

Universidade de Brasília – UnB
Campus Gama – FGA
Engenharia de Software

**UTILIZAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO
ESTUDO DE FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA**

STEFÂNIA BEZERRA DA SILVA

Orientador: Dr. JOSÉ FELÍCIO DA SILVA
Co-orientador: Dr. SÉRGIO RICARDO MENEZES MATEUS



UNB – UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FGA – FACULDADE GAMA

ENGENHARIA DE SOFTWARE

UTILIZAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO ESTUDO DE FIBROSE
PULMONAR IDIOPÁTICA

STEFÂNIA BEZERRA DA SILVA

ORIENTADOR: JOSÉ FELÍCIO DA SILVA

CO-ORIENTADOR: SÉRGIO RICARDO MENEZES MATEUS

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
ENGENHARIA DE SOFTWARE

BRASÍLIA/DF, 06 JUNHO DE 2023

UNB – UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FGA – FACULDADE GAMA
ENGENHARIA DE SOFTWARE

UTILIZAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO ESTUDO DE FIBROSE
PULMONAR IDIOPÁTICA

STEFÂNIA BEZERRA DA SILVA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO SUBMETIDO À FACULDADE UNB GAMA
DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA, COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS
PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE BACHAREL EM ENGENHARIA DE SOFTWARE

APROVADA POR:

José Felício da Silva

(Orientador)

Sérgio Ricardo Menezes Mateus

(Co-orientador)

Dr. Tiago Alves da Fonseca

Dr. Leandro Xavier Cardoso

FICHA CATALOGRÁFICA

BEZERRA DA SILVA, STEFÂNIA

Utilização de tecnologias no estudo de Fibrose Pulmonar Idiopática, [Distrito Federal], 2023. 49p., 210 × 297 mm (FGA/UnB Gama, Bacharelado em Engenharia de Software, 2023).

Trabalho de Conclusão de Curso, Faculdade UnB Gama, Engenharia de Software

- | | |
|--------------------------------|------------------------|
| 1. Fibrose Pulmonar Idiopática | 2. Tecnologia |
| 3. Aprendizado de máquina | 4. Revisão sistemática |
| I. FGA UnB/UnB. | |

REFERÊNCIA

BEZERRA DA SILVA, STEFÂNIA (2023). Utilização de tecnologias no estudo de Fibrose Pulmonar Idiopática. Trabalho de Conclusão de Curso, Engenharia de Software, Faculdade UnB Gama, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 49p.

SESSÃO DE DIREITOS

AUTOR: Stefânia Bezerra da Silva

TÍTULO: Utilização de tecnologias no estudo de Fibrose Pulmonar Idiopática

GRAU: Bacharel em Engenharia de Software

ANO: 2023

É concedida à Universidade de Brasília permissão para reproduzir cópias desta monografia de conclusão de curso e para emprestar ou vender tais cópias somente para propósitos acadêmicos e científicos. O autor reserva outros direitos de publicação e nenhuma parte desta monografia pode ser reproduzida sem a autorização por escrito do autor.

"Grandes coisas são feitas por uma série de pequenas coisas reunidas"
Vicent Van Gogh

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família pelo apoio. Principalmente a minha mãe e minha irmã por sempre me ajudarem e estar ao meu lado durante todos os momentos.

Agradeço aos meus amigos Thiago Rafael Félix, Matheus Oliveira, João Henrique Pereira, Natany Rodrigues, Elpídio Cândido, Alice Yasmin Ataíde Oliveira entre outras amizades que me ajudaram a chegar até aqui e por todos os momentos que passamos durante esses anos.

Agradeço aos professores José Felício e Sérgio pelas valiosas e incontáveis horas dedicadas, sempre com uma presença cheia de otimismo e que me manteve focada e na trilha certa para a conclusão satisfatória deste projeto. Grata pela preciosa orientação.

Agradeço também ao Sir Lewis Carl Davidson Hamilton que sempre empodera aqueles que não são capazes de enxergar sua própria grandeza. Sempre me inspirou e sempre irá me inspirar.

Agradeço a todos que de alguma maneira me ajudaram a chegar onde eu estou e fizeram parte desse momento.

Obrigada.

RESUMO

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) definida por não ter uma causa conhecida, é também uma das mais comuns entre as fibroses pulmonares e tem como característica a destruição do parênquima pulmonar, sendo no interstício a formação da pneumopatia intersticial crônica fibrosante e tem o declínio da função pulmonar irreversível, com uma expectativa de vida média de 2 a 5 anos. A maioria dos pacientes com FPI começam a apresentar os sintomas entre as idades de 50 e 70 anos e é prevalente em homens. A tecnologia surge como um aliado no auxílio de diagnóstico de diversas doenças, desde algoritmos que detectam padrões em imagem a processamento de quantidade massiva de dados. Neste trabalho foi desenvolvido uma revisão sistemática de literatura no qual foi identificado alguns algoritmos que apresentam a progressão da doença nos pulmões e até o grau de comprometimento dos pulmões.

ABSTRACT

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), defined as not having a known cause, is also one of the most common pulmonary fibroses and is characterized by the destruction of the lung parenchyma, with the formation of chronic fibrosing interstitial pneumopathy in the interstitium and have a irreversible decline in lung function, with an average life expectancy of 2 to 5 years. Most patients with IPF begin to experience symptoms between the ages of 50 and 70 and it is prevalent in men. Technology emerges as an ally in aiding the diagnosis of various diseases, from algorithms that detect patterns in images to processing massive amounts of data. In this work, a systematic review of the literature was developed in which some algorithms were identified that show the progression of the disease in the lungs and even the degree of impairment of the lungs.

SUMÁRIO

1	Introdução	1
1.1	Contextualização	1
1.2	Definição do Problema Científico e Proposta de Pesquisa	2
1.3	Objetivos	3
1.3.1	Objetivo Geral	3
1.3.2	Objetivos Específicos	3
2	Fundamentação teórica e Estado da Arte	4
2.1	Sistema Respiratório Humano	4
2.1.1	Volumes e capacidades pulmonares	8
2.2	Fibrose pulmonar	9
2.2.1	Tipos de Fibrose Pulmonar	11
2.2.1.1	Fibrose Pulmonar Idiopática	11
2.2.1.2	Fibrose Pulmonar Causada por Doença	13
2.2.1.3	Fibrose Pulmonar Familiar	13
2.2.1.4	Fibrose Pulmonar de Exposição	14
2.3	Fibrose Pulmonar Idiopática	14
2.3.1	Causas	16
2.3.2	Sintomas	16

2.3.3	Exames	17
2.3.4	Fisiopatologia da Fibrose Pulmonar Idiopática	19
2.3.5	Fatores de Risco	24
2.3.6	Tratamento	24
3	Materiais e Métodos	25
3.0.1	Classificação da Pesquisa	25
4	Resultados e Discussões	28
4.1	Estudos sobre Sobrevida e Mortalidade em Fibrose Pulmonar Idiopática .	28
4.2	Tecnologia Relacionada a FPI	31
5	Conclusão	41
6	Trabalhos futuros	43

LISTA DE TABELAS

- 3.1 Resultado da *string* de busca nas bases de dados de trabalhos científicos . 27

LISTA DE FIGURAS

2.1	Estrutura do Sistema respiratório. Fonte: Enfermagem Florence, 2019.	4
2.2	Formação das cicatrizes da fibrose. Fonte: Adaptação de Asthma + Lung UK, 2022.	10
2.3	Progressão da FPI - (A) Taxa de declínio e progressão para óbito rápida (A), (C e D) progressão lenta ou mista (B), períodos de estabilidade intercalados com períodos de declínio (estrela). Fonte: Adaptação de M.I. Schwarz e T.E. King <i>et al</i> 2010.	13
2.4	Estrutura de um alvéolo pulmonar de uma pessoa saudável e um com fibrose pulmonar. Fonte: Mayo Foundation for Medical Education and Research <i>et al</i> 2016.	15
2.5	Tomografia de uma pessoa saudável. Fonte: <i>Kaggle</i> de Anas Elmasry <i>et al</i> 2020.	20
2.6	Tomografia que apresenta as características de favo de mel, que indica múltiplos pequenos espaços císticos com fibrose e se correlaciona com doença avançada. Fonte: Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) <i>et al</i> 2015.	20
2.7	Radiografia de uma pessoa saudável. Fonte: Morrison <i>et al</i> 2008.	21
2.8	Distribuição periférica observada em uma radiografia de um paciente com fibrose pulmonar idiopática. Fonte: Morrison <i>et al</i> 2008.	21
2.9	Mãos e unhas de uma pessoa saudável e outra com hipocratismo digital. Fonte: ADAM (<i>Animated Dissection of Anatomy for Medicine</i>) <i>et al</i> 2023.	22
2.10	Alterações no coração de um paciente que tenha cor pulmonale. Fonte: Ebix - ADAM (<i>Animated Dissection of Anatomy for Medicine</i>) <i>et al</i> 2023.	23
4.1	Modelo proposto de arquitetura para a FVC-Net. Fonte: Yadav <i>et al</i> 2022.	32

4.2	Detecção de borda de um paciente e o grau de faveolamento. Fonte: Yadav <i>et al</i> 2022.	33
4.3	Metodologia proposta do modelo da FVC-Net para predição de FVC de fibrose pulmonar. Fonte: Yadav <i>et al</i> 2022.	34
4.4	Estrutura do codificador DenseNet. Fonte: Wang <i>et al</i> 2021.	37
4.5	Projeto de Estudo de Fluxograma e Ilustração Gráfica de ROI e Nível do Pulmão Total. TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução, ROI: região de interesse, QPSO: otimização de enxame de partículas quânticas, RF: floresta aleatória, CV: validação cruzada, STP: probabilidade total de varredura única, QLF: fibrose pulmonar quantitativa. Fonte: Kim <i>et al</i> 2021.	39
4.6	Arquitetura do SVE. Fonte: Ali <i>et al</i> 2021	39

LISTA DE SÍMBOLOS, NOMENCLATURAS E ABREVIACÕES

<i>CI</i>	–	Capacidade inspiratória
<i>CPT</i>	–	Capacidade pulmonar total
<i>CTP</i>	–	Capacidade total pulmonar
<i>CVC</i>	–	Capacidade vital combinada
<i>CVF</i>	–	Capacidade vital forçada
<i>CVF</i>	–	Capacidade vital forçada
<i>CVIF</i>	–	Capacidade vital inspirada forçada
<i>CVI</i>	–	Capacidade vital inspirada
<i>CVL</i>	–	Capacidade vital lenta
<i>CV</i>	–	Capacidade vital
<i>DPI</i>	–	Doenças pulmonares intersticiais
<i>DRGE</i>	–	Doença do refluxo gastroesofágico
<i>FEF</i>	–	Fluxo expiatório forçado
<i>FPI</i>	–	Fibrose pulmonar idiopática
<i>FP</i>	–	Fibrose pulmonar
<i>PaO₂</i>	–	Pressão parcial de O ₂
<i>PIU</i>	–	Pneumonia intersticial usual
<i>TC</i>	–	Tomografia computadorizada
<i>VC</i>	–	Volume corrente
<i>VEF₁</i>	–	Volume expiatório forçado em 1 segundo
<i>VRE</i>	–	Volume de reserva expiratório
<i>VRI</i>	–	Volume de reserva inspiratório
<i>VR</i>	–	Volume residual

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contextualização

Doença pulmonar intersticial (DPI) é uma expressão usada em um conjunto de doenças que afetam o interstício, com acometimento difuso dos pulmões, arquitetura alveolar, com cicatrização e inflamação progressiva. Uma dessas DPI's é a fibrose pulmonar idiopática (FPI) que é caracterizada pela destruição do parênquima pulmonar, sendo no interstício a formação da pneumopatia intersticial crônica fibrosante. A FPI é uma doença pulmonar fibrótica, e que possui uma taxa de sobrevida de 3 a 5 anos; sendo a população idosa majoritariamente atingida e com uma predominância do sexo masculino[1].

A fibrose pulmonar é uma doença que vai progredindo e degradando o pulmão com o tempo. Essa degradação pode ser conhecida como a extensão da fibrose, que se caracteriza pela cicatrização dos pulmões, e com a evolução da doença, haverá formação de tecido fibrosante, redução da complacência pulmonar, alteração da difusão e, como consequência, hipoxemia e limitação na capacidade de realizar exercícios físicos, apresentando sintoma de dispneia aos pequenos e médios esforços de acordo com a gravidade da doença[2]. Vale ressaltar que os pacientes apresentam níveis diferentes de evolução da fibrose, e não se sabe o motivo de certas pessoas terem uma evolução maior da doença que outras, a FPI é uma doença sem cura, porém dependendo da gravidade e condição clínica, o transplante pulmonar é indicado. No entanto, todos, frequentemente são tratados com fármacos e reabilitação pulmonar, mas evoluem para o óbito conforme a progressão da doença[2].

A evolução da FPI pode ser avaliada pela redução da capacidade vital forçada (CVF), que representa o volume máximo de ar que será exalado com um esforço máximo, e que com o tempo mostrou possuir a maior eficiência para avaliar o estado funcional de pacientes com doenças pulmonares. Na tomografia computadorizada (TC), apresenta seções fibróticas, faveolamento - também conhecido apenas por favo de mel, e áreas irregulares em vidro fosco - uma lesão que compromete os alvéolos e por consequência as trocas gasosas e o transporte de oxigênio, retratando a presença de líquidos pleurais, que são achados característicos da FPI.

Como é uma doença com extrema imprevisibilidade, é uma tarefa desafiadora no que diz respeito para determinar o prognóstico em pacientes com FPI, levando um tempo médio de 1 a 2 anos para se ter um diagnóstico após o início dos sintomas característicos da doença, que são: falta de ar, tosse seca e crônica, e hipocratismo digital (ou dedo em baqueta, baqueteamento digital).

A tecnologia pode contribuir na detecção da fibrose pulmonar idiopática de várias maneiras, incluindo o uso de ferramentas que utilizam processamento de imagem, utilização de *machine learning* e *deep learning* para automatizar a análise de raioX ou de tomografias computadorizadas, criação de ferramentas de quantificação da fibrose para avaliar a extensão da doença, análise de imagens em tempo real durante procedimentos, e o armazenamento e compartilhamento de imagens para permitir a colaboração entre médicos e aprimorar o diagnóstico e tratamento da FPI. Estas contribuições podem auxiliar profissionais que não são familiarizados com os padrões de imagem da FPI na identificação da doença, aumentar a precisão do diagnóstico e permitir uma avaliação mais rápida durante procedimentos[3].

1.2 Definição do Problema Científico e Proposta de Pesquisa

Investigar os fatores de risco que podem contribuir para a evolução da disfunção pulmonar é de extrema importância para compreender como a fibrose pulmonar idiopática impacta a vida dos afetados pela doença, referindo-se na melhora do manejo da doença, oferecer suporte adequado e desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes. Isso também ajuda a promover uma melhor qualidade de vida e bem-estar para aqueles afetados pela condição.

