD) foi maior quando comparado ao volume vascular deste lobo no grupo controle. Esta diferença não foi significativa para o lobo superior esquerdo (LSE) ou lobos inferiores direito e esquerdo (LID e LIE). Na análise dos valores relativos de volume vascular, considerando a relação entre lobos superiores e inferiores (LSs/LIs), encontramos valores superiores no grupo HP, comparativamente ao grupo controle, para a soma dos lobos (LSs/LIs) com o valor mais significativo de  $p = 0,0006$ , assim como na análise do pulmão direito (LSD/LID) e do pulmão esquerdo (LSE/LIE) (Tabela 3, Figura 3). Nos pacientes com HP, o volume vascular nos lobos superiores foi em média 17% maior em relação aos lobos inferiores (valor relativo de 1,17), enquanto nos pacientes controles, o volume vascular nos lobos superiores é em média 54% do volume dos lobos inferiores (valor relativo de 0,54).

**Tabela 3.** Resultado da análise quantitativa dos volumes vasculares pulmonares. A distribuição lobar dos vasos pulmonares foi diferente entre o grupo HP e o controle.

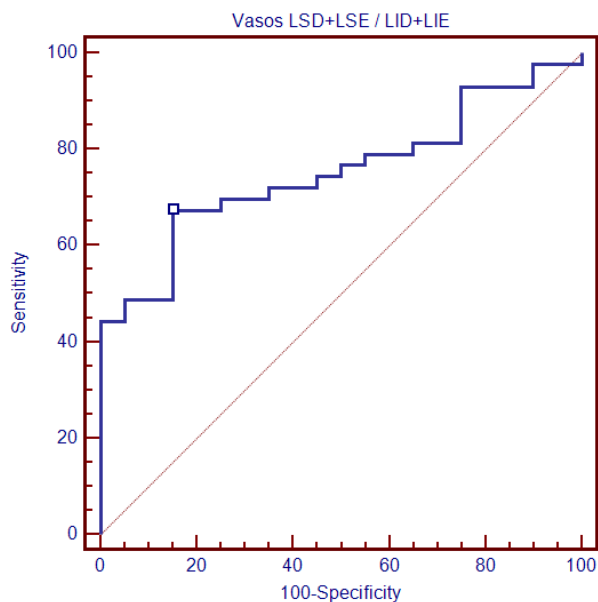
	Vasos LSD (cm <sup>3</sup> )	Vasos LSE (cm <sup>3</sup> )	Vasos LSD/LID	Vasos LSE/LIE	Vasos LSs/LIs
Controle	13,3 ± 5,8	13,5 ± 5,1	0,5471 ± 0,1889	0,5712 ± 0,2412	0,5436 ± 0,1529
HP	18,5 ± 9,3	16,5 ± 8,3	1,0825 ± 1,0992	2,2274 ± 5,1819	1,1731 ± 1,0915

No nosso estudo, não encontramos nenhuma diferença significativa da análise quantitativa por TC quando comparados os dois maiores subgrupos dos pacientes HP divididos pela classificação de Nice (grupo 1 vs. grupo 4).



**Figura 3.** Reconstrução tridimensional da trama vascular pulmonar pelo programa automático YACTA. A imagem à esquerda mostra o aumento relativo da trama vascular pulmonar nos lobos superiores em um paciente com HP (volume LSs/Lis = 1,692), comparativamente ao exame de paciente do grupo controle representado à direita (volume LSs/Lis = 0,6486).

Para a variável com diferença mais significativa entre os pacientes com HP e o grupo controle, o volume vascular relativo LSs/LIs, também realizamos a análise da curva ROC. Esta análise mostrou uma área sob a curva de 0,753, com o limiar de corte de maior acurácia da relação LSs/LIs de 0,64 (64%), com sensibilidade de 67,4% e especificidade de 84,1% (figura 4). Utilizando o índice de correlação de Pearson, não encontramos valores significativos de correlação das variáveis quantitativas por TC com a PMAP ( $r < 0,3$ ), mesmo para as medidas que apresentaram diferença mais significativa com o grupo controle.



**Figura 4.** Curva ROC para a medida quantitativa por TC do volume vascular relativo entre os lobos superiores e inferiores (LSs / LIs).

Os dados obtidos na análise qualitativa do grupo HP foram condizentes com dados encontrados na literatura. A dilatação do TP com dilatação simultânea das artérias segmentares e do VD foi encontrado em 95% dos pacientes, seguida do refluxo de meio de contraste para as veias hepáticas, vista em 70%, pela hipertrofia do VD em 60% e pela atenuação em mosaico do parênquima pulmonar em 45%. Nódulos centrolobulares em vidro fosco foram vistos em 13% dos casos ( $n = 6$ ), um deles em paciente do grupo 4. Isoladamente, encontramos um caso de dilatação do TP em paciente do grupo controle.

