

Universidade Federal de Minas Gerais
Escola de Engenharia
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica

Lívia Mendonça Dias

**EFEITOS DA FILTRAGEM NAS RELAÇÕES
VENTILAÇÃO-PERFUSÃO PULMONARES COM
TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS**

Belo Horizonte - MG

Novembro de 2017

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO Nº 1016

**EFEITOS DA FILTRAGEM NAS RELAÇÕES VENTILAÇÃO-PERFUSÃO
PULMONARES COM TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS**

Lívia Mendonça Dias

DATA DA DEFESA: 20/11/2017

Universidade Federal de Minas Gerais
Escola de Engenharia
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica

**EFEITOS DA FILTRAGEM NAS RELAÇÕES
VENTILAÇÃO-PERFUSÃO PULMONARES COM
TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS**

Lívia Mendonça Dias

Dissertação de Mestrado submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Engenharia Elétrica da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para a obtenção do Título de Mestre em Engenharia Elétrica.

Orientador: Prof. Alessandro Beda

Coorientador: Prof. Henrique Resende Martins

Belo Horizonte - MG

Novembro de 2017

D541e	<p>Dias, Lívia Mendonça.</p> <p>Efeitos da filtragem nas relações ventilação-perfusão pulmonares com tomografia por emissão de pósitrons [manuscrito] / Lívia Mendonça Dias. – 2017.</p> <p>xvi, 62 f., enc.: il.</p> <p>Orientador: Alessandro Beda. Coorientador: Henrique Resende Martins.</p> <p>Dissertação (mestrado) Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Engenharia.</p> <p>Bibliografia: f. 57-62.</p> <p>1. Engenharia elétrica - Teses. 2. Respiradores (Medicina) - Teses. 3. Pulmões - Tomografia - Teses. I. Beda, Alessandro. II. Martins, Henrique Resende. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Escola de Engenharia. IV. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDU: 621.3(043)</p>
-------	---

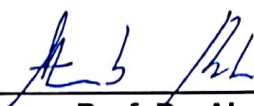
**"Efeitos da Filtragem nas Relações Ventilação-perfusão
Pulmonares com Tomografia por Emissão de Pósitrons"**

Livia Mendonça Dias

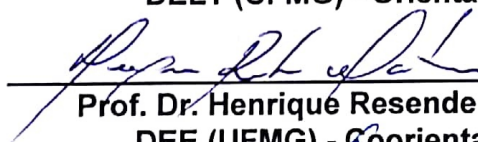
Dissertação de Mestrado submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Escola de Engenharia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Engenharia Elétrica.

Aprovada em 20 de novembro de 2017.

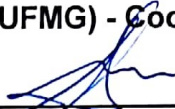
Por:



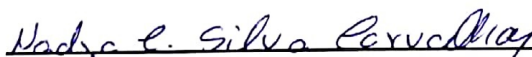
Prof. Dr. Alessandro Beda
DELT (UFMG) - Orientador



Prof. Dr. Henrique Resende Martins
DEE (UFMG) - Coorientador



Prof. Dr. Alysson Roncally Silva Carvalho
Biofísica (UFRJ)



Dra. Nadja Cristinne Silva Carvalho
(USP)

À M.S.P.M.D.

Agradecimentos

Ao Professor Alessandro Beda, pela confiança, orientação e disponibilidade.

Ao Tilo Winkler e ao Marcos Vidal, pela essencial colaboração científica.

Agradeço ao PPGEE-UFMG, pela oportunidade.

À CAPES e ao programa PROEX, pelo subsídio financeiro.

À minha família, pelo apoio e pela compreensão.

A Deus, pelas suas inspiradoras implementações.

Aos meus bons amigos, pelos sensatos conselhos.

"A gente quer passar um rio a nado, e passa; mas vai dar na outra banda é num ponto muito mais embaixo, bem diverso do em que primeiro se pensou. Viver nem não é muito perigoso?"