Desta maneira, esta pesquisa se propõe realizar uma revisão sistemática de literatura para entender quais as variáveis independentes relacionadas a sobrevida e/ou mortalidade, identificar e discorrer se existem tecnologias que são capazes de auxiliar os profissionais de saúde e pesquisadores a obterem um diagnóstico da doença ou até mesmo prever a evolução da disfunção pulmonar.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo Geral

O objetivo geral é identificar e discorrer sobre tecnologias para o diagnóstico e prognóstico da fibrose pulmonar idiopática.

1.3.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- Identificar as variáveis independentes que impactam a sobrevida e mortalidade dos paciente com fibrose pulmonar idiopática;
- Identificar como se analisa a sobrevida e mortalidade do indivíduo acometido pela fibrose pulmonar idiopática;
- Identificar modelos tecnológicos que representam a fibrose pulmonar.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E ESTADO DA ARTE

2.1 Sistema Respiratório Humano

O sistema respiratório pode ser dividido em duas partes: a condutora e a respiratória. A primeira são as vias aéreas que conduzem o ar para onde as trocas gasosas acontecem e a segunda é onde de fato ocorrem as trocas de gases entre o ar e o sangue[4], ou seja, a difusão.

O sistema respiratório humano[4] é estruturado na Figura 2.1:

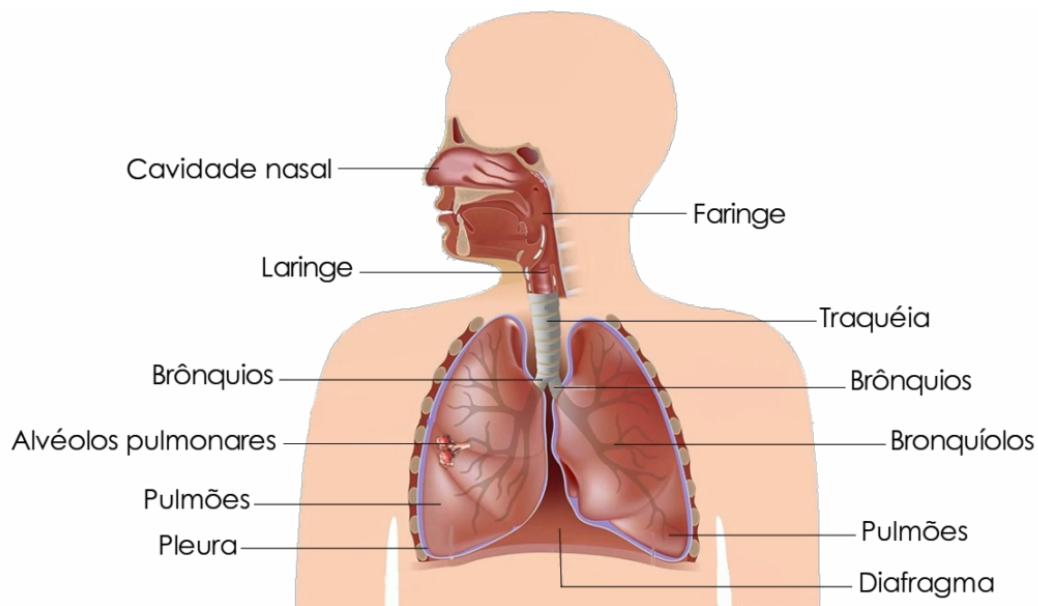


Figura 2.1. Estrutura do Sistema respiratório. Fonte: Enfermagem Florence, 2019.

1. Narinas e fossas nasais: locais de entrada e saída de ar, realiza o aquecimento, umidificação e a filtragem do ar, também são forradas por um tecido compostos por cílios e cobertos por muco;
2. Faringe: exerce a função de passagem de ar e de alimentos, e termina em um tubo curto conhecido como laringe;

3. Laringe: faz o bloqueio entre a entrada dos alimentos no sistema respiratório;
4. Traqueia: recebe o ar que passa pela laringe e que será bifurcada nos brônquios;
5. Brônquios e bronquíolos: o primeiro são ramificações da traqueia que penetram nos pulmões, o segundo são as ramificações dos brônquios que levam aos alvéolos;
6. Alvéolos: são as bolsas de ar muito vascularizadas, é onde ocorre a troca do gás carbônico do sangue pelo oxigênio do ambiente;
7. Diafragma e músculos intercostais: os músculos respiratórios são responsáveis por criar a ação que controla a entrada e saída do ar que dependem da pressão atmosférica e a pressão intrapulmonar, o diafragma é responsável pela razão entre a concentração e relaxamento do ar que entram e saem dos pulmões;
8. Pulmões: dois órgãos que se encontram dentro da caixa torácica e revestidos de uma membrana transparente e fina chamada pleura; o pulmão direito é mais espesso e mais largo que o esquerdo e é também um pouco mais curto pois o diafragma é mais alto para poder acomodar o fígado; a pleura interna (visceral) está ligada a superfície pulmonar e a pleura externa (parietal) está relacionada a parede da caixa torácica.

Lei de Hooke e a Respiração Humana

A Lei de Hooke, formulada pelo físico Robert Hooke, descreve uma relação fundamental entre a deformação de um corpo elástico e a magnitude da força aplicada. Segundo a lei, a deformação é diretamente proporcional à força, desde que o limite elástico do material não seja ultrapassado.

Durante a inspiração, os músculos respiratórios contraem-se, gerando uma força que expande os pulmões. Essa expansão é possível graças à elasticidade dos tecidos pulmonares, que seguem a Lei de Hooke. Quando a força aplicada está dentro do limite elástico dos pulmões, a recuperação à forma original é praticamente perfeita, caracterizando uma deformação temporária[5]. No entanto, se a força deformante for excessivamente intensa e ultrapassar o limite elástico dos pulmões, a recuperação da elasticidade será incompleta, resultando em uma deformação permanente[6]. Caso essa força deformante seja suficientemente grande, pode ocorrer a ruptura dos tecidos pulmonares elásticos.

É importante ressaltar que o pulmão é composto por tecidos elásticos, como o colágeno e a elastina, que conferem a capacidade de se expandir e contrair durante a respiração[6]. Esses tecidos possuem um limite elástico, além do qual podem sofrer danos estruturais.

Portanto, é necessário que a magnitude das forças aplicadas durante a respiração esteja dentro da capacidade elástica dos pulmões para evitar deformações permanentes ou rupturas.

Mecânica Respiratória e Fisiologia Respiratória

A mecânica respiratória acontece pela expansão do tórax, que se deve a retração elástica da caixa torácica; e o colapso pulmonar é um efeito da força da retração elástica pulmonar, na qual se deve a dois fatores fundamentalmente:

- Elasticidade do tecido pulmonar;
- Tensão superficial dos alvéolos e pequenas vias aéreas.

Na fisiologia respiratória, existem duas principais categorias de forças que desempenham um papel importante: as forças elásticas e as forças resistivas.

1. Forças Elásticas: estão relacionadas à capacidade dos pulmões e dos tecidos pulmonares de se expandir e se retrair durante a respiração. Existem duas principais forças elásticas envolvidas:
 - Elastância pulmonar: A elastância pulmonar é uma variável que refere-se à capacidade dos pulmões de se expandir durante a inspiração e retornar ao seu tamanho original durante a expiração. Também é o parâmetro ou variável que representa ou caracteriza o fenômeno elástico do tecido pulmonar e da parede torácica. É determinada pelo tecido elástico presente nos pulmões, especialmente a elastina. A elastância pulmonar é responsável por permitir uma expansão fácil dos pulmões durante a inspiração e uma retração passiva durante a expiração[7];
 - Elastância da parede torácica: A parede torácica, incluindo os músculos intercostais e o diafragma, também possui elasticidade. Durante a inspiração, a contração dos músculos respiratórios expande a parede torácica, auxiliando a expansão pulmonar[7]. Durante a expiração, a parede torácica retorna à sua posição original devido à sua elasticidade, o que também contribui para a redução do volume pulmonar.

Essas forças elásticas são importantes para manter a integridade e a função adequada dos pulmões.

2. Forças Resistivas: estão relacionadas a condições que restringem a expansão adequada dos pulmões durante a respiração. Essas forças podem ser causadas por diversas condições, como doenças pulmonares restritivas, deformidades torácicas entre outros. As forças restritivas dificultam a expansão pulmonar e a entrada de ar.

A complacência é o inverso da elastância pulmonar e representa a capacidade dos pulmões de se expandir em resposta a uma variação de pressão[8]. Em outras palavras, a complacência é uma medida da distensibilidade dos pulmões. Na FPI, devido à fibrose progressiva, a complacência pulmonar é reduzida, indicando que os pulmões têm uma capacidade limitada de se expandir adequadamente[8]. A relação entre elastância e complacência na FPI é inversamente proporcional. À medida que a elastância pulmonar aumenta devido à fibrose, a complacência pulmonar diminui.

Essas alterações na elastância e complacência pulmonar na FPI têm implicações significativas na função respiratória dos indivíduos afetados. A rigidez aumentada dos pulmões dificulta a expansão pulmonar durante a inspiração, exigindo um esforço maior para respirar[7]. Além disso, a redução da complacência pulmonar limita a capacidade dos pulmões de receber e reter uma quantidade adequada de ar, resultando em uma capacidade pulmonar reduzida.

A complacência de um sistema respiratório pode ser medido através da variação do volume que acontece quando a variação da pressão é aplicada ao sistema, e pode ser representada pela Equação 2.1:

$$C = \frac{\Delta V(mL)}{\Delta P(cmH_2O)} \quad (2.1)$$

onde: ΔV é a variação do volume, ΔP a variação da pressão pulmonar, mL é mililitro (unidade de volume) e cmH₂O é a unidade de pressão em coluna d'água (unidade da pressão).

A variação de volume representa a mudança no volume dos pulmões durante uma inspiração ou expiração, e pode ser obtida por meio de técnicas como a espirometria, que registra o fluxo de ar e o volume pulmonar durante a respiração. A variação de pressão refere-se à alteração da pressão nos pulmões durante a respiração, e pode ser medida usando um manômetro conectado ao sistema respiratório ou através de um cateter inserido no esôfago, que registra a pressão transpulmonar.

É importante ressaltar que a complacência pulmonar pode variar em diferentes partes

dos pulmões e em diferentes condições clínicas. Portanto, a medição desta complacência pode fornecer informações sobre a saúde e a elasticidade dos pulmões.

A relação entre elastância pulmonar, complacência pulmonar e a Lei de Hooke é estabelecida pelo fato de que a elastância e a complacência são propriedades elásticas dos pulmões. A Lei de Hooke descreve a relação linear entre a força aplicada aos pulmões e a deformação resultante, desde que a força aplicada esteja dentro do limite elástico do tecido pulmonar. Portanto, a elastância e a complacência são medidas que refletem a resposta elástica dos pulmões à aplicação de forças externas.

No entanto, é importante apontar que a aplicação direta da Lei de Hooke na mecânica respiratória é uma simplificação, já que os tecidos pulmonares têm comportamentos elásticos não-lineares e complexos. Ainda assim, a lei de Hooke fornece uma base conceitual importante para entender a relação entre força, deformação, elastância e complacência na mecânica respiratória.

2.1.1 Volumes e capacidades pulmonares

Existem quatro tipos de volumes pulmonares, que quando somados resultam na capacidade que os pulmões podem se expandir. Esses tipos são[9]:

- Volume corrente (VC): ar inspirado e expirado espontaneamente em cada ciclo respiratório, corresponde cerca de 10% da capacidade pulmonar total;
- Volume de reserva inspiratório (VRI): é o volume máximo que pode ser voluntariamente e espontaneamente inspirado, corresponde cerca de 45-50% da capacidade pulmonar total;
- Volume de reserva expiratório (VRE): volume máximo que pode expirado voluntariamente a partir de uma expiração espontânea, corresponde cerca de 15-20% da capacidade pulmonar total;
- Volume residual (VR): volume que se preserva nos pulmões logo uma expiração máxima, corresponde cerca de 20-30% da capacidade pulmonar total.

A classificação de volumes pulmonares se dão por:

- Os volumes pulmonares estáticos são aqueles que podem ser medidos durante uma pausa respiratória, ou seja, quando não há movimento de ar nos pulmões[9];

- Os volumes pulmonares dinâmicos são aqueles que podem ser medidos durante os movimentos de inspiração e expiração. Eles descrevem a quantidade de ar que entra e sai dos pulmões durante a respiração[9].

Esses volumes pulmonares estão relacionados com a capacidade dos pulmões de expandir e contrair durante a respiração. As alterações nos volumes pulmonares podem ocorrer em diferentes condições respiratórias, como doença pulmonar obstrutiva crônica, asma e outras doenças pulmonares. A medição dos volumes pulmonares é realizada por meio de técnicas como a espirometria, que registra o fluxo de ar e o volume pulmonar durante a respiração, e ajuda a avaliar a função pulmonar e diagnosticar distúrbios respiratórios[9].

Para compreender e descrever os ciclos pulmonares, é desejável a combinação de dois ou mais volumes pulmonares, essas combinações são conhecidas como capacidades pulmonares[9], sendo elas:

- Capacidade vital (CV): volume obtido entre a inspiração plena e a expiração completa, compreende o maior volume de ar mobilizado;
- Capacidade vital forçada (CVF): é realizada fazendo uma expiração com máximo esforço, tendo como início uma inspiração plena e finalizando com uma expiração completa;
- Capacidade vital lenta (CVL): realizada de maneira lenta partindo de uma plena inspiração até uma expiração completa;
- Capacidade inspiratória (CI): é a inspiração máxima voluntária a partir do fim de uma expiração espontânea;
- Capacidade residual funcional (CRF): volume incluso no pulmão ao fim de uma expiração espontânea;
- Capacidade pulmonar total (CPT): volume compreendido nos pulmões após uma inspiração inteira, compreendida por todos os volumes pulmonares e é determinada pela soma do CRF com a CI.

2.2 Fibrose pulmonar

Fibrose pulmonar é uma doença fibrótica crônica. Existe um número superior a 200 tipos de doenças pulmonares intersticiais (DPI)[10], que tem como características as

quantidades variadas de inflamações, cicatrizes ou ambos, comprometendo a difusão da troca gasosa. Doenças intersticiais são aquelas que afetam o interstício, que é o tecido responsável por sustentar os alvéolos nos pulmões.