## **5 DISCUSSÃO**

---

Neste trabalho estudamos 45 pacientes com diagnóstico de HP que possuíam exames de angioTC e CATE-D realizados durante a investigação clínica da doença. Utilizamos um programa de análise quantitativa totalmente automático para a mensuração dos volumes e densidades pulmonares e volume vascular pulmonar nas imagens de TC. Nos pacientes com HP, a medida de volume dos vasos no LSD e a medida relativa de volume vascular nos lobos superiores em relação aos inferiores foi maior quando comparado ao grupo controle. Inferimos que este achado provavelmente representa a redistribuição da trama vascular pulmonar, que patologicamente indica aumento da resistência vascular pulmonar. Nos pacientes com HP também encontramos valor menor do percentil 10 da densidade média do parênquima pulmonar. Este achado deve representar a presença das áreas hipoatenuantes, indicando a oligoemia relacionada à doença vascular pulmonar. Estas medidas quantitativas, obtidas em exames de angioTC utilizados na rotina clínica de avaliação dos pacientes com HP, tem potencial como ferramenta objetiva e reproduzível de avaliação diagnóstica, prognóstica e no seguimento da doença vascular pulmonar.

Apesar de todo o avanço nas ferramentas de imagem, ainda, no dia a dia, a medida mais utilizada na suspeição do diagnóstico de HP em exames de angioTC é o calibre do TP e a sua relação com a aorta ascendente, conforme validado por trabalhos prévios como o de Kuriyama <sup>(22)</sup> e de Ng <sup>(23)</sup>, respectivamente. No entanto, alguns estudos como os de Mahammedi <sup>(25)</sup> e de Corson <sup>(26)</sup> têm questionado quanto a especificidade do valor limite de calibre mais comumente proposto de 29 mm, sugerindo que valores acima de 31 mm teriam melhor especificidade <sup>(8-14)</sup>. No contexto das DPIs, Ng <sup>(23)</sup> e Zisman <sup>(27)</sup> não encontraram diferenças significativas comparando grupos com e sem HP confirmadas por CATE-D, sugerindo assim que a fibrose exerce uma força de tração sobre as estruturas vasculares do mediastino que leva a uma dilatação da artéria pulmonar independente da PMAP. No entanto, outros estudos como o de Alhamad <sup>(28)</sup> mostraram resultados discordantes, com diferenças

significativas do diâmetro do TP em grupos com e sem DPI. Tais achados mostram que ainda há controvérsia quanto ao assunto e mais estudos são necessários para a consolidação do conhecimento. Há de se ressaltar que valores normais do diâmetro do TP são frequentemente encontrados em casos de HP leve, portanto um valor normal não descarta o diagnóstico. O calibre da artéria pulmonar relativo ao calibre da aorta ascendente no mesmo nível também foi sugerido como uma medida mais específica em casos moderados e graves de HP, conforme descrito por Ng <sup>(23)</sup>. Dilatação e tortuosidade de artérias pulmonares segmentares (>1,25 do calibre do brônquio adjacente) em pelo menos 3 lobos na ausência de doença parenquimatosa pulmonar significativa, associada a dilatação do tronco da artéria pulmonar foi ainda descrito por Tan <sup>(11)</sup> como um achado com especificidade próxima a 100% para a presença de HP. Muitos outros parâmetros da TC tem sido estudados, sendo encontrados variados valores de especificidade e sensibilidade para o diagnóstico da doença, porém com acurácia diagnóstica sempre inferior quando comparado à avaliação pelo cateterismo cardíaco, principalmente nos casos de doença leve, conforme citado numa revisão realizada por Lewis <sup>(31)</sup>.

A evolução tecnológica dos aparelhos de TC, com o desenvolvimento da técnica de multidetectores, tornou possível a aquisição volumétrica e de alta resolução de imagens de todo o tórax em uma única apnéia. A qualidade da imagem atualmente obtida permite uma avaliação detalhada da morfologia do parênquima pulmonar, das vias aéreas, dos vasos pulmonares e do coração. Na avaliação de diferentes doenças broncopulmonares, muitos estudos têm demonstrado que a análise quantitativa por TC dos volumes e densidades pulmonares, das alterações dos brônquios e dos padrões de opacidades intersticiais, apresenta boa correlação com os achados patológicos, com a avaliação clínica, com as provas funcionais, e é ainda capaz fornecer informações de gradação das doenças e de implicação prognóstica. Entretanto, a análise quantitativa da vasculatura pulmonar por TC é um tema

menos estudado. Algumas publicações como a de Ando <sup>(18)</sup> já demonstraram seu potencial para avaliar efeitos de tratamentos como vasodilatadores em casos de HP em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