(Guimarães Rosa; Grande Sertão: Veredas)

Resumo

A tomografia por emissão de pósitrons (PET) permite que as relações ventilação-perfusão sejam estimadas localmente. No entanto, como as imagens PET tem ruído inerente, devem passar por um processo de filtragem.

Para avaliar os efeitos da filtragem, neste estudo, diferentes tamanhos de filtro espacial média-móvel ($N=0, 9, 13$ e 18 mm) foram aplicados a dados de um estudo anterior com 7 ovelhas, antes e depois de uma broncoconstrição induzida.

Os resultados obtidos foram consistentes com os do trabalho prévio, que utilizou o mesmo conjunto de dados, para todos os tamanhos de filtro espacial. Mapas de classificação de pixels, ventilação e perfusão mostraram que o efeito da filtragem é pronunciado na comparação pixel a pixel. Filtros de tamanho $N=0$ e 18 mm não propiciam um bom compromisso entre a robustez das estimativas e a perda de resolução espacial em nível local. Porém, quando índices da distribuição regional (calculados a partir de dezenas de pixels) e globais (que utilizam todos os pixels do pulmão) de ventilação e perfusão foram considerados, não foram encontrados efeitos estatisticamente significativos relacionados ao tamanho do filtro.

Palavras-chave: relações locais de ventilação-perfusão, imageamento pulmonar, trocas gasosas pulmonares.

Abstract

Positron emission tomography (PET) allows a local assessment of ventilation perfusion ratios. However, as PET images are inherently noisy, they must be filtered.

In order to evaluate filtering effects, in this study, different sizes of spatial moving-average filter (N=0, 9, 13 e 18 mm) were applied to data of a previous study with 7 sheep, before and after an induced bronchoconstriction.

Yielded results were consistent with the ones of the previous work which used the same database, for all spatial filter sizes. Maps of pixel classification, ventilation and perfusion showed a pronounced effect of filtering when comparing pixel by pixel. Filters of size N=0 and 18 mm do not result in a good compromise between the robustness of estimates and the space resolution loss at local level.

However, when indexes of regional distribution (calculated from tens of pixels) and globals (calculated from all-lung pixels) of ventilation and perfusion were considered, no significant statistical differences related to filter sizes were found.

Keywords: *local ventilation-perfusion ratios, lung imaging, pulmonary gas-exchange.*

Lista de Figuras

1	Diagrama seccional de \dot{V}_A/\dot{Q} em um pulmão saudável	2
2	Sistema respiratório e organização alveolar	6
3	Modelo da interação entre ventilação e perfusão	7
4	Representação das ramificações das vias aéreas	8
5	Diagrama unicompartimentar dos pulmões	9
6	Arquitetura intralveolar obtida por microscopia eletrônica	11
7	Difusão de gases através de uma porção de tecido	12
8	Alteração da PO_2 durante a oxigenação do sangue venoso	13
9	Estrutura fractal das vias aéreas e da circulação pulmonar	14
10	Pressões nos sistemas circulatórios pulmonar e sistêmico	15
11	Diagrama de queda na PO_2 por hipoventilação, limitação de difusão e <i>shunt</i>	17
12	Modelo ilustrativo da dinâmica das relações ventilação-perfusão	19
13	Relações ventilação-perfusão e a determinação de PO_2 e de PCO_2	20
14	Distribuições \dot{V}/\dot{Q} obtidas por MIGET	21
15	Aniquilação pósitron-elétron e detecção de coincidência	22
16	Aquisição de dados por PET	23
17	Conjunto de fatias crânio-caudais obtidas por PET	26
18	Representação da aplicação de filtro média móvel espacial	30
19	Dinâmicas de decaimento de radioisótopo para 1CP e 2CP	32
20	Matriz de mapas de ventilação	38
21	Matriz de mapas de perfusão	39
22	Matriz de mapas de classificação de pixels	40
23	Diagrama de dispersão da ventilação	41
24	Diagrama de dispersão da perfusão	41
25	Distribuição da classificação de pixels para CGT e 2CP	43
26	Perfis ventrais-dorsais de controle	45
27	Perfis ventrais-dorsais da broncoconstrição	45
28	Histogramas clássicos das distribuições \dot{V}/\dot{Q}	46
29	Erro entre valores arteriais medidos e preditos de PO_2 e de PCO_2	47