A fibrose pulmonar (FP) significa a cicatrização do pulmão, que compromete as trocas gasosas, e é capaz de ser observada em diversos tipos de DPI. Como o diagnóstico é difícil de se obter, a FP e DPI podem ser debilitantes e em alguns casos, incuráveis. Cicatrizes formadas pela fibrose pulmonar afetam diretamente na maneira em que os alvéolos pulmonares absorvem o ar, ocorrendo nas lacunas entre e ao redor das bolsas de ar. À medida que essas cicatrizes (tecido fibroso - essa formação pode ser observada na Fig.2.2) vão sendo formadas, a capacidade de expansão dos pulmões torna-se reduzida, acarretando em hipoxemia, que é a redução da PaO₂ (pressão parcial de O₂).

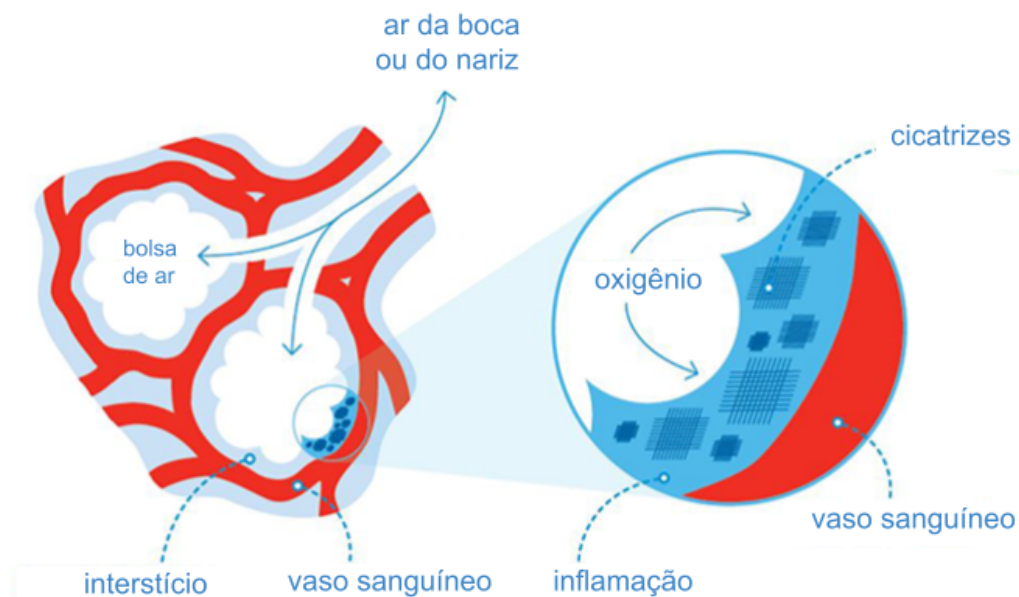


Figura 2.2. Formação das cicatrizes da fibrose. Fonte: Adaptação de Asthma + Lung UK, 2022.

Pesquisas anteriores apresentaram que a fibrose se inicia por meio de alterações nas propriedades mecânicas do colágeno resultante de modificações em sua estrutura. Os estudos descobriram que, após uma lesão tecidual, uma família de enzimas conhecidas como lisil oxidases, aumenta as ligações existentes entre as fibras de colágeno individuais no órgão[11]. Com essa estrutura modificada o tecido torna-se mais rígido, acarretando o processo fibrótico.

Quando o corpo humano se cura após uma lesão, os fibroblastos e outras células depositam os componentes da matriz extracelular, tais como o colágeno, que são capazes de formar uma cicatriz sobre a área danificada. Esse processo de formação de cicatrizes nos pulmões, que é conhecido como fibrose, leva o acúmulo de tecido fibrótico rígido, que interfere na atividade do órgão subjacente.

Nos órgãos saudáveis os fibroblastos depositam colágeno para manter a integridade do tecido que foi afetado. Entretanto se o tecido começar a enrijecer, essas células irão produzir ainda mais colágeno, interrompendo esse equilíbrio[12]. Com isso, aumenta-se a rigidez, e esses fibroblastos ampliam ainda mais a produção de colágeno. Esse processo explica como a fibrose pode progredir, mas não explica como esse ciclo começa[13].

2.2.1 Tipos de Fibrose Pulmonar

2.2.1.1 Fibrose Pulmonar Idiopática

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é definida por não ter uma causa conhecida, também é uma das mais comuns entre as fibroses pulmonares. Como tem um caráter progressivo e letal possui também a possibilidade da realização de transplante pulmonar[1] como uma das opções de tratamento. A maioria dos pacientes com FPI começam a apresentar os sintomas entre as idades de 50 e 70 anos, é um tanto quanto raro pessoas com uma idade inferior a esta apresentarem os sintomas da doença. Ainda que a FPI detenha uma taxa de sobrevivência desfavorável, o desenvolvimento clínico de cada paciente pode variar de uma progressão lenta a uma exacerbação aguda seguida de morte [1].

As alterações patológicas que constituem a FPI podem ser distinguidas pela localização e idade das lesões que são formadas no pulmão, com preferência pelo parênquima subpleural periférico. As zonas fibróticas associadas com o faveolamento podem ser alternadas com o tecido pulmonar relativamente não afetado[2].

Inicialmente a FPI era reportada como uma resposta inflamatória do corpo, que levava a uma lesão pulmonar crônica com fibrose subsequente. As terapias de tratamento

que existiam eram concentradas apenas na tentativa de interromper a inflamação crônica, e que após muitas análises, concluiu-se que não trouxe nenhum benefício para o paciente. Novos estudos sugerem que a FPI resulta de uma lesão aguda sequencial; a resposta de cicatrização de feridas que decorrem dessa lesão e tem como consequência a fibrose pulmonar. Diversos fatores modificam a resposta fibrótica que podem incluir o histórico genético, fenótipo inflamatório predominante, gatilhos inflamatórios ambientais, tabagismo, infecção viral e toxinas ambientais[2].

É notório que a FPI é uma doença bastante variável e de grande imprevisibilidade em uma pessoa, e algumas delas apresentam progressões variadas, algumas tendo um progresso mais rápidos e outros mais lentos, e há aqueles que apresentam alguma estabilidade[14]. Alguns fenótipos são:

- Progressores lentos: composta pela maioria dos pacientes que evoluem com deterioração lenta e progressiva. Quando diagnosticados é relatado sintomas superiores a 24 meses e costumam apresentar uma sutil diminuição da capacidade vital forçada ou da difusão do monóxido de carbono. Cerca de 5-20% dos pacientes podem manifestar exacerbações agudas na fase final da doença;
- Progressores rápidos: é representado por 10-20% dos pacientes, sendo assim a minoria, e que apresenta a deterioração dos sintomas e da função pulmonar. O diagnóstico apresenta que não tem melhora em menos de 6 meses e queda drástica na capacidade vital forçada e na difusão de dióxido de carbono;
- Exacerbações: independentemente da progressão, os pacientes tem algum tipo de evolução na doença por episódios de exacerbações aguda com episódio de alguma complicação clínica.

Conforme ilustrado por Ley[15] na Figura 2.3, os possíveis desfechos clínicos da fibrose pulmonar idiopática podem variar. A progressão da doença pode ocorrer lentamente com o agravamento da falta de ar, ou de forma rápida com a morte como resultado. Alguns pacientes também podem apresentar períodos de estabilidade intercalados com períodos de agravamento repentino da função respiratória, que às vezes resultam em hospitalizações por insuficiência respiratória.

A Figura 2.3 representa graficamente os diferentes cursos clínicos que a FPI pode seguir à medida que a doença avança. Inicialmente, pode haver um período subclínico em que apenas alterações radiográficas da doença são detectáveis, seguido por um período sintomático que consiste em fases clínicas pré e pós-diagnósticas. A taxa de declínio e progressão para óbito pode ser rápida (linha A), lenta (linhas C e D) ou mista (curva B),

com períodos de estabilidade intercalados com períodos de declínio agudo (representados por uma estrela).

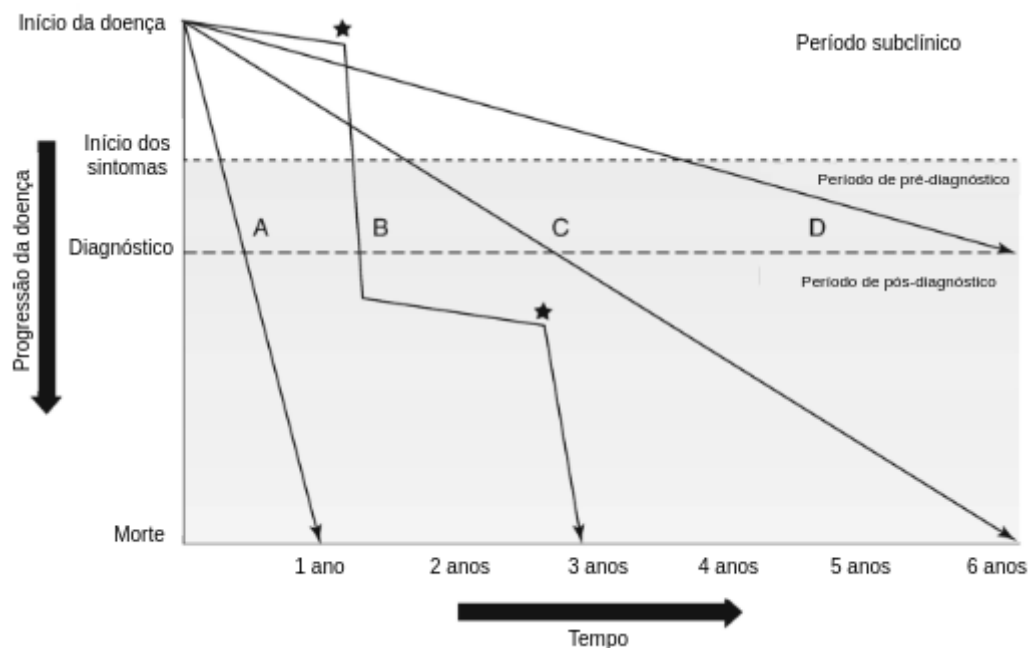


Figura 2.3. Progressão da FPI - (A) Taxa de declínio e progressão para óbito rápida (A), (C e D) progressão lenta ou mista (B), períodos de estabilidade intercalados com períodos de declínio (estrela). Fonte: Adaptação de M.I. Schwarz e T.E. King *et al* 2010.

2.2.1.2 Fibrose Pulmonar Causada por Doença

Em alguns casos a FP pode ser causada por doenças autoimunes como por exemplo: artrite reumatoide, esclerodermia, síndrome de *Sjögren*. Determinadas infecções virais e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) também são alguns fatores de risco para o possível desenvolvimento de FP [16]. A DRGE é uma doença na qual o ácido do estômago volta para a cavidade oral, e alguns indivíduos acabam aspirando pequenas gotas danificando os pulmões. As frequentes broncoaspirações lesionam o pulmão sendo um dos causadores da fibrose pulmonar.

2.2.1.3 Fibrose Pulmonar Familiar

Esse tipo de fibrose é bastante raro e tem essa denominação quando mais de um membro da mesma família apresenta uma fibrose pulmonar idiopática ou outro tipo de pneumonia intersticial idiopática [16]. Alguns especialistas afirmam de que alguns genes tem sido associados à FP, mas este campo de estudo ainda é muito desconhecido e

apresentam poucos resultados.

2.2.1.4 Fibrose Pulmonar de Exposição

Essa fibrose pode ser causada pela exposição a compostos perigosos ao longo dos anos. Por exemplo exposição ao amianto ou sílica, é reportado que em alguns casos a inalação de excrementos de pássaros e alguns tratamentos de radiação. Tabagismo aumenta também o risco de uma pessoa desenvolver a FP.

2.3 Fibrose Pulmonar Idiopática

A fibrose pulmonar idiopática, conhecida também pelo nome de alveolite fibrosante criptogênica, faz parte de um conjunto de pneumonias intersticiais que partilham as mesmas características clínicas que são: falta de ar, infiltrados pulmonares difusos que já estão radiograficamente evidentes, e diversos graus de inflamação e cicatrizes nos pulmões[2]. A FPI é uma doença predominantemente em pessoas acima de 50 anos, sendo rara a manifestação em pessoas com uma idade inferior[17].

Doenças pulmonares intersticiais (DPI's) é referente a qualquer doença que cause o excesso de tecido[2], afetando assim o interstício, que se encontra nos alvéolos dos pulmões. Como é de conhecimento, o papel dos pulmões é levar o oxigênio dos alvéolos para a hemoglobina dos vasos sanguíneos, que serão responsáveis para transportar para o resto do corpo. DPI's ocasionam um espessamento dos tecidos, causando uma dificuldade nessa transferência de oxigênio entre os pulmões e os vasos sanguíneos. Esse espessamento pode ser permanente, sendo reconhecido pelo nome fibrose, parcialmente reversível. A Fig. 2.4 apresenta a diferença entre alvéolos saudáveis e com fibrose.

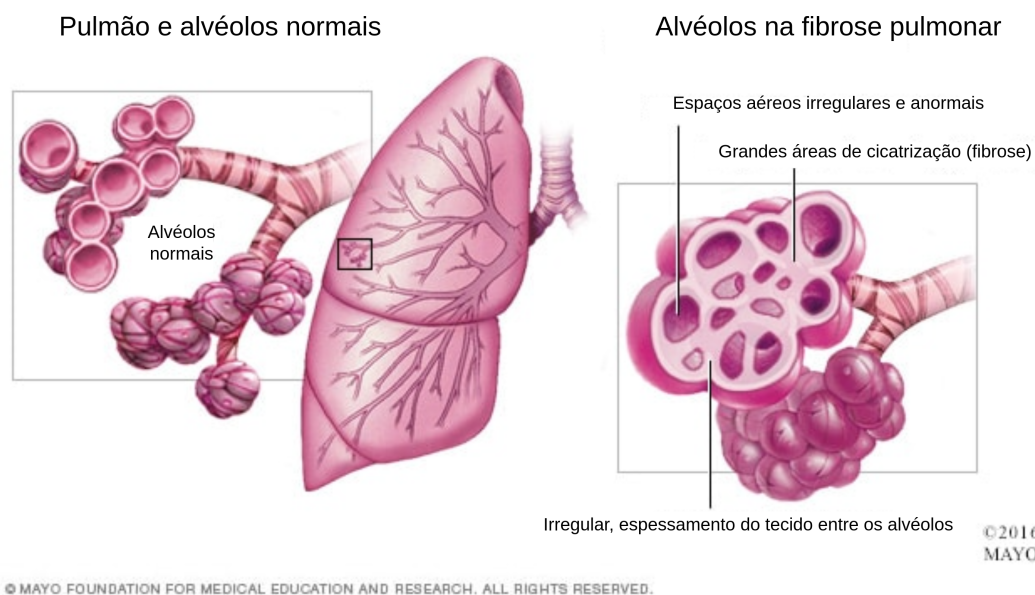


Figura 2.4. Estrutura de um alvéolo pulmonar de uma pessoa saudável e um com fibrose pulmonar. Fonte: Mayo Foundation for Medical Education and Research *et al* 2016.