Neste estudo, o parâmetro quantitativo obtido nas imagens de angioTC com maior significado estatístico foi o volume vascular relativo dos lobos superiores em relação aos inferiores, com valores aumentados nos pacientes com HP. Inferimos que este achado pode representar a redistribuição da trama vascular pulmonar nos pacientes com HP, achado tradicionalmente descrito como sinal radiográfico da doença. Conforme citado em publicação de Ravin <sup>(19)</sup>, o leito vascular pulmonar é um sistema de baixa resistência e baixa pressão que recebe todo o débito cardíaco (cerca de 5 litros por minuto no repouso, podendo chegar a valores de até 40 litros em casos de exercício físico extremo). Quando na posição ereta, há um gradiente marcado na perfusão pulmonar aumentando progressivamente do ápice à base. Vasos suprindo os lobos superiores são menores e em menor quantidade, comparativamente à base. Na posição supina essa diferença tende a desaparecer. Dessa forma, observamos que na posição ereta, há uma reserva vascular pulmonar nas regiões pulmonares superiores que pode ser recrutada para lidar com aumentos de volume no leito vascular pulmonar e, portanto, o reconhecimento de alterações na distribuição da vasculatura pulmonar, particularmente nos campos pulmonares superiores, pode dar pistas fisiopatológicas em casos de anormalidades do sistema cardiopulmonar.

Outro achado interessante deste estudo foi a diferença no valor do p10 de densidade média pulmonar entre os pacientes com HP e o grupo controle. O p10 é uma medida relativa que está relacionada a heterogeneidade do parênquima pulmonar e a presença de áreas de baixa atenuação. Uma medida semelhante é a do p15 das densidades pulmonares, sugerida, por exemplo, para caracterização do enfisema pulmonar, como alternativa ao limiar mais utilizado de - 950 UH <sup>(21)</sup> conforme estudos como o de Heussel <sup>(20)</sup> e o de Wielpütz <sup>(24)</sup>. Na



avaliação de exames do dia a dia, muitas vezes nos deparamos com alterações da atenuação do parênquima pulmonar com o padrão de atenuação em mosaico. Apesar de ser achado isoladamente inespecífico, no contexto de doenças vasculares pulmonares, sabe-se que as áreas patológicas são as hipoatenuantes, que representam hipoperfusão focal do parênquima, relacionado a oligoemia vascular, conforme demonstrado em estudo de pacientes com HP de causas diversas de Sherrick <sup>(21)</sup> e em subgrupo de tromboembolismo pulmonar crônico de King <sup>(29)</sup>. Inferimos que a diferença do valor de p10 encontrada neste estudo represente a presença destas áreas hipoatenuantes do parênquima pulmonar relacionadas à hipoperfusão / oligoemia. Desta maneira, a quantificação destas áreas tem potencial para auxiliar não somente no diagnóstico da HP, mas também na avaliação objetiva da resposta a tratamentos e na caracterização da progressão da doença subjacente.

Este estudo tem limitações. Apesar do valor de volume relativo vascular LSs / LIs ter diferenciado os pacientes com HP do grupo controle, não encontramos boa correlação desta medida com as medidas de PMAP. Uma possível explicação para isto é que, nosso grupo de pacientes com HP é heterogêneo, com predomínio de indivíduos dos grupos 1 e 4. Talvez estudos individualizados para cada um dos diferentes grupos tragam resultados diferentes, visto que o mecanismo fisiopatológico subjacente ao desenvolvimento de HP e o curso clínico em cada um deles é diferente. O fato dos exames de angioTC e de CATE-D terem sido realizados em datas diferentes também pode ter contribuído para essa limitação. Ainda, nem todos os exames de CATE-D foram realizados no mesmo serviço de hemodinâmica com os mesmos equipamentos. Apesar do avançado algoritmo aplicado pelo programa automático, em aproximadamente um terço dos casos houveram problemas relacionados à segmentação automatizada lobar, principalmente relacionados a identificação do lobo médio e língula. Nestes casos, por exemplo, estes segmentos foram incorporados aos lobos superiores ou a avaliação lobar não foi incluída na análise estatística, mantendo-se apenas a análise pulmonar

direita e esquerda. Não é possível descartar de maneira inequívoca que os indivíduos do grupo controle possuíam doença cardíaca ou pulmonar subjacente não diagnosticada à época da avaliação, e estes também não foram submetidos a CATE-D. Por último, em nosso estudo não foi possível realizar a indexação dos valores quantitativos obtidos para peso e altura, por falta de informações em alguns prontuários, principalmente do grupo controle. A indexação dos valores poderia ter aumentado a acurácia da análise comparativa entre os grupos<sup>(30)</sup>.