Lista de Siglas

1CP	Um Compartimento
^{13}NN	Radioisótopo de Nitrogênio
2CP	Dois Compartimentos
CGT	Aprisionamento Total de Gás
CO_2	Gás Dióxido de Carbono
COPD	<i>Chronic Obstrutive Pulmonary Disease</i>
EIT	Tomografia de Impedância Elétrica
MIGET	<i>Multiple Inert Gas Elimination Technique</i>
O_2	Gás Oxigênio
PCO_2	Pressão Parcial de Dióxido de Carbono
PO_2	Pressão Parcial de Oxigênio
PEEP	Pressão positiva ao final da expiração
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PGT	Aprisionamento Parcial de Gás
\dot{Q}	Perfusão
ROI	Região de interesse
\dot{V}	Ventilação
\dot{V}_A	Ventilação Alveolar
\dot{V}/\dot{Q}	Relação Ventilação-Perfusão
\dot{V}_A/\dot{Q}	Relação Ventilação-Perfusão Local

Sumário

Resumo	vii
Abstract	ix
Lista de Figuras	xi
Lista de Siglas	xiii
Sumário	xvi
1 Introdução	1
1.1 Objetivos do projeto	4
2 Revisão Bibliográfica	5
2.1 O sistema respiratório	5
2.2 As trocas gasosas	7
2.2.1 Ventilação	7
2.2.2 Difusão e Circulação pulmonar	11
2.3 Redução na eficiência das trocas gasosas	16
2.3.1 Hipoventilação, Limitação da difusão e <i>Shunt</i>	16
2.3.2 Desequilíbrio nas relações ventilação-perfusão	18
2.4 Estimativa das relações ventilação-perfusão	20
2.5 A Tomografia por Emissão de Pósitrons	22
2.6 Limitações do estado da arte	24
3 Materiais e métodos	25
3.1 Protocolo experimental	25
3.2 Aquisição dos dados	25
3.3 Integração e validação de algoritmos	27
3.4 Processamento dos dados	29
3.4.1 Algoritmo para filtragem espacial	29
3.4.2 Estimativa de parâmetros	31
3.5 Produção e apresentação de indicadores	32
3.5.1 Locais	32
3.5.2 Regionais	33
3.5.3 Globais	34
3.6 Análise estatística dos resultados	35

4	Resultados	37
4.1	Nível local	37
4.1.1	Mapas	37
4.1.2	Diagramas de dispersão	41
4.1.3	Estruturas de modelo	42
4.2	Nível regional	44
4.2.1	Distribuições ventrais-dorsais	44
4.2.2	Histogramas ventilação-perfusão	45
4.3	Nível global	46
4.3.1	Predições de gasometria	47
5	Discussão	49
5.1	Integração e validação do conjunto de códigos	49
5.2	Obtenção dos resultados	50
5.3	Efeitos locais da filtragem espacial	51
5.4	Efeitos regionais e globais da filtragem espacial	52
5.5	A adequação do tamanho do filtro	53
5.6	Limitações	53
6	Conclusões	55
	Referências Bibliográficas	57

1 Introdução

O sistema respiratório é a interface entre a atmosfera e o sistema circulatório e opera transferindo ciclicamente o ar para dentro e para fora dos pulmões. O objetivo principal é manter os níveis sanguíneos adequados de oxigênio (O_2) e de dióxido de carbono (CO_2). Esses gases são transportados pela corrente sanguínea, que leva O_2 aos tecidos e capta CO_2 , um subproduto do processo metabólico (MARTINI; TIMMONS; TALLITSCH, 2009).