A FPI tem como definição uma forma específica de pneumonia intersticial fibrosante crônica que se limita ao pulmão e tem um padrão cicatricial chamada de pneumonia intersticial usual (PIU) e tem uma etiologia desconhecida[17]. A FPI é uma das doenças que carregam um dos piores prognósticos com uma sobrevida de 2 a 5 anos, e o curso clínico individual pode variar de uma progressão lenta à descompressão aguda e morte[15]. No entanto, não existem métodos de combinar os preditores de sobrevida para determinar um prognóstico preciso ou definição do estágio da doença[15].

Os estágios iniciais da fibrose pulmonar idiopática, a função pulmonar ou os estudos de imagens pulmonar podem aparecer normais ou levemente prejudicados. Pessoas com histórico de tabagismo podem ter doença pulmonar obstrutiva crônica coexistente, o que vai alterar a avaliação feita pelo estudo de imagem e avaliação da função pulmonar[17].

Os indicadores de sobrevida[17] pode ser considerado:

- idade inferior a 50 anos;
- período sintomático inferior ou igual a um ano com menos dispneia e com a função pulmonar preservada;
- presença de vidro fosco e opacidades reticulares na tomografia de alta resolução;
- for do sexo feminino;
- aumento da proporção de linfócitos no fluido lavado brancoalveolar;

- boa resposta ao tratamento ou estabilidade da doença de 3-6 meses depois do início do tratamento
- um histórico detalhado do tabagismo do paciente.

Após o diagnóstico, a probabilidade de viver após cinco anos é cerca de 20-40% e o reconhecimento da doença nos estágios nos anos iniciais é extremamente complexo pois os sintomas apresentados são leves e inespecíficos e podem ser sobrepostos a outras condições de saúde[18].

2.3.1 Causas

Embora a etiologia da doença ainda ser um fator desconhecido, sabe-se da existência de alguns fatores de risco que potencializam o desenvolvimento da FPI, sendo algumas delas: a exposição aos fatores ambientais; tabagismo (com histórico de um ou mais de vinte maços de cigarro ao ano); sílica; latão; aço; chumbo; pó de madeira; fatores genéticos, como é o caso da fibrose pulmonar familiar; refluxo gastroesofágico; infecções virais, doenças autoimunes; exposição prolongada a radiação[19]. Por isso vale observar diferentes componentes da saúde do paciente, do seu histórico profissional e qualquer potencial de consumo de medicamentos e drogas, bem como o histórico de fumante [2].

Em estudos epidemiológicos, o tabagismo é muito associado a fibrose pulmonar idiopática sendo que cerca de 75% dos pacientes são ou já foram fumantes [2]. A transmissão genética da FPI é identificada em 5% dos casos [2]. Infecções virais latentes especialmente as pertencentes da família dos herpes-vírus, que são do tipo em que se perdura no sistema de uma maneira "não infecciosa"mas de tempos em tempos se reativa sem grandes manifestações clínicas, também foram associadas ao desenvolvimento da FPI. Mas até o presente momento nenhum vírus foi estudado de forma convincente a ser um dos causadores da FPI [2].

2.3.2 Sintomas

Sem cura ainda conhecida, algumas formas de fibrose pulmonar, incluindo a idiopática, podem evoluir para óbito dentro de três a cinco anos após dado o diagnóstico. Sintomas que precedem o diagnóstico de FPI tem uma média de 1 a 2 anos, e as evidências radiográficas da doença podem anteceder os sintomas a serem apresentados, sugerindo períodos subclínicos da doença, que não são muito bem categorizados [15]. A FP assintomática e precoce tem sido relatada e reconhecida pelos familiares dos indivíduos

que possuem fibrose pulmonar familiar, em especial aqueles que tem algum histórico de tabagismo [15].

Pacientes com fibrose pulmonar idiopática comumente apresentam dispneia de esforço e tosse. Geralmente esse distúrbio é apresentado na quinta e sexta década sendo mais prevalente nos homens. Os pacientes são frequentemente tratados e avaliados para outras doenças, como por exemplo: asma; bronquite; insuficiência cardíaca; antes do diagnóstico definitivo [2]. Sintomas sistêmicos associados como febre baixa e mialgia, podem está presentes mas não são comuns. Caso se tenha um histórico ocupacional detalhado, é possível saber se o paciente teve exposição a amianto, sílica ou outras toxinas que podem ser respiráveis, é primordial destacar uma pneumoconiose que pode aparentar ser uma fibrose pulmonar idiopática [2].

2.3.3 Exames

De acordo com a *Pulmonary Fibrosis Foundation*[20] alguns exames podem ser realizados para identificar a fibrose pulmonar e que podem ser separados em exames de imagem e de função pulmonar.

Exames de imagem são bastante úteis para verificar os padrões de imagem característicos de cada doença. Nesses exames podem ser apresentadas opacidades reticulares bilaterais, que são mais proeminentes na periferia dos pulmões e nos lobos inferiores. É na fibrose pulmonar que pode se observar a dilatação dos espaços aéreos distais, também conhecido como favo de mel". A seguir são apresentados os exames de imagem mais comumente usados.

- RaioX do tórax: nesse exame é possível mostrar o tecido cicatricial que é típico da fibrose pulmonar, com isso é possível mostrar o curso da doença bem como auxiliar no tratamento, mas não determinante para definir o diagnóstico de fibrose pulmonar;
- Tomografia computadorizada: é o exame com maior sensibilidade e com mais grau de detalhamento, serve para conhecer a extensão do dano pulmonar causado pela fibrose, além de detectar o vidro fosco, uma das características da FPI. Além do mais, alguns tipos de fibrose possuem padrões característicos;

Exames de função pulmonar revelam um distúrbio ventilatório restritivo caracterizado pela redução da capacidade pulmonar, capacidade residual funcional e o volume residual em razão da diminuição da complacência pulmonar (que significa o grau de distensão dos

pulmões para cada aumento de pressão transpulmonar). O prejuízo nas trocas gasosas podem ser demonstrados através da diminuição na capacidade de difusão do monóxido de carbono ou por hipoxemia com teste de esforço graduado. Abaixo estão alguns parâmetros utilizadas para análise da função pulmonar.

- Oximetria de pulso: é necessário para avaliar a oxigenação no sangue;
- Teste de esforço físico: é utilizado para monitorar a função cardiopulmonar quando o paciente estiver exercendo alguma atividade física;
- Exame de gasometria arterial: é um dos testes mais comuns na avaliação dos gases sanguíneos, do distúrbio ácido-básico, além da oxigenação (PaO_2) e ventilação (PaCO_2) e saturação de oxigênio no sangue arterial, que geralmente são coletados da artéria do pulso;
- Espirometria: é possível medir a função pulmonar, especialmente a quantidade (volume) e/ou velocidade (fluxo) de ar que pode ser inalado e exalado.
- Capacidade vital forçada (CVF): se dá pelo volume de ar a ser expirado forçadamente depois de uma inspiração total, sendo medida em litros;
- Volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1): é o volume de ar que é expirado no primeiro segundo após a inspiração total;
- Fluxo expiratório forçado (FEF): se trata do fluxo (ou a velocidade) de ar que sai do pulmão durante a expiração forçada;
- Difusão do monóxido de carbono (DLCO): avaliação da taxa de transferência do gás de monóxido de carbono para as hemácias, é através desse exame que se determina o grau da eficácia com que o oxigênio se transporta dos alvéolos para a corrente sanguínea;
- Plestimografia: é o teste que avalia os volumes pulmonares e a resistência das vias aéreas.

Existe uma relação de VEF1 para CVF, também conhecido como índice de Tiffeneau-Pinelli, que é a proporção da capacidade vital que uma pessoa expira no primeiro segundo na expiração forçada em relação à capacidade vital forçada total [21]. Em adultos saudáveis a capacidade de aproximadamente 70-80% e vai diminuindo com a idade, vale ressaltar esses valores dependem da idade, sexo, altura e etnia, assim como do estudo de pesquisa em que se baseiam[20]. Em doenças obstrutivas (asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, bronquite crônica, enfisema) o VEF1 decai devido o aumento da resistência

das vias aéreas; a CVF também é afetada por causa do fechamento da prematuro das vias aéreas no momento da expiração; o VEF1 é muito mais afetado que o CVF por causa da resistência dos pulmões. Nas doenças restritivas, como a fibrose pulmonar, a VEF1 e a CVF a redução da capacidade é feita proporcionalmente e pode ficar normal ou aumentar dependendo do resultado da diminuição da complacência pulmonar [20].

Os achados que são típicos dos testes da função pulmonar são consistentes com o comprometimento restritivo (capacidade vital e capacidade pulmonar total reduzidas) por pletismografia corporal. Na espirometria são gerados os gráficos que registram o volume e o fluxo de ar que entra e sai dos pulmões durante uma respiração. Esses exames são úteis como parte de um sistema de vigilância de saúde, nos quais os padrões respiratórios são medidos ao longo do tempo.

2.3.4 Fisiopatologia da Fibrose Pulmonar Idiopática

A teoria mais aceita e divulgada pelos pesquisadores é que o desenvolvimento da FPI se dá com a ocorrência de exposições a toxicidade ambiental nos indivíduos, tais como infecções virais, que vão agir como agentes desencadeantes de inflamações ao nível pulmonar. Esses agentes agressores lesionam os tecidos e as células pulmonares que vai desencadear uma inflamação aguda como a fase inicial da fibrose pulmonar, que é conhecida como alveolite [22].

Pessoas com FPI, com uma certa frequência apresentam padrões espirométricos restritivos, com os volumes e capacidades pulmonares reduzidas. Com o diagnóstico, a mortalidade é em torno de 50% e apenas uma parcela de 30% dos pacientes apresentam uma resposta ao tratamento realizado [22].

A fibrose pulmonar idiopática tem um histórico de padrão com características de áreas com fibrose e favo de mel com alternância de áreas de parênquima com menor envolvimento e em alguns casos normais. O tecido fibrosante e o favo de mel usualmente envolvem as regiões com opacidades reticulares bi-basilares periféricas (subpleural) com associação à distorção arquitetônica, paraseptal, zonas inferiores dos campos pulmonares e bronquiectasia de tração ou bronquiolectasia [23]. Esses achados pulmonares podem ser obtidos através de raioX e tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR). A Fig. 2.5 pode-se observar a tomografia de um pulmão saudável de um paciente, Fig. 2.6 é apresentada uma tomografia com favo de mel que é característico da fibrose, Fig. 2.8 é um raioX de um paciente com fibrose pulmonar e Fig. 2.7 é um raioX de um paciente saudável.



Figura 2.5. Tomografia de uma pessoa saudável. Fonte: *Kaggle* de Anas Elmasry *et al* 2020.



Figura 2.6. Tomografia que apresenta as características de favo de mel, que indica múltiplos pequenos espaços císticos com fibrose e se correlaciona com doença avançada. Fonte: Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) *et al* 2015.

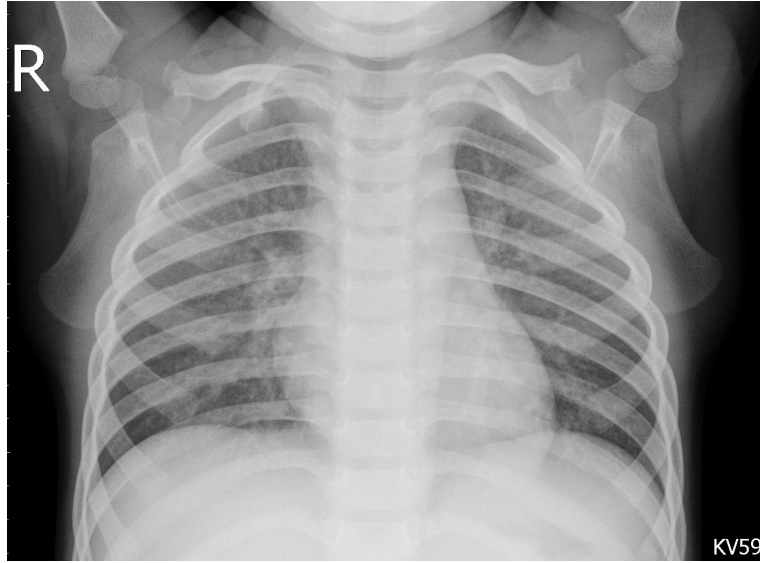


Figura 2.7. Radiografia de uma pessoa saudável. Fonte: Morrison *et al* 2008.



Figura 2.8. Distribuição periférica observada em uma radiografia de um paciente com fibrose pulmonar idiopática. Fonte: Morrison *et al* 2008.

A doença também pode ser identificada pelo hipocratismo digital ou baqueteamento - como apresentado na Fig. 2.9, que tem como características o alargamento e o arredondamento da ponta dos dedos, das mãos ou dos pés, e com uma sensação esponjosa; pode ser encontrada em 25-50% dos pacientes. Uma outra característica é o som de crepitação, similar ao velcro, que pode ser ouvido através do estetoscópio e que está presente em cerca de 80% dos pacientes [17]. Cianose; cor pulmonale - que pode ser observado na Fig. 2.10, que significa o aumento do ventrículo direito secundário à pneumopatia no qual provoca hipertensão arterial pulmonar, sucedida por insuficiência ventricular direita; elevação do ventrículo direito e edema periférico podem ser encontrados nas fases tardias da FPI.



Figura 2.9. Mãos e unhas de uma pessoa saudável e outra com hipocratismo digital. Fonte: ADAM (*Animated Dissection of Anatomy for Medicine*) et al 2023.

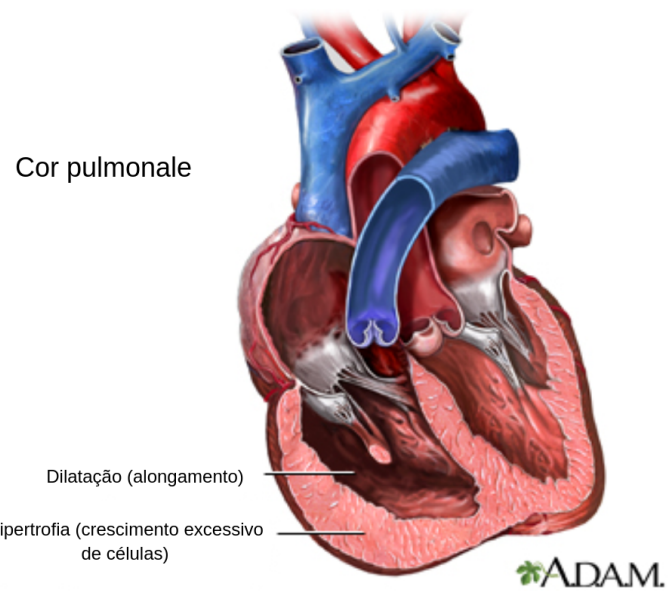


Figura 2.10. Alterações no coração de um paciente que tenha cor pulmonale.
Fonte: Ebix - ADAM (*Animated Dissection of Anatomy for Medicine*) et al 2023.