## **6 CONCLUSÃO**

---

A análise quantitativa totalmente automática das imagens de angioTC foi capaz de identificar diferenças entre os pacientes com HP e o grupo controle. Nos pacientes com HP, a medida absoluta de volume vascular no LSD e a medida relativa de volume dos vasos pulmonares nos lobos superiores em relação aos lobos inferiores foi maior, achado que provavelmente representa a redistribuição da trama vascular pulmonar, relacionada ao aumento da resistência vascular pulmonar. Os pacientes com HP também apresentaram valor menor do percentil 10 da densidade média do parênquima pulmonar, achado que pode representar a presença das áreas hipoatenuantes no parênquima pulmonar (atenuação em mosaico), indicando a oligoemia relacionada à doença vascular pulmonar. Estas medidas quantitativas, obtidas de maneira automática em exames já utilizados na rotina clínica de avaliação dos pacientes, tem potencial como ferramenta objetiva e reproduzível de avaliação diagnóstica, gradação e no seguimento da hipertensão pulmonar.

## **REFERÊNCIAS\***

---

---

\*\*De acordo com o estilo Vancouver

1. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachery JL, Barbera JA et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009 Oct; 30(20):2493-537.
2. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Resp J*. 2009 Dec;34(6):1219–63.
3. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun;54(1 Suppl):S43–S54.
4. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jais X, Marinelli A, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Dec;48(12):2546–52.
5. Okajima Y, Ohno Y, Washko GR, Hatabu H. Assessment of pulmonary hypertension: What CT and MRI can provide. *Acad Radiol*. 2011 Apr;18(4):437–53.
6. Stevens GR, Fida N, Sanz J. Computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012 Sep-Oct;55(2):161–71.
7. Barfett JJ, Fierstra J, Mikulis DJ, Krings T. Blood velocity calculated from volumetric dynamic computed tomography angiography. *Invest Radiol*. 2010 Dec;45(12):778–81.
8. Pienn M, Kovacs G, Tscherner M, Avian, A, Johnson TR, Kullnig P, et al. Non-invasive determination of pulmonary hypertension with dynamic contrast-enhanced computed tomography: a pilot study. *Eur Radiol*. 2014 Mar;24(3):668–76.
9. Frazier AA, Galvin JR, Franks TJ, Rosado-De-Christenson ML. From the archives of the AFIP: pulmonary vasculature: hypertension and infarction. *Radiographics*. 2000 Mar-Apr;20(2):491-524; quiz 530-1, 532.

10. Peña E, Dennie C, Veinot J, Muñiz SH. Pulmonary hypertension: how the radiologist can help. *Radiographics*. 2012 Jan-Feb;32(1):9-32.
11. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. *Chest*. 1998 May;113(5):1250-6.
12. Goldin JG. Computed tomography as a biomarker in clinical trials imaging. *J Thorac Imaging*. 2013 Sep;28(5):291-7.
13. Heussel CP, Herth F, 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. *European Radiology*. 2009 Oct;19(10):2391–402.
14. Wielpuetz MO, Eichinger M, Weinheimer O, Ley S, Mall MA, Wiebel M, et al. Automatic airway analysis on multidetector computed tomography in cystic fibrosis. *J Thorac Imaging*. 2013 Mar;38(2):104-13.
15. Iwasawa T, Kato S, Ogura T, Kusakawa Y, Iso S, Baba T, et al. Low-normal lung volume correlates with pulmonary hypertension in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: computer-aided 3D quantitative analysis of chest CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Aug;203(2):W166-73.
16. Dewailly M, Rémy-Jardin M, Duhamel A, Faivre JB, Pontana F, Deken V, et al. Computer-aided detection of acute pulmonary embolism with 64-slice multi-detector row computed tomography: impact of the scanning conditions and overall image quality in the detection of peripheral clots. *Comput Assist Tomogr*. 2010 Jan;34(1):23-30.
17. Achenbach T, Weinheimer O, Buschsieweke C, Heussel CP, Thelen M, Kauczor HU. Fully automatic detection and quantification of emphysema on thin section MD-CT of the chest by a new and dedicated software. *RoFo*. 2004 Oct;176(10):1409–15.
18. Ando, K, Kuraishi H, Nagaoka T, Tsutsumi T, Hoshika Y, Kimura T, et al. Potential Role of CT Metrics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Pulmonary Hypertension. *Lung*. 2015 Dec;193(6):911-8.