O correto funcionamento das estruturas e mecanismos de movimento do ar para dentro e para fora dos pulmões, de difusão dos gases pela barreira alvéolo-capilar, de chegada e saída do sangue nos alvéolos capilares e de exposição do sangue venoso às áreas pulmonares ventiladas, individualmente e de forma integrada, é essencial para que os pulmões realizem as trocas gasosas (WEST, 2008).

Como primeira instância na cascata de sistemas que contribuem para o metabolismo celular, deseja-se que a transferência de gases entre a corrente sanguínea e a atmosfera se dê com o mínimo de perdas (de pressões parciais). No entanto, alterações no funcionamento de quaisquer dos processos envolvidos nas trocas gasosas pulmonares podem levar à diminuição da sua eficiência. Isto pode se dar em vários níveis de gradação e relevância clínica sendo, entretanto, sempre uma condição indesejada e à qual são direcionados esforços para se evitar (LUCANGELO et al., 2008).

Para um paciente que respire ar atmosférico em baixas altitudes (i.e. excetuando-se condições de ar rarefeito), poderiam ser quatro as possíveis causas de degradação da eficiência das trocas gasosas: hipoventilação, limitação da difusão, *shunt* e desequilíbrio nas relações ventilação-perfusão (\dot{V}/\dot{Q}). Dessas, a última é tanto a de maior complexidade fisiológica quanto a mais comumente encontrada em doenças pulmonares (BAUMGARDNER; HEDENSTIERNA, 2016). E, frequentemente, as relações \dot{V}/\dot{Q} são compreendidas de forma limitada, devido aos múltiplos processos que compõe o assunto (WEST, 2008).

As relações \dot{V}/\dot{Q} são caracterizadas pela ventilação alveolar (i.e. taxa de fornecimento O_2 e remoção de CO_2 , ciclicamente, ao/do espaço intra-alveolar) e pela perfusão capilar (i.e. taxa de exposição do sangue venoso pelos capilares pulmonares para remoção de CO_2 e adição de O_2). Em condições ideais, os valores de ventilação são aproximadamente iguais aos de perfusão. Em um pulmão saudável a distribuição dessas relações ocorre entre 0,8 e 1,2 e é centrada em 1 (LEVITZKY, 2007).

A importância das relações \dot{V}/\dot{Q} se deve ao fato de elas determinarem as pressões parciais alveolares de O_2 e de CO_2 (como ilustra a figura 1) e, conseqüentemente, a eficiência das trocas gasosas e a capacidade funcional dos pulmões. Adiante veremos que a degradação da eficiência das trocas gasosas pela desigualdade das relações \dot{V}/\dot{Q} se dá pelo prejuízo no fornecimento e/ou na remoção de gases dos/aos sítios de troca gasosa (WEST et al., 1957).

Dada a relevância clínica, diversos estudos tiveram como objetivo desenvolver e apri-