2.3.5 Fatores de Risco

Fatos associados à redução do tempo de sobrevivência podem ser divididos em fatores externos, internos e comorbidades[15], sendo essas:

- idade avançada;
- histórico de tabagismo;
- baixo índice de massa corporal;
- sexo masculino;
- diabetes mellitus;
- cardiopatia isquêmica;
- embolia pulmonar;
- enfisema;
- hipertensão pulmonar;
- dispnéia grave.

2.3.6 Tratamento

As terapias existentes visam deter o progresso da fibrose de uma maneira progressiva, aliviar os sintomas que são causados pela doença e tratar as suas complicações. Atualmente existem duas estratégias de tratamento para a FPI [1], sendo:

- Terapia não farmacológica: cessação do tabagismo, oxigênio suplementar, reabilitação pulmonar e transplante pulmonar;
- Terapia farmacológica: anti-fibróticas com a pirfenidona e o nintedanib, que atualmente são as medicações que possuem mais resultados significativos e seguros;

A fibrose pulmonar idiopática não tem cura, mas em alguns casos é possível fazer o transplante pulmonar. Para isso o paciente geralmente não está com a doença em um estado avançado e tem uma idade inferior a 65 anos, dessa forma a sobrevivência é de 50-60% em 5 anos [24].

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.0.1 Classificação da Pesquisa

O conhecimento científico surge com o propósito de obter uma compreensão sobre o contexto humano com a necessidade de se conhecer o porquê dos acontecimentos com o objetivo de esclarecer e analisar o mundo mediante a um conjunto de técnicas e métodos passíveis de demonstração e comprovação. Ao estruturar um projeto de pesquisa é importante considerar a natureza das fontes na qual se deseja utilizar no decorrer da realização da pesquisa científica, já que isso reflete no decorrer do desenvolvimento do trabalho [25]. No tocante a este trabalho, foi realizada uma revisão sistemática de literatura com o propósito de identificar o contexto da fibrose pulmonar idiopática em trabalhos da medicina e produções que analisam como as tecnologias lidam com a doença.

A técnica PICO (Paciente/Problema, Intervenção, Comparação, Desfecho) é amplamente utilizada na formulação de perguntas clínicas e no desenvolvimento de pesquisas na área da saúde. Aqui está uma explicação detalhada, mas breve, de como a técnica PICO foi aplicada neste trabalho:

1. Paciente/Problema (P): o primeiro passo é identificar o perfil do paciente ou o problema clínico em questão. No contexto deste trabalho, o paciente pode ser descrito como indivíduos com FPI;
2. Intervenção (I): O próximo passo é especificar a intervenção que está sendo considerada. Neste contexto vai ser considerado a utilização de tecnologia na FPI;
3. Comparação (C): Nesta etapa, é importante definir um paralelo. No caso será uma comparação entre os algoritmos já existentes;
4. Desfecho (O): Por fim, é necessário determinar o desfecho, ou seja, o resultado que se espera alcançar com a intervenção. Neste caso é o desenvolvimento de novos algoritmos e a melhoria dos algoritmos já existentes para aperfeiçoar o prognóstico e/ou diagnóstico da FPI.

Ao formular a pergunta clínica utilizando a estrutura PICO, obtemos uma pergunta clara e específica, como por exemplo: "Em pacientes com Fibrose Pulmonar Idiopática é possível utilizar tecnologias para se ter o diagnóstico e/ou o pronóstico da doença?". Essa pergunta bem definida com base no PICO pode orientar a busca de evidências científicas relevantes, permitindo a análise e a comparação de estudos que avaliam a utilização de tecnologias na FPI.

Para realizar uma procura nas diversas bases de dados, primeiramente foi desenvolvida uma *string* de busca para que o trabalho fosse construído. Foram utilizadas as plataformas: PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), IEEE Xplore, como ser observado na Tabela 3.1.

Base de dados	String de busca	Resultados
BVS	pulmonary fibrosis idiopathic AND (deep learning OR machine learning) AND mortality	7
BVS	pulmonary fibrosis idiopathic AND (deep learning OR machine learning)	39
BVS	pulmonary fibrosis idiopathic AND (mortality OR survival)	1.936
IEEE XPLORE	pulmonary fibrosis idiopathic AND (deep learning OR machine learning) AND mortality	2
IEEE XPLORE	pulmonary fibrosis idiopathic AND (deep learning OR machine learning)	5
IEEE XPLORE	pulmonary fibrosis idiopathic AND (mortality OR survival)	4
PubMed	pulmonary fibrosis idiopathic AND (deep learning OR machine learning) AND mortality	10
PubMed	pulmonary fibrosis idiopathic AND (deep learning OR machine learning)	62
PubMed	pulmonary fibrosis idiopathic AND (mortality OR survival)	2

Tabela 3.1. Resultado da *string* de busca nas bases de dados de trabalhos científicos

A filtragem dos artigos foi realizada usando as strings de busca nas bases, e a separação dos artigos foram feitas através da leitura do resumo, introdução e os resultados obtidos pelos pesquisadores.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Estudos sobre Sobrevida e Mortalidade em Fibrose Pulmonar Idiopática

Em 1969 foi a primeira vez que o padrão da pneumonia intersticial usual foi descrita como uma forma comum na fibrose pulmonar, e era estimado que metade dos pacientes diagnosticados apresentavam a doença de maneira idiopática e a outra parte a uma exposição conhecida [18].

A *American Thoracic Society*, a *European Respiratory Society*, a *Japanese Respiratory Society* e a *Latin American Thoracic Association* propuseram que o padrão apresentado pela PIU (Pneumonia Intersticial Usual) apresentaria uma fibrose em grau avançado e distorção arquitetural (com a presença ou não de faveolamento) com uma distribuição subpleural e parasseptal, com envolvimento irregular do parênquima pulmonar [26].

Até o ano de 2014, a terapia de imunossuppressores usando de maneira combinada de prednisona, azatioprina e N-acetilcisteína era comumente usada[18] no tratamento de pacientes com FPI, mas com o tempo observou-se que aumentou o risco de morte ou hospitalização[26] ao utilizar essa abordagem. Imunossuppressores, como a ciclofosfamida e o micofenolato não apresentaram benefícios em ensaios de tratamento da FPI e ao longo do tempo se tornaram desaconselháveis, enquanto os esteroides continuam sendo usados para reduzir a tosse, que é um dos sintomas característicos da doença[18].

No ano de 2015 as diretrizes para o tratamento de FPI baseada em evidências foram atualizadas e recomenda-se o tratamento oral com pirfenidona e nintadanibe para pacientes que possuem disfunção leve ou moderada de FPI[27]. Observou-se também que o uso de pirfenidona atenuou o quadro de tosse aguda desses pacientes além de gerar uma melhora na qualidade de vida para quem segue com o tratamento[27].

Nintadanibe e pirfenidona são medicamentos antifibróticos que tem como principal objetivo desacelerar o declínio da função pulmonar nos pacientes com fibrose pulmonar e ambas apresentam uma eficácia semelhante. Algumas pesquisas apontam que essas

medicações mostram uma redução não tão significativa da mortalidade e uma queda na taxa de CVF[28]. Outros estudos apontam que além da queda da CVF, também diminui a taxa de mortalidade ao utilizar essas medicações, porém nem todos os pacientes conseguem seguir o tratamento com essas medicações por causa de eventos adversos tais como problemas gastrointestinais, erupções cutâneas e fotossensibilidade[29].

Estudos de coorte evidenciaram a taxas de redução da dose de nintadanibe varia de 21% a 44% e a taxa de descontinuação temporária ou permanente varia de 13% a 40%. A pirfenidona a redução da dose ou descontinuação temporária e/ou permanente é de 51% [29]. Assim como a medicação nintadanibe, a pirfenidona apresenta efeitos adversos de natureza gastrointestinal, erupções cutâneas e fotossensibilidade[29].

No ano de 2022 foi publicado na pesquisa "*Mortality and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis*" uma revisão sistemática[30] sobre a mortalidade e a sobrevida de pessoas com fibrose pulmonar idiopática. Ao final da busca eles separaram os artigos em duas categorias: taxas de sobrevida em 3 anos que possuía 59 estudos e taxas de sobrevida em 5 anos com 50 estudos encontrados. Atualmente o tratamento para a FPI se concentra nos antifibróticos chamados pirfenidona e nintedanibe, que podem retardar a progressão da doença mas não adiam as taxas de sobrevida.

Nesse estudo os pesquisadores encontraram a taxa de mortalidade que são padronizadas por idade tem uma variação de 0,5 a 12 para cada 100.000 habitantes e que no ano 2000 o prognóstico pior que diversos tipos de câncer mas sem a mesma eficiência no diagnóstico[30]. De acordo com os dados até o ano de 2010 não havia alterações nas taxas de sobrevida dos pacientes, a partir desse ano, foi observado uma alteração nesse índice. Observou-se também que pacientes que fazem tratamento com antifibróticos tem uma melhor sobrevida ao longo do tempo do que pacientes que geralmente não fazem tratamento usando esse tipo de medicação [30]. Em uma revisão sistemática recente Khor relatou que a probabilidade de óbito é de 69% além de 5 anos para pacientes com FPI que não fazem tratamento antifibróticos[31].

Os autores tentaram padronizar a taxa de mortalidade por idade de pacientes com fibrose pulmonar idiopática utilizando o código de identificação da doença o CID-10 J84.1 e a causa básica da morte (CBM) em diversos países do mundo[30]. Descobriu-se que a mortalidade desde os anos 2000 possuiu muita variação. Os países onde existem tendências mais crescentes de mortalidade são: Brasil, Austrália, Canadá, Bélgica, República Tcheca, Finlândia, França, Alemanha, Hungria, Itália, Lituânia, Holanda, Polônia, Portugal, Espanha, Suécia e Reino Unido[30]. Tendo como base a população do ano de 2013, Hutchinson em seu estudo descreveu uma tendência de aumento da mortalidade nos Es-

tados Unidos da América variando de 5,65 a 6,16 por 100.000 habitantes entre 2000 e 2010, mas em estudos recentes a mortalidade nos anos de 2004 e 2017 está variando 4,22 e 3,64 por 100.000 habitantes e pode ser atribuído a queda do tabagismo e mudanças ambientais e genéticas [32].

A conclusão do estudo de Zheng *et al* (2021) é que a FPI é uma doença com um elevado número de mortalidade, que pode ser semelhante ou até pior que certos cânceres, e com o diagnóstico bem difícil de se obter, já que a FPI tem sintomas inespecíficos que podem ser confundidos com outras doenças pulmonares. Além disso, a progressão lenta da doença pode levar a um diagnóstico tardio. O alto número de mortalidade antes do ano de 2010 pode estar relacionada aos tratamentos que eram realizados na época, assim como o estilo de vida que as pessoas tinham; logo após esse período, com o desenvolvimento de novos regimes terapêuticos e com o estilo de vida da população sendo alterada, aumentou-se em alguns anos a sobrevida dos pacientes com FPI[30].

Na pesquisa de King Jr *et al* (2001), foi confirmado que é uma doença que é de forma predominante em homens idosos de proporção homem-mulher média de 1,77 homens para 1 mulher, com idade média de 61 anos[33]. Foi observada pelos pesquisadores que a sobrevida está relacionada na idade em que se faz o diagnóstico, a presença ou não do baqueteamento digital, conhecimento do histórico de tabagismo, profusão de opacidades intersticiais e evidência de hipertensão pulmonar no momento do raioX, volume pulmonar reduzido e algum tipo de anormalidade em trocas gasosas no exercício; em contrapartida foi descoberto que sexo e capacidade de difusão não são preditores independentes na análise da sobrevida[33].

Foi desenvolvido um sistema matemático de pontuação envolvendo análises clínico-radiológico-fisiológico que pode ser capaz de fazer a previsão do tempo de sobrevida de pacientes com FPI[33]. Os parâmetros que compõe essa pontuação são: idade, histórico de tabagismo; hipocratismos digitais; extensão da profusão de opacidades intersticiais e presença ou ausência de hipertensão pulmonar na radiografia de tórax; porcentagem prevista da capacidade pulmonar total; e PaO₂ (no sangue arterial) ao final do exercício[33]. Com essa pontuação, pode-se relacionar as características importantes na FPI, como: fibrose, celularidade, granulação/tecido conjuntivo e desarranjo patológico total[33].

O grupo IFIGENIA (*Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring N-acetyl-cysteine I Annual*) encontrou uma melhora de 8% na CVF e 14% na difusão do monóxido de carbono investigando o uso do N-acetilcisteína, e os valores considerados como declínio eram de 10% para FVC e 15% para difusão do monóxido de carbono[34]. Quando os pacientes apresentaram algum quadro de estabilidade, o declínio da CVF foi de 5% a 10% e uma sobrevida livre de progressão[34]. Relatou-se que declínios marginais

na CVF eram de 5-10% em seis meses e estavam associados ao aumento de mortalidade e progressão da doença.

Ley *et al* (2012) construíram um sistema que capaz de auxiliar no diagnóstico da FPI e ajudar nas decisões que poderão ser tomadas em questão de tratamento, como por exemplo se é o melhor momento para realizar o transplante pulmonar. Neste estudo foi desenvolvido o GAP - *gender, age, physiologic variables* - que analisa o sexo, idade e 2 variáveis de fisiologia pulmonar, sendo elas FVC e DLCO. O sistema GAP faz o uso de variáveis que já são comumente utilizadas nas prática clínica para prever a mortalidade na FPI. Na aplicação do índice GAP uma das principais ideias propostas pelos autores é que possa ser usada como um método de triagem rápido e simples para estimar o risco em pacientes com FPI, e o cálculo GAP pode então ser usada para estimar o risco individual de certos pacientes nos quais uma estimativa mais precisa pode afetar tomada de decisão clínica [35].

4.2 Tecnologia Relacionada a FPI

Fibrose pulmonar é uma doença que causa cicatrizes irreversíveis nos tecidos pulmonares, o que resulta na perda da capacidade pulmonar. A capacidade vital forçada (CVF) de uma pessoa é uma das medidas utilizadas para poder investigar o prognóstico da doença, e no estudo de Yadav foi realizado o desenvolvimento de um algoritmo que pode calcular a taxa de declínio da CVF e que pode ser correlacionada com a sobrevivência do paciente, apesar de que a progressão não ser muito previsível, a variabilidade significativa é detectada ao longo do tempo[36].

O algoritmo proposto por Yadav *et al* (2022) é a construção de uma rede neural chamada FVC-Net[36]. O conjunto de dados é composto por duas etapas: a primeira é constituído por meta dados que contém identificador do paciente, idade, porcentagem que aproxima a CVF do paciente como uma porcentagem da CVF típica para uma pessoa com características semelhantes, CVF, sexo, semanas, status de tabagismo; a segunda é composta por tomografias computadorizadas. A FVC-Net é composta por três estágios: o pré-processamento das imagens, formação dos metadados, projeção do modelo.