19. Ravin CE. Radiographic analysis of pulmonary vascular distribution: a review. *Bull N Y Acad Med.* 1983 Oct;59(8):728-43.
20. Heussel CP, Herth F, 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.
21. Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic Pattern of lung Attenuation on CT Scans: Frequency Among Patients with Pulmonary Artery Hypertension of Different Causes. *AJR Am J Roentgenol.* 1997 Jul;169(1):79-82.
22. Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, Cann CE, Herfkens RJ, Brundage BH. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol.* 1984 Jan-Feb;19(1):16-22.
23. Ng CS, Wells AU, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging.* 1999 Oct;14(4):270-8.
24. Wielpütz MO, Weinheimer O, Eichinger M, Wiebel M, Biederer J, Kauczor Hu, et al. Pulmonary Emphysema in Cystic Fibrosis Detected by Densitometry on Chest Multidetector Computed Tomography. *PLoS One.* 2013 Aug 21;8(8):[aproximadamente 10 pág.] Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0073142>
25. Mahammedi A, Oshmyansky A, Hassoun PM, Thiemann DR, Siegelman SS. Pulmonary artery measurement in pulmonary hypertension: the role of computed tomography. *J Thorac Imaging.* 2013 Mar;28(2):96-103.
26. Corson N, Armato SG 3<sup>rd</sup>, Labby ZE, Straus C, Starkey A, Gomberg-Maitland M. CT-based pulmonary artery measurements for the assessment of pulmonary hypertension. *Acad. Radiol.* 2014 Apr;21(4):523-30.
27. Zisman DA, Karlamangla AS, Ross DJ, Keane MP, Belperio JA, Saggar R, et al. High-resolution chest CT findings do not predict the presence of pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007 Sep;132(3):773-9.



28. Alhamad EH, Al-Boukai AA, Al-Kassimi FA, Alfaleh HF, Alshamiri MQ, Alzeer AH, et al. Prediction of pulmonary hypertension in patients with or without interstitial lung disease: reliability of CT findings. *Radiology*. 2011 Sep;260(3):875-83.
29. King MA, Bergin CJ, Yeung DW, Belezouli EE, Olson LK, Ashburn WL, et al. Chronic pulmonary thromboembolism: detection of regional hypoperfusion with CT. *Radiology*. 1994 May;191(2):359-63.
30. Schölzel BE, Post MC, Dymarkowski S, Wuyts W, Meyns B, Budts W, et al. Prediction of outcome after PEA in chronic thromboembolic pulmonary hypertension using indexed pulmonary artery diameter. *Eur Resp J* 2014;43(3):909-12.
31. Lewis G, Howey ETD, Reynolds JH, Ganeshan A, Ment J. Multi-detector CT assessment in pulmonary hypertension: techniques, systematic approach to interpretation and key findings. *Quant Imaging Med Surg*. 2015 Jun;5(3):423-32.



## **Termo de dispensa de obtenção do “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)”**

Ribeirão Preto, 24 de fevereiro de 2015.

Ilma. Sra.  
Profa. Dra. Marcia Guimarães Villanova.  
MD Presidente da Comissão de Ética em Pesquisa  
do HC-FMRP-USP

**Ref.: Projeto – “Alterações Radiológicas nas Doenças da Vasculatura Pulmonar: Avaliação quantitativa por Tomografia Computadorizada”.**

Prezada professora,

Venho através desta solicitar a dispensa de obtenção do “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)” para este projeto, por se tratar de processamento de dados de exames de imagem que incluem apenas pacientes atendidos em anos anteriores com exames já realizados à época da investigação diagnóstica e da tomada da decisão terapêutica. Esperamos levantar dados de pacientes, cujas imagens estão arquivadas nos servidores do Centro Ciências das Imagens e Física Médica (CCIFM), com diagnóstico confirmado de Hipertensão Pulmonar e Tromboembolismo Pulmonar.

Em nenhum momento será divulgada a identidade de qualquer paciente, sendo assim, preservado o sigilo pessoal destes. Desta forma, pelo fato deste projeto não implicar em nenhuma nova intervenção com o paciente e pela impossibilidade de contarmos todos os envolvidos na amostra, solicitamos a dispensa do TCLE.

No aguardo das vossas considerações, agradecemos.

Atenciosamente,

**Marcel Koenigkam Santos**  
Médico assistente da divisão de Radiologia e Diagnóstico por Imagem  
Departamento de Clínica Médica  
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto  
Universidade de São Paulo