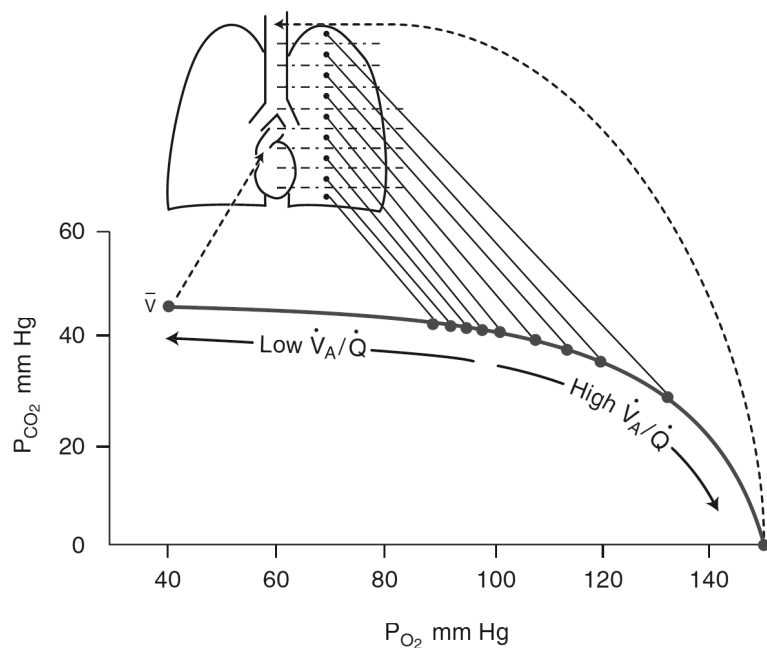


Figura 1: Diagrama seccional de \dot{V}_A/\dot{Q} em um pulmão saudável e as respectivas pressões parciais alveolares de O_2 e de CO_2 resultantes das relações. O termo “alveolar” é didático nos valores limítrofes. Fonte: (WEST, 2008).

morar formas de mensurar as relações \dot{V}/\dot{Q} , assim como de tornar sua compreensão mais palatável. As primeiras técnicas propostas utilizam dados “globais” de troca gasosa, isto é, dados de concentração de gases adquiridos na corrente sanguínea do paciente ou abertura das vias aéreas, sendo a *Multiple Inert Gas Elimination Technique* (MIGET) a mais frequentemente utilizada (WAGNER; SALTZMAN; WEST, 1974).

Como a ventilação e a perfusão devem, idealmente, combinar-se em escala alveolar (PETERSSON; GLENNY, 2014), a utilidade de medidas de relações ventilação-perfusão “globais” pode sofrer restrições. No MIGET, por exemplo, é possível se obter uma descrição da funcionalidade total do pulmão, mas nenhuma informação anatômica é fornecida (KAPITAN; WAGNER, 1987).

Nesse cenário, o desenvolvimento de técnicas que fornecessem também informações regionais (ou topográficas) foi impulsionado. As primeiras técnicas que forneceram informações anatômicas regionais das distribuições de relações \dot{V}/\dot{Q} utilizavam gases de radioisótopos em conjunto com a cintilografia planar para o imageamento pulmonar (WEST, 1967).

Posteriormente, houve grande avanço e técnicas que permitiam quantificações topográficas mais diversas foram desenvolvidas, o que abriu uma ampla gama de possibilidades para a aquisição de dados das relações \dot{V}/\dot{Q} acompanhadas das informações anatômicas regionais, permitindo a investigação mais acurada de diversas patologias. Todavia, devido às limitações dos métodos, ainda não era possível fazer previsões das trocas gasosas pulmonares “globais”. Isso permitiria a melhor avaliação das técnicas, ao ampliar o horizonte de validação cruzada, já que a gasometria arterial é facilmente obtida.

No início do séc. XXI, foi desenvolvido um método de imageamento funcional pulmo-

nar com capacidade de quantificar as concentrações globais de gases (MELO et al., 2003). Esse método, que é baseado *Positron Emission Tomography* (PET) e fornece dados topográficos de ventilação e perfusão, é o ponto de partida do estudo proposto no presente projeto, apresentado a seguir.

Uma vez que os dados de PET são inerentemente ruidosos (STROTHER; CASEY; HOFFMAN, 1990), supõe-se que devem passar por um processo de filtragem antes do processamento. Com o apoio de autores do estudo original (MELO et al., 2003), foi empreendida uma investigação sobre a influência da filtragem nas estimativas e predições obtidas por PET. Para isto foram aplicados diversos tamanhos de filtro aos dados “brutos” coletados no experimento original, que realizou o imageamento PET de um modelo animal (conjunto de sete ovelhas) antes e depois de uma broncoconstrição induzida por metacolina.

A técnica base do estudo tem a vantagem de fornecer estimativas regionais de ventilação, perfusão e pressões parciais de oxigênio e dióxido de carbono e da saturação de oxigênio, conjuntamente com a estimativa “global” da gasometria arterial, dado que também foi medido durante os experimentos. Há disponibilidade, portanto, de uma referência sobre a qualidade das estimativas (consideradas as limitações inerentes ao método).