As fases que formam a arquitetura da FVC-Net são: redimensionamento das imagens de tomografia antes de serem inseridas no algoritmo, na entrada do modelo possui uma camada de convolução (*Conv*), normalização em lote (*batch normalization* - *BN*) e duas vezes a unidade linear retificada (*rectified linear unit* - *ReLU*), seguindo por um *average-Pooling2D* para se obter uma ramificação única e concatenada. E essa ramificação passa novamente pela *Conv*, *BN*, *ReLU* várias vezes. Uma terceira ramificação é utilizada para

a inserção dos metadados junto ao conjunto de imagens anteriormente processado dos pacientes. As duas últimas camadas são compostas por camadas densas e com desprendimento com declínio persistente em profundidade[36]. O "*Adaptive Moment Estimation*" é usado também para modificar os atributos na rede neural como a taxa de aprendizado ou os pesos que minimizam as perdas obtidas pelo algoritmo[36]. A representação gráfica da FVC-Net pode ser observada na Fig. 4.1.

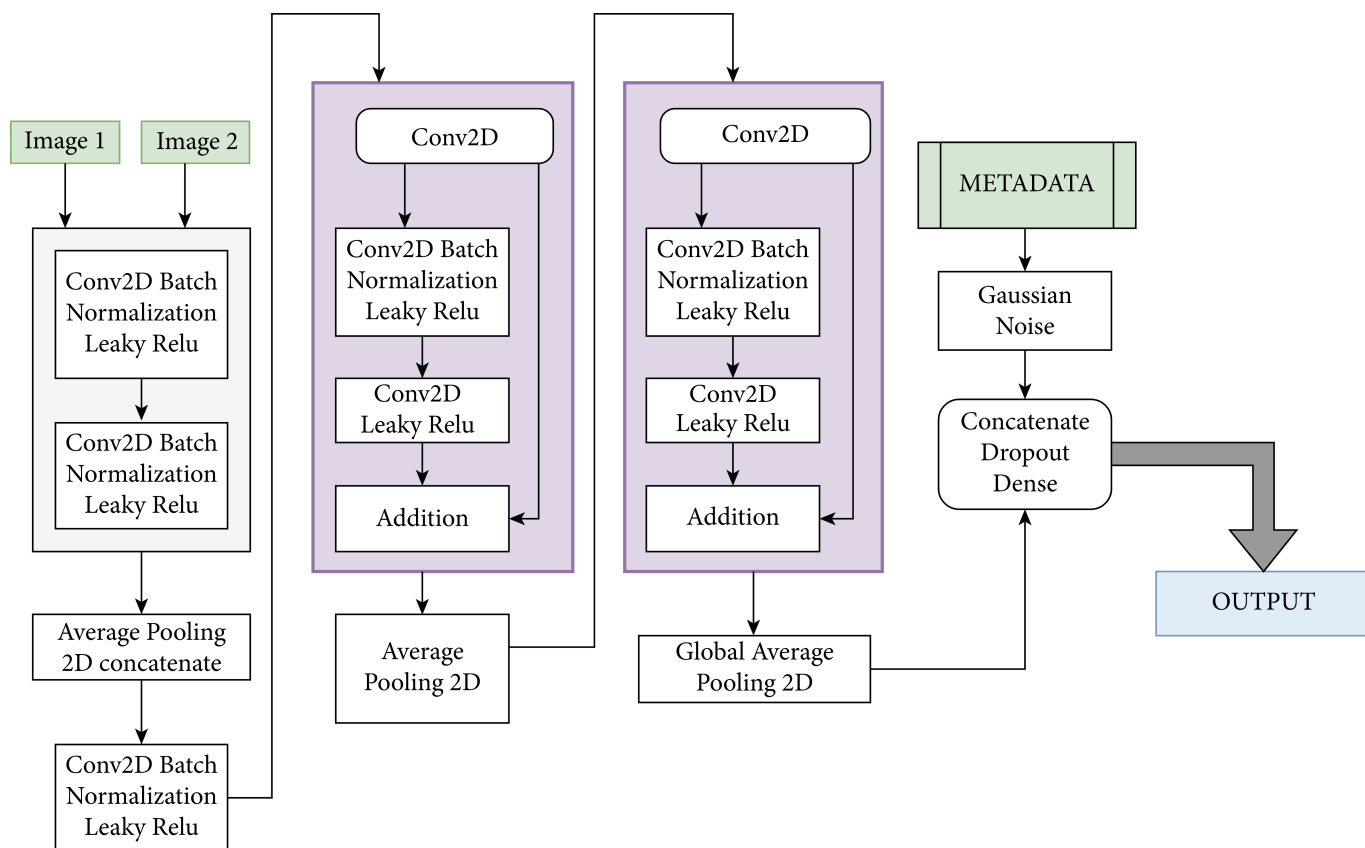


Figura 4.1. Modelo proposto de arquitetura para a FVC-Net. Fonte: Yadav *et al* 2022.

Neste modelo, é considerado o faveolamento nos pulmões, onde o grau pode ser calculado utilizando a detecção de borda de Sobel - que é uma fórmula usada no processamento de imagens de detecção de borda; a densidade das arestas da imagem também é levada em consideração, oferecendo assim o grau de favo de mel, e que é repetido para cada TC dos pacientes. O grau de faveolamento pode ser visto através do número de pixels de borda, como pode ser notado na Fig. 4.2. O grau de faveolamento é calculado pela Equação 4.1:

$$De = \frac{1}{N} \sum_x \sum_y Ev(x, y) \quad (4.1)$$

onde N é a quantidade de pixels encontrados na etapa de borda, Ev é a extensão das arestas da imagem em algum ponto (x,y).

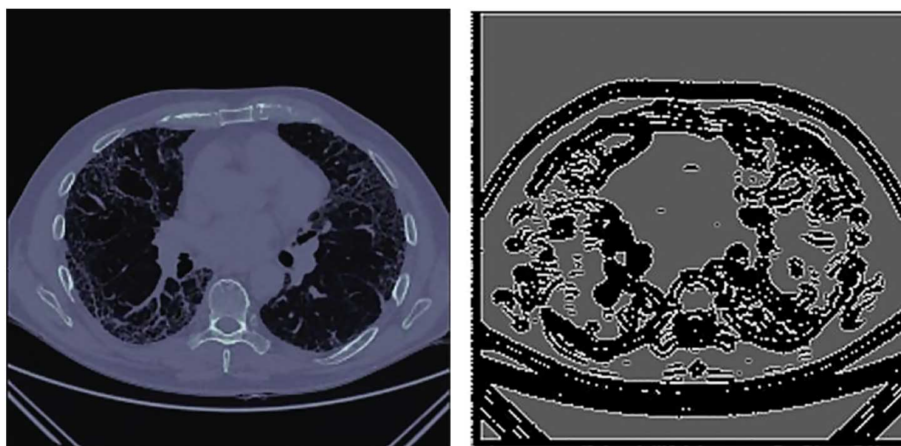


Figura 4.2. Detecção de borda de um paciente e o grau de faveolamento. Fonte: Yadav *et al* 2022.

A análise quantitativa da FVC-Net que avalia o desempenho do modelo proposto utiliza dos parâmetros:

- Medida de avaliação do erro quadrático médio: é a métrica que calcula a diferença ao quadrado entre o valor real e o valor previsto pelo algoritmo, dividido pelo número de valores obtidos. Logo é uma média dos erros quadrados e pode ser usada como uma medida para qualidade de ajuste;
- Erro percentual médio absoluto: métrica utilizada para estimar os desempenhos previstos pelo resultado do algoritmo;
- Erro absoluto médio: métrica utilizada para calcular a proximidade entre a previsão do algoritmo e o resultado do mundo real.

O modelo da FVC-Net mostrou ter uma eficácia na construção da rede neural profunda para apoiar as decisões clínicas comparada a outros modelos relatados na literatura[36], e sua estruturação pode ser observada na Fig. 4.3. O modelo proposto pelos pesquisadores usou metadados e imagens de tomografia computadorizada para poder fazer a previsão da CVF e o cálculo de desempenho foi realizado utilizando o escore *Laplace Log-Likelihood* - também conhecido como pontuação *Laplace* ou log-verossimilhança Laplaciana, que é uma medida estatística que avalia o ajuste de um modelo probabilístico aos dados observados. É baseado na função de verossimilhança, comparando os valores reais com os valores previstos pelo modelo. Valores mais baixos indicam melhor ajuste, enquanto valores mais altos sugerem inadequação do modelo. É usado a fim de ser uma maneira rápida e com baixo custo para poder encontrar o declínio da função pulmonar do paciente com fibrose pulmonar idiopática[34].

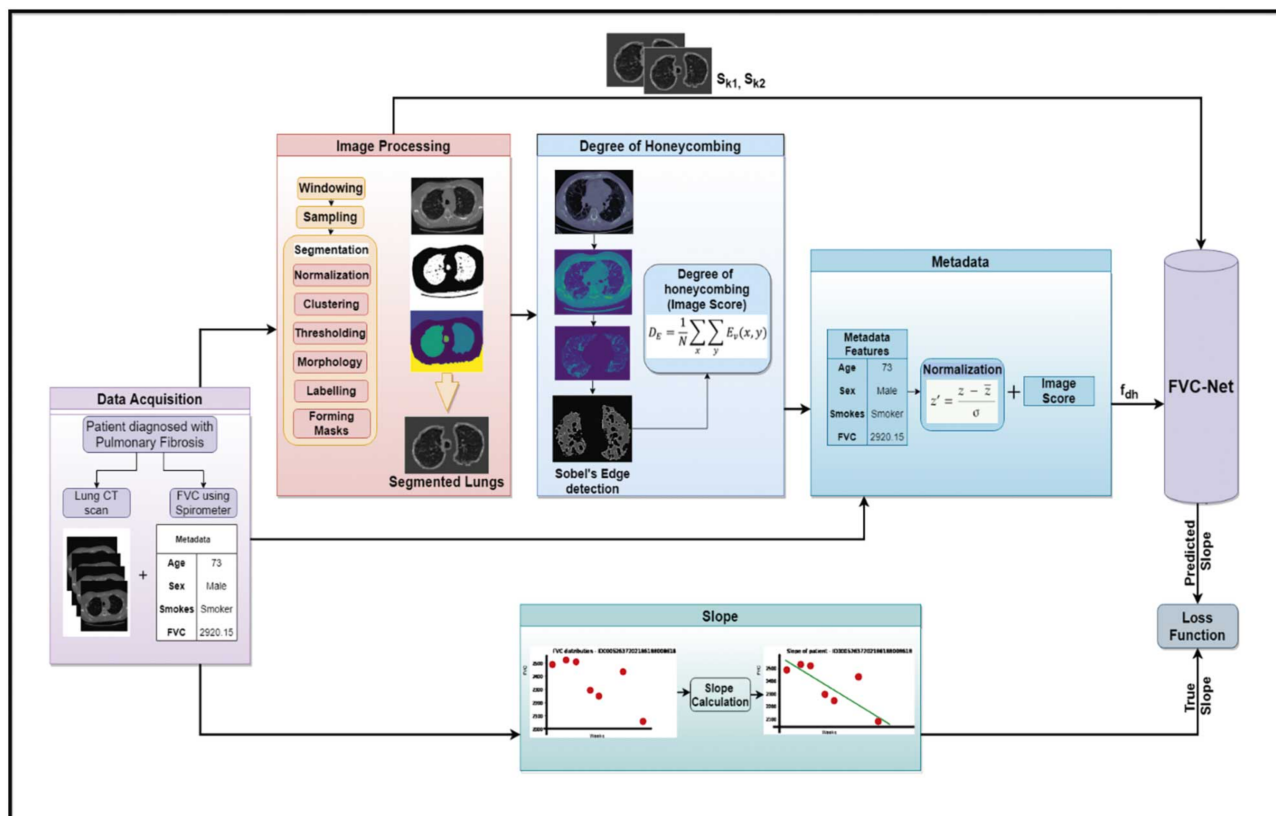


Figura 4.3. Metodologia proposta do modelo da FVC-Net para previsão de FVC de fibrose pulmonar. Fonte: Yadav *et al* 2022.

A previsão da progressão da FPI através de tomografias é uma tarefa complexa e torna o prognóstico complicado, e o agravamento pulmonar afeta os pacientes em níveis diferentes. Os pesquisadores esclarecem que utilizando a FVC-Net pode-se observar a deterioração da CVF em qualquer período[36], e isso pode auxiliar os médicos a ter um maior conhecimento sobre o decaimento da função pulmonar e definir o curso do tratamento[34].

Em uma pesquisa, Kim *et al* (2004) observou que a deterioração da CVF ao longo de 6 a 12 meses estava conectada a uma menor taxa de sobrevivência. Observou também que quando a CVF está na faixa de 5 a 10% as chances de mortalidade são extremamente altas[37]. Zappala também concluiu que números menores que 5 e 10% demonstram progressão da doença, e uma minoria dos pacientes permanecem estáveis ou deterioram rapidamente[34]. Lynch esclareceu que características tomográficas computadorizadas como a cicatrização e o faveolamento estão fortemente associadas às medições da CVF[38].

É de comum acordo que a tomografia computadorizada é extremamente útil para ter observações mais apuradas sobre o estado e a extensão da DPI que se correlaciona com a FPI e os testes de função pulmonar, e com isso é possível relacionar com a taxa de mortalidade[39]. Koo *et al* (2021) utilizaram o CALIPER (*Computer-Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Ratings* - Informática pulmonar auxiliada por computador para avaliação e classificação de patologia), que é um sistema de inteligência artificial projetado para auxiliar patologistas na análise de imagens de tecido pulmonar em casos de doenças pulmonares intersticiais, incluindo a fibrose pulmonar idiopática.

O sistema, que foi projetado pelo *Mayo Clinic*, e usa algoritmos para identificar e quantificar diferentes tipos de lesões pulmonares, como fibrose e inflamação, fornecendo avaliações precisas e objetivas da extensão e gravidade da doença. Isso pode ajudar na tomada de decisões clínicas e no monitoramento do progresso da doença ao longo do tempo. A análise que é realizada pelo CALIPER foi baseada na assinatura do histograma que foram treinadas pela avaliação de radiologistas especialistas do *Lung Tissue Research Consortium*[39].

Exames de tomografia computacional que foram obtidos antes do tratamento anti-fibrótico e de 3, 6 e 12 meses após começar o tratamento com alguma dessas medicações foram analisados pelo CALIPER. O algoritmo analisou cada *voxel* parenquimatosa nos padrões: normal, áreas de baixa atenuação, reticular, favo de mel e vidro fosco[39]. O cálculo da extensão de cada parênquima é realizada através da análise estatística e o rastreamento da doença ao longo do tempo. O CALIPER apresentou ser valioso na vigilância e prognósticos de doenças pulmonares[39].