Nesse contexto, o estudo da influência da filtragem nas estimativas e predições permitiria a investigação da importância da utilização do filtro, da relação entre o tamanho do filtro e comportamento das estimativas e da robustez do método original à filtragem dos dados “brutos”.

1.1 Objetivos do projeto

Foi empreendida uma análise exploratória das implicações da utilização de diferentes tamanhos de filtro nas estimativas de \dot{V}/\dot{Q} obtidas por PET, cujos objetivos são listados abaixo:

- Integrar e validar o conjunto de códigos do estudo original (MELO et al., 2003) utilizado para estimar os valores de ventilação, perfusão e pressões parciais locais e globais, disponibilizado por colaboradores do Massachusetts General Hospital (EUA).
- Desenvolver um algoritmo para o processamento das imagens “brutas” de PET de um modelo animal (ovelhas), antes e depois da lesão induzida, por diferentes tamanhos de filtros espaciais média-móvel.
- Desenvolver formas intuitiva e eficientes para a visualização dos indicadores obtidos após o processamento das variações filtradas dos dados PET “brutos”, visando à sintetização dos resultados em nível local (pixel), regional (dezenas de pixels) e global (todos os pixels pulmonares).
- Avaliar as implicações da utilização de diferentes tamanhos de filtro pela análise estatística da significância das diferenças encontradas para as estimativas de ventilação, perfusão e pressões parciais de oxigênio e dióxido de carbono; nos níveis local, regional e global.
- Indicar, dentre os tamanhos de filtro testados, o(s) mais adequados(s) (ou inadequados) à filtragem dos dados experimentais de um estudo previamente publicado dos mesmos colaboradores (MELO et al., 2005).

2 Revisão Bibliográfica

2.1 O sistema respiratório

O principal objetivo do sistema respiratório é a realização de trocas gasosas, pela transferência cíclica de ar para dentro e para fora dos pulmões, a fim de que as concentrações dos gases oxigênio (O_2) e dióxido de carbono (CO_2) do sangue que deixa os pulmões estejam em níveis compatíveis com as necessidades metabólicas do indivíduo (MARTINI; TIMMONS; TALLITSCH, 2009).

Funções pulmonares não-respiratórias

À parte do principal papel do sistema respiratório, a realização de trocas gasosas, para o qual está voltado o presente estudo, reservemos algumas linhas para listar funções que os órgãos do sistema respiratório humano desempenham em outros processos, dignas de nota.

Os órgãos do sistema respiratório estão intimamente envolvidos na produção da fala, no balanço ácido-base (BELLOMO; KELLUM, 2008), no metabolismo do tecido pulmonar (JOSEPH; PUTTASWAMY; KROVVIDI, 2013), no gerenciamento de materiais bioativos que venham a adentrar as vias aéreas (FISHMAN, 1977) e na filtragem química do sangue, por alterações na dinâmica de coagulação (SHETTY et al., 2008). Para os pulmões, podemos registrar ainda a interessante capacidade de atuar como reservatório de sangue (KIRKMAN, 2014), de forma que, caso necessário, a quantidade de sangue enviada ao átrio esquerdo (e então para a circulação sistêmica) possa ser ajustada rapidamente (VERSPRILLE; JANSEN, 1993).

Além das diversas funções citadas, recentemente evidências de que os pulmões participam da hematopoese (HOWELL; DONAHUE, 1937) foram comprovadas (LEFRANÇAIS et al., 2017). Na ocasião, estimou-se que os pulmões seriam responsáveis pela produção de cerca de 50% das plaquetas sanguíneas.

Um sistema que efetua ações tão diversificadas possui um grau significativo de complexidade a ele associada. Restringimos, nesse estudo, o horizonte à análise das trocas gasosas. Dessa forma, o trabalho tornou-se mais agradável e menos complexo, apesar posicionar-se, como veremos, longe da trivialidade. A seguir são apresentando as estruturas que compõe esse sistema.