Mandal *et al* (2020) em sua pesquisa utilizou três tipos de modelos para treinar um conjunto de dados e obter resultados na predição de um fibrose pulmonar, sendo: regressão quantil múltipla, regressão *Ridge* e a *elasticNet*. Para avaliar a confiança do modelo, foi utilizado uma adaptação do logaritmo de *Laplace* que é conveniente em aplicações médicas. A métrica traz o retorno do desempenho do modelo em termos de precisão e a certeza de cada previsão[40].

A regressão quantílica múltipla é um recurso estatisticamente benéfico para aprender a relação entre a variável de resposta e as covariáveis do algoritmo; a regressão de *Ridge* é usado para aproximar o resultado de uma equação, apresentando a melhor solução a ser escolhida em um aprendizado de máquina; *elasticNet* é um modelo linear utilizado em aprendizado de máquina e apresenta a normalização dos coeficientes do modelo de regressão. Para validar a confiança do modelo, foi utilizada o logaritmo de Laplace, que é usado com frequência para aplicações médicas, retornando o desempenho do modelo em termos de precisão e certeza para cada previsão[40]. Os modelos programados conseguiram identificar a FPI de maneira satisfatória, auxiliando os médicos a entender mais o prognóstico de cada paciente.

A FPI é uma das doenças mais complicadas de se obter um diagnóstico logo no começo, porque seus sintomas iniciais são semelhantes a outras doenças respiratórias, como asma e bronquite. Além disso, o diagnóstico requer uma avaliação minuciosa do histórico médico do paciente, exames de imagem, entre outros exames, o que pode levar tempo e atrasar o diagnóstico, levando a uma taxa de mortalidade em 78% [41]. Se tratando de um aprendizado de máquina, é inevitável reconhecer que algumas falhas podem estar presentes, principalmente quando não existem dados suficientes para treinar corretamente e adequadamente o modelo, ocasionando o chamado *overfitting*, que significa uma lacuna muito grande entre o erro obtido ao longo do treinamento do algoritmo e o erro obtido no objeto de teste deste mesmo algoritmo. Wang em seu trabalho utilizou a rede neural *DenseNet* como codificador da imagem e a rede *U-Net* como decodificador, para poder segmentar as imagens e extrair características pulmonares[41].

A estrutura dessa rede neural é composta por camadas de convoluções de diferentes aberturas - isso significa que essas aberturas compõe uma parte das camadas de convolução que se referem a diferentes formas e tamanhos dos filtros aplicados nas entradas, para se formar um bloco onde conexões densas eram utilizados para o aprimoramento e reutilização de recursos. A *U-Net* reconstrói os recursos detalhados nas camadas e enviadas para as seguintes. Simultaneamente a rede de conexão densa transfere informações de maneira semelhante a *U-Net*, ou seja a reutilização ou reconstrução de recursos podem ter alguns motivos comuns para melhorar o desempenho da rede *DenseNet* [41], sua estrutura pode sr observada na Fig. 4.4.

Encoder	Layers	Output Size	Parameter
DenseNet	Convolution	112×112	$7 \times 7 \text{ conv, stride } 2$
	Pooling	56×56	$3 \times 3 \text{ maxpool, stride } 2$
	Dense Block (1)	56×56	$[1 \times 1 \text{ conv}, 3 \times 3 \text{ conv}] \times 6$
	Transition Layers (1)	56×56	$1 \times 1 \text{ conv}$
		28×28	$2 \times 2 \text{ averagepool, stride } 2$
	Dense Block (2)	28×28	$[1 \times 1 \text{ conv}, 3 \times 3 \text{ conv}] \times 12$
	Transition Layers (2)	28×28	$1 \times 1 \text{ conv}$
		14×14	$2 \times 2 \text{ averagepool, stride } 2$
	Dense Block (3)	14×14	$[1 \times 1 \text{ conv}, 3 \times 3 \text{ conv}] \times 24$
	Transition Layers (3)	14×14	$1 \times 1 \text{ conv}$
		7×7	$2 \times 2 \text{ averagepool, stride } 2$
	Dense Block (4)	7×7	$[1 \times 1 \text{ conv}, 3 \times 3 \text{ conv}] \times 16$

Figura 4.4. Estrutura do codificador DenseNet. Fonte: Wang *et al* 2021.

O conjunto de dados obtido pelo pesquisador era composto de 177 pacientes, que pode ser considerado pequeno, e foi observado que aconteceu um grau de *overfitting* na obtenção dos resultados[41]. Feita essas observações sobre a base de dados a precisão do modelo foi de 81% e a sensibilidade do modelo atingiu o valor de 76% que demonstra que a robustez do modelo poderia ser melhorada com um conjunto de dados maior[41], a título de conhecimento sensibilidade é a proporção de casos positivos de FPI que foram identificadas de forma correta. Vale ressaltar que o tamanho do conjunto de dados é um fator crítico no treinamento da inteligência artificial, pois fornece mais informações e variações para a rede neural aprender e generalizar melhor para novos dados. Quanto maior o conjunto de dados, maior a probabilidade da rede neural capturar padrões relevantes e evitar *overfitting*, levando a modelos mais precisos e confiáveis

Wang (2021) relata algumas inconstâncias no retorno de resultados informados pela junção *DenseNet* e *U-Net* que são inevitáveis, já que pela quantidade de dados que foi realizado o treino e teste serem pequenos, os retornos podem não ser tão precisos até certo ponto. Um outro problema relatado pelos autores é o consumo de memória computacional, que de acordo com os pesquisadores foi maior que outros algoritmos já relatados na literatura[41].

Outro exemplo de utilização da tecnologia aplicada a análise da FPI foi no estudo de Chutia e seus pares, onde os autores discorreram uma comparação entre a utilização de rede neural convolucional para a regressão quantílica e modelo linear para a *elastic-Net* para prever o declínio da CVF[42]. O modelo de regressão quantílica é um método estatístico usado para estimar a relação entre uma variável de resposta e uma ou mais variáveis explicativas. Ao contrário da regressão linear tradicional, o modelo de regressão quantílica estima diferentes quantis da distribuição da variável de resposta em vez de apenas a média, ajudando a entender como as diferentes variáveis explicativas afetam diferentes partes da distribuição da variável de resposta. A *elasticNet* faz o uso da regressão de Lasso e Ridge, que são técnicas de regularização para regressão linear. A regressão Ridge adiciona uma penalidade quadrática aos coeficientes de regressão, o

que leva a valores menores e mais estáveis, reduzindo o overfitting. A regressão Lasso, por sua vez, adiciona uma penalidade absoluta aos coeficientes, que pode levar a coeficientes exatos zero, selecionando automaticamente os recursos mais relevantes e evitando overfitting. Essas técnicas desencorajam o ajuste excessivo de dados oferecendo soluções ótimas, que diminua a variância, e é excelente para lidar com esparsidade de dados e multicolinearidade[42].

A precisão de acerto do algoritmo foi de 92% para a regressão de dados quantílicos e -6.46 para a *elasticNet*[42]. Mesmo ambos modelos obtendo bons resultados, a regressão quantílica obteve um desempenho melhor em previsão de conjuntos cruzados que o da *elasticNet*, e é nessa previsão que são detectados estágios e aspectos da FPI, auxiliando no cuidado do paciente. Uma observação feita por Du Bois é que uma alteração de 2-6% na FVC, causam danos maciços aos pacientes que tem FPI[43].

A introdução da inteligência artificial no campo da saúde pode acarretar uma série de desafios, incluindo a ausência de reprodutibilidade dos resultados obtidos, dificuldade na generalização das soluções encontradas para diferentes cenários e limitações relacionadas à capacidade computacional necessária para executar algoritmos complexos[44]. Para montar o modelo são necessários três etapas: desenvolvimento do modelo, validação analítica e validação clínica. O objetivo do trabalho de Kim, Shi, Yu e Wong é o de prever a progressão da doença de 6 a 12 meses em indivíduos com FPI usando a tomografia computadorizada de alta resolução. Neste estudo a previsão da progressão usando a TCAR foi subdividida em duas etapas:

- Construção do modelo usando o nível de região de interesse, que são classificados em esperado para progredir e estável, que são otimizados em uma coleção de classificação de *voxels* dentro da região de interesse;
- Expansão da previsão usando o item anterior para todos os *voxels* do pulmão e produzem uma métrica de probabilidade total de varredura única da progressão na DPI.

Analisando os valores obtidos no estudo de Kim[44], se mais de 50% dos *voxels* de uma região de interesse forem classificados como uma progressão é esperado que a FPI tenha um quadro de avanço da doença, e caso a análise dos 50% sejam classificados como estáveis a progressão da doença está estabilizada[44] - um exemplo de como pode ser visualizado é observando a Fig. 4.5. O desempenho do modelo proposto variou entre 65-70% em sensibilidade, especificidade e precisão[44]. Isso demonstra que apresentar a progressão da doença é uma questão delicada e difícil, cerca de 30-35% dos resultados permanecem imprevisíveis[44].

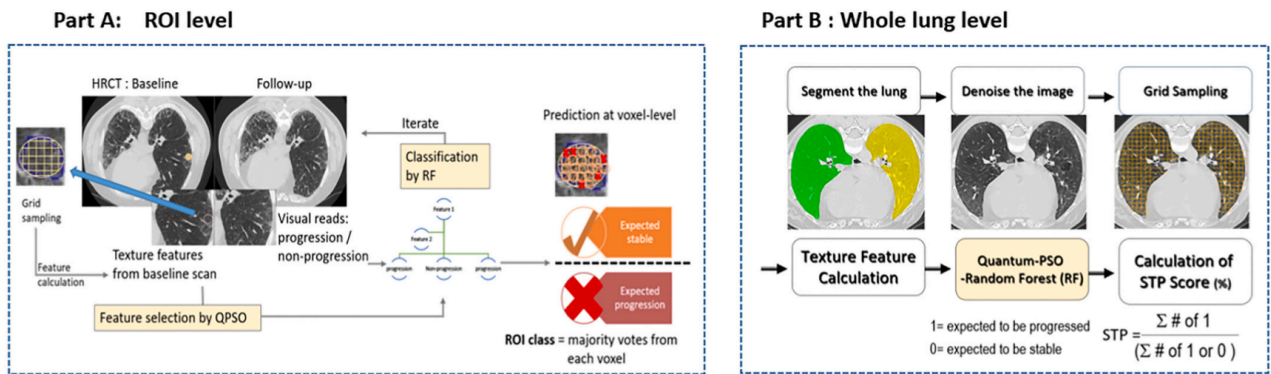


Figura 4.5. Projeto de Estudo de Fluxograma e Ilustração Gráfica de ROI e Nível do Pulmão Total. TCAR: tomografia computadorizada de alta resolução, ROI: região de interesse, QPSO: otimização de enxame de partículas quânticas, RF: floresta aleatória, CV: validação cruzada, STP: probabilidade total de varredura única, QLF: fibrose pulmonar quantitativa. Fonte: Kim *et al* 2021.

Ali *et al* (2021) propuseram um modelo chamado *Soft Voting Ensemble* (SVE) - que pode ser observado na Fig. 4.6, onde os dados obtidos da *KICO dataset* foram separados em conjuntos de dados de treinamento e teste sendo que 80% para treinar o modelo e 20% para testar o modelo; possui três classificadores de aprendizagem de máquina, sendo eles: aumento de gradiente (AG) ou *gradient boosting* (GB), *random forest* (RF) e aumento de gradiente extra (AGE). Nesse modelo foi utilizada a eliminação de características recursivas para que apenas características relevantes ao treinamento fossem analisadas[45].

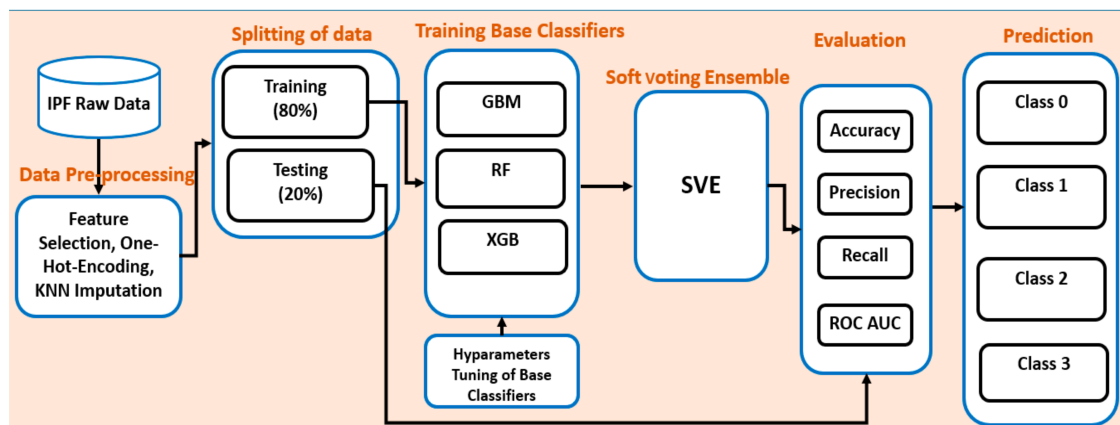


Figura 4.6. Arquitetura do SVE. Fonte: Ali *et al* 2021

O desempenho observado no SVE foi mais alto que outros algoritmos de aprendizagem de máquina, e esses classificadores apresentaram um melhor resultado de previsão precoce e diagnóstico da gravidade dos pacientes com FPI[45]. O SVE é calculado de acordo com a Equação 4.2:

$$SVE = \frac{1}{N} Max \sum PGB \sum PRF \sum PXGB \quad (4.2)$$

onde: N representa o número de classificadores, P é a probabilidade dos classificadores de base, Max é a soma de todas as probabilidades de cada classe predita por cada classificador base, *gradient boosting* (GB) - aumento de gradiente, *random forest* (RF), *extra gradient boosting* (XGB) - aumento de gradiente extra.

A priori todos os classificadores foram treinados e apresentaram resultados individuais, e essas decisões quando combinadas tendo como base os valores de probabilidade especificam o valor previsto. A acurácia do modelo proposto foi de 71% de acerto[45].

5 CONCLUSÃO

Este estudo se propôs apresentar algumas pesquisas para que se possa ter conhecimento do atual estado dos estudos sobre a doença e como se obtém o diagnóstico de fibrose pulmonar idiopática, e mostrar também como uso da tecnologia tem sido uma ferramenta valiosa no auxílio da detecção da fibrose pulmonar idiopática, permitindo uma detecção precoce, diagnóstico preciso e tratamento mais eficaz da doença.

O diagnóstico da fibrose pulmonar idiopática é difícil por diversos motivos. Primeiramente, os sintomas iniciais da doença, como falta de ar e tosse seca, são comuns a outras doenças pulmonares, o que pode levar a diagnósticos errados ou atrasá-los. Além disso, a FPI é uma doença rara e muitos profissionais não estão familiarizados com a condição, o que pode dificultar sua identificação precoce. Por fim, o diagnóstico da FPI requer uma avaliação completa, anamnese, exames físicos, exames de imagem, função pulmonar e os complementares, às vezes, biópsia pulmonar, o que pode ser invasivo e levar tempo. Tudo isso contribui para tornar o diagnóstico da FPI um desafio para médicos e pacientes.

Existem algumas medicações utilizadas no tratamento da FPI, os antifibróticos, como o nintedanibe e o pirfenidona, são os medicamentos mais utilizados atualmente para tratar a FPI. Eles ajudam a reduzir a progressão da doença, preservando a função pulmonar e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. É importante lembrar que cada paciente é único e pode responder de maneira diferente aos medicamentos. O tratamento deve ser individualizado e monitorado de perto por profissionais em doenças pulmonares.

A tecnologia tem um papel cada vez mais importante no manejo e tratamento da FPI. Os avanços em tecnologia de imagem, como a tomografia computadorizada de alta resolução, permitem uma melhor detecção e acompanhamento da progressão da doença nos pulmões. Isso ajuda os médicos a identificar a gravidade da FPI e a tomar decisões mais precisas sobre o tratamento, a análise de imagens em tempo real, o armazenamento e compartilhamento de imagens, entre outras.

Ao longo deste trabalho pode-se observar vários exemplos de aprendizado de máquina, redes neurais que fazem o trabalho de reconhecer padrões nas tomografias, e em alguns

casos até informar o grau da doença. É importante salientar que a detecção de FPI utilizando tecnologia ainda está em fase de desenvolvimento e pesquisa. É necessário validar e aprimorar continuamente esses algoritmos antes de sua aplicação clínica.

6 TRABALHOS FUTUROS

Em um futuro próximo, há uma grande possibilidade de desenvolver novos algoritmos baseados nas informações apresentadas neste estudo além de aprimorar os algoritmos já existentes, visto que atualmente técnicas de aprendizado profundo são aplicadas na análise de imagens de tomografia computadorizada dos pulmões, reconhecendo padrões da FPI; a aprendizagem de máquina que é usada para analisar dados clínicos e exames, criando modelos preditivos que identificam características da doença e preveem sua progressão; e a inteligência artificial que integra diversas fontes de dados clínicos, proporcionando uma visão abrangente e personalizada do paciente com FPI.

É sabido que a construção de um algoritmo para identificar a fibrose pulmonar idiopática é um processo complexo que requer uma combinação de dados clínicos, radiológicos e funcionais. Aqui está um exemplo geral de como um algoritmo poderia ser construído:

1. Coletar dados clínicos, radiológicos e funcionais do paciente, incluindo idade, sexo, sintomas respiratórios, histórico clínico, resultados de testes de função pulmonar e imagens de tomografia computadorizada do tórax.
2. Utilizar técnicas de processamento de imagem para analisar as imagens de tomografia computadorizada e identificar achados sugestivos de FPI, como fibrose, padrão de vidro fosco, espessamento pleural, entre outros.
3. Avaliar os resultados dos testes de função pulmonar para determinar a gravidade da doença e se os achados são consistentes com FPI.
4. Utilizar técnicas de machine learning e/ou deep learning para integrar os dados coletados e fazer um diagnóstico de FPI com base em modelos estatísticos e algoritmos de classificação.
5. Validar o algoritmo com uma amostra de pacientes com FPI e sem FPI para garantir que o modelo seja preciso e confiável.
6. Implementar o algoritmo em um sistema de saúde e treinar os profissionais de saúde a utilizá-lo para auxiliar no diagnóstico de FPI.

É importante lembrar que a construção de um algoritmo para identificar a FPI requer um conhecimento da doença e dos métodos de diagnóstico disponíveis. Além disso, é essencial que o algoritmo seja validado e aprimorado continuamente para garantir sua precisão e eficácia na prática clínica, e para isso acontecer deve-se incentivar a colaboração entre estudiosos da área com hospitais para que cada vez mais possam ser traçadas estratégias de tratamentos para melhorarem a sobrevida dos pacientes com FPI. A segurança, a privacidade e a interpretabilidade dos resultados são aspectos cruciais a serem considerados ao adotar essas tecnologias inovadoras no diagnóstico e no cuidado dos pacientes com FPI.

Referências Bibliográficas

- [1] Chuling Fang, Hui Huang, Jian Guo, Martin Ferienc, e Zuojun Xu. Real-world experiences: Efficacy and tolerability of pirfenidone in clinical practice. *PLoS One*, 15(1):e0228390, 2020.
- [2] Thomas Gross e Gary Hunninghake. Idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England journal of medicine*, 345:517–25, 09 2001.
- [3] Gerui Zhang, Lin Luo, Limin Zhang, e Zhuo Liu. Research progress of respiratory disease and idiopathic pulmonary fibrosis based on artificial intelligence. *Diagnostics*, 13(3):357, 2023.
- [4] James S Lowe, Peter G Anderson, e Susan Anderson. *Stevens y Lowe. Histología humana*. Elsevier Health Sciences, 2020.
- [5] LOPES JMA MOREIRA, MEL. e M. CARALHO. O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar. *Editora FIOCRUZ*, page 564, 2004.
- [6] Paula N Nonaka, Ana Cláudia P Peres, Tatyane F Maganhoto, Roberta R Batista, José C Cogo, Wellington Ribeiro, e Luis Vicente F Oliveira. Comprometimentos respiratórios em lesão pulmonar induzida pelo veneno de serpentes bothrops moojeni: Revisão.
- [7] Alessandro Marchioni, Roberto Tonelli, Stefania Cerri, Ivana Castaniere, Dario Andrisani, Filippo Gozzi, Giulia Bruzzi, Linda Manicardi, Antonio Moretti, Jacopo Demurtas, et al. Pulmonary stretch and lung mechanotransduction: implications for progression in the fibrotic lung. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12):6443, 2021.
- [8] John B West. *Fisiologia respiratória-: Princípios básicos*. Artmed Editora, 2013.
- [9] Sérgio Saldanha Menna Barreto. Volumes pulmonares. *Jornal de pneumologia. Brasília. Vol. 28, supl. 3 (out. 2002), p. S83-S94*, 2002.
- [10] Francis HY Green. Overview of pulmonary fibrosis. *Chest*, 122(6):334S–339S, 2002.

- [11] Mark G Jones, Orestis G Andriotis, James JW Roberts, Kerry Lunn, Victoria J Tear, Lucy Cao, Kjetil Ask, David E Smart, Alessandra Bonfanti, Peter Johnson, et al. Nanoscale dysregulation of collagen structure-function disrupts mechano-homeostasis and mediates pulmonary fibrosis. *Elife*, 7:e36354, 2018.
- [12] Mirko D’Urso e Nicholas A Kurniawan. Mechanical and physical regulation of fibroblast–myofibroblast transition: from cellular mechanoresponse to tissue pathology. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8:609653, 2020.
- [13] Daniel J Tschumperlin, Giovanni Ligresti, Moira B Hilscher, Vijay H Shah, et al. Mechanosensing and fibrosis. *The Journal of clinical investigation*, 128(1):74–84, 2018.
- [14] Pirfenidona para o tratamento de fibrose pulmonar idiopática (fpi). https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2018/relatorio_pirferidona_fibrosepulmonaridiotica_cp65_2018.pdf, 2018. Accessed: 05/02/2023.
- [15] Brett Ley, Harold R Collard, e Talmadge E King Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 183(4):431–440, 2011.
- [16] M.I. Schwarz e T.E. King. *Interstitial Lung Disease*. Pmph USA Ltd Series. People’s Medical Publishing House, 2011.
- [17] Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(2):646–664, 2000. PMID: 10673212.
- [18] Daniel S Glass, David Grossfeld, Heather A Renna, Priya Agarwala, Peter Spiegler, Joshua DeLeon, e Allison B Reiss. Idiopathic pulmonary fibrosis: Current and future treatment. *The Clinical Respiratory Journal*, 16(2):84–96, 2022.
- [19] André Filipe Macedo Alexandre. Fibrose pulmonar idiopática, 2017.
- [20] Pulmonary fibrosis information guide. https://www.pulmonaryfibrosis.org/docs/default-source/programs/educational-materials/pf-information-guides/pf-info-guide.pdf?sfvrsn=129c58c8_29, 2022. Accessed: 26/12/2022.
- [21] R Tiffeneau et al. Circulating air and captive air in the exploration of the pulmonary ventilator function. *Paris medical*, 37(52):624–628, 1947.
- [22] José Antônio Baddini Martinez. Doenças intersticiais pulmonares. *Medicina (Rio de Janeiro Preto)*, 31(2):247–256, 1998.

- [23] José Miguel Pereira. Fibrose pulmonar idiopática. *Acta Radiológica Portuguesa*, 28(108):9–10, 2016.
- [24] Ganesh Raghu, Bram Rochweg, Yuan Zhang, Carlos A Cuello Garcia, Arata Azuma, Juergen Behr, Jan L Brozek, Harold R Collard, William Cunningham, Sakae Homma, et al. An official ats/ers/jrs/alat clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. an update of the 2011 clinical practice guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 192(2):e3–e19, 2015.
- [25] Antonio Carlos Gil. *Métodos e técnicas de pesquisa social*. 6. ed. Editora Atlas SA, 2008.
- [26] Maxwell L Smith. Update on pulmonary fibrosis: Not all fibrosis is created equally. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 140(3):221–229, 2016.
- [27] YJ Ma, Q Zhang, CX Wang, e W Wu. The efficacy and safety of pirfenidone in the treatment of hps-related pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 26(22):8411–8424, 2022.
- [28] James Patrick Finnerty, Aravind Ponnuswamy, Prosjenjit Dutta, Ammar Abdelaziz, e Hafiz Kamil. Efficacy of antifibrotic drugs, nintedanib and pirfenidone, in treatment of progressive pulmonary fibrosis in both idiopathic pulmonary fibrosis (ipf) and non-ipf: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 21(1):411, 2021.
- [29] Simon Porse, Nils Hoyer, e Saher B Shaker. Impact of reduction in antifibrotic treatment on mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Medicine*, 204:107015, 2022.
- [30] Qiang Zheng, Ingrid A Cox, Julie A Campbell, Qing Xia, Petr Otahal, Barbara de Graaff, Tamera J Corte, Alan KY Teoh, E Haydn Walters, e Andrew J Palmer. Mortality and survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *ERJ open research*, 8(1), 2022.
- [31] Yet H Khor, Yvonne Ng, Hayley Barnes, Nicole SL Goh, Christine F McDonald, e Anne E Holland. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis without anti-fibrotic therapy: a systematic review. *European Respiratory Review*, 29(157), 2020.
- [32] John P Hutchinson, Tricia M McKeever, Andrew W Fogarty, Vidya Navaratnam, e Richard B Hubbard. Increasing global mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the twenty-first century. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(8):1176–1185, 2014.

- [33] Talmadge E King Jr, Janet A Tooze, Marvin I Schwarz, Kevin R Brown, e Reuben M Cherniack. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 164(7):1171–1181, 2001.
- [34] CJ Zappala, PI Latsi, AG Nicholson, TV Colby, D Cramer, EA Renzoni, DM Hansell, RM Du Bois, e AU Wells. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal*, 35(4):830–836, 2010.
- [35] Brett Ley, Christopher J Ryerson, Eric Vittinghoff, Jay H Ryu, Sara Tomassetti, Joyce S Lee, Venerino Poletti, Matteo Buccioli, Brett M Elicker, Kirk D Jones, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Annals of internal medicine*, 156(10):684–691, 2012.
- [36] Anju Yadav, Rahul Saxena, Aayush Kumar, Tarandeep Singh Walia, Atef Zaguia, e SM Kamal. Fvc-net: An automated diagnosis of pulmonary fibrosis progression prediction using honeycombing and deep learning. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2022, 2022.
- [37] Yangjin Jegal, Dong Soon Kim, Tae Sun Shim, Chae-Man Lim, Sang Do Lee, Younsuck Koh, Woo Sung Kim, Won Dong Kim, Jin Seong Lee, William D Travis, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 171(6):639–644, 2005.
- [38] Alan C Best, Jiangfeng Meng, Anne M Lynch, Carmen M Bozic, David Miller, Gary K Grunwald, e David A Lynch. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative ct indexes, and ct visual scores as predictors of mortality. *Radiology*, 246(3):935–940, 2008.
- [39] CW Koo, NB Larson, CT Parris-Skeete, RA Karwoski, S Kalra, BJ Bartholmai, e EM Carmona. Prospective machine learning ct quantitative evaluation of idiopathic pulmonary fibrosis in patients undergoing anti-fibrotic treatment using low-and ultra-low-dose ct. *Clinical Radiology*, 77(3):e208–e214, 2022.
- [40] Sampurna Mandal, Valentina E Balas, Rabindra Nath Shaw, e Ankush Ghosh. Prediction analysis of idiopathic pulmonary fibrosis progression from osic dataset. In *2020 IEEE International conference on computing, power and communication technologies (GUCON)*, pages 861–865. IEEE, 2020.

- [41] Ziyuan Wang. Deep learning approach for auto-detecting idiopathic pulmonary fibrosis prediction. In *2021 IEEE International Conference on Artificial Intelligence and Industrial Design (AIID)*, pages 283–290. IEEE, 2021.
- [42] Upasana Chutia, Anand Shanker Tewari, e Jyoti Prakash Singh. Analysis of idiopathic pulmonary fibrosis through machine learning techniques. In *2021 8th International Conference on Smart Computing and Communications (ICSCC)*, pages 27–31. IEEE, 2021.
- [43] Roland M Du Bois, Derek Weycker, Carlo Albera, Williamson Z Bradford, Ulrich Costabel, Alex Kartashov, Talmadge E King Jr, Lisa Lancaster, Paul W Noble, Steven A Sahn, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184(12):1382–1389, 2011.
- [44] Grace Hyun J Kim, Yu Shi, Wenxi Yu, e Weng Kee Wong. A study design for statistical learning technique to predict radiological progression with an application of idiopathic pulmonary fibrosis using chest ct images. *Contemporary clinical trials*, 104:106333, 2021.
- [45] Sikandar Ali, Ali Hussain, Satyabrata Aich, Moo Suk Park, Man Pyo Chung, Sung Hwan Jeong, Jin Woo Song, Jae Ha Lee, e Hee Cheol Kim. A soft voting ensemble-based model for the early prediction of idiopathic pulmonary fibrosis (ipf) disease severity in lungs disease patients. *Life*, 11(10):1092, 2021.