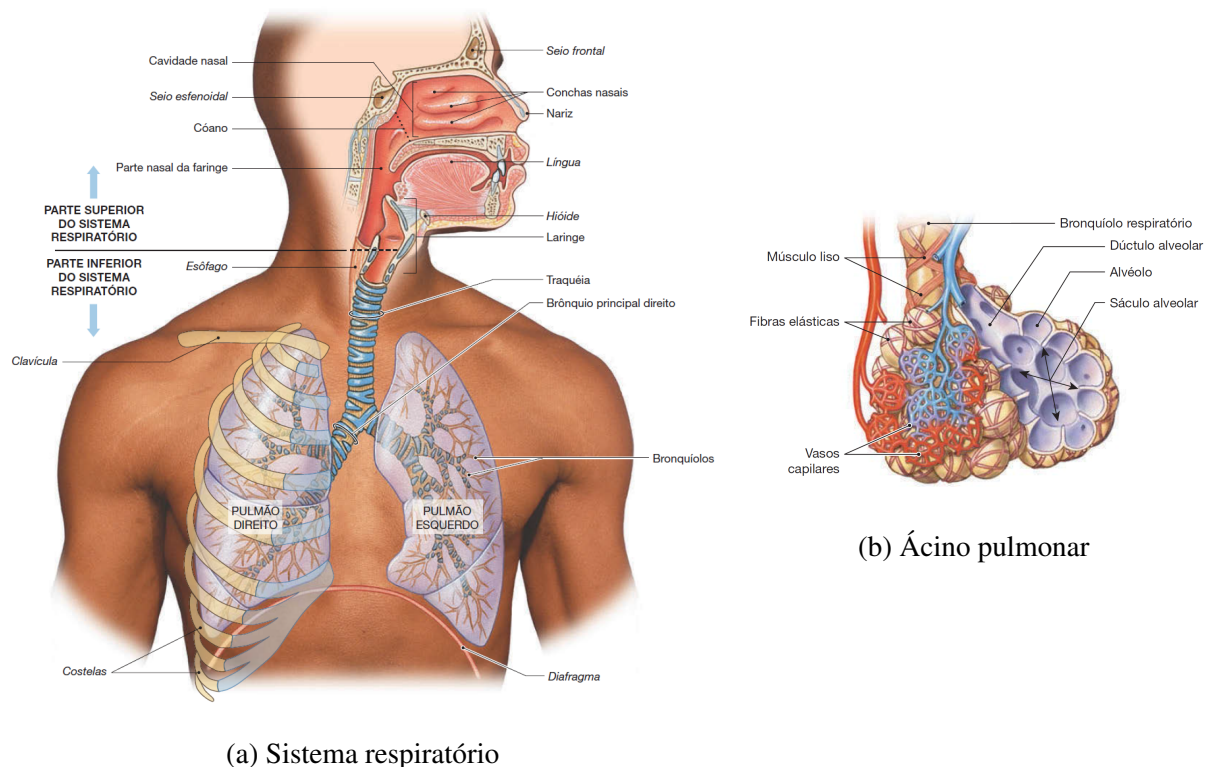
Fisiologia e Anatomia

Em relação à anatomia, o sistema respiratório pode ser dividido em estruturas pertencentes à parte superior e à parte inferior, como ilustra a figura 2a. A parte superior situa-se fora da caixa torácica, que é composta pelo nariz, a cavidade nasal, os seios paranasais e a faringe. Esta porção conduz e condiciona o ar, filtrando, aquecendo e umidificando-o. A laringe,

a traqueia, os brônquios e os pulmões constituem a parte inferior e fazem a filtragem fina do ar, removendo partículas menores e patógenos, por meio de propriedades do epitélio respiratório, como o movimento ciliar e a produção de muco (GUYTON; HALL, 2006).

Os pulmões, parte respiratória propriamente dita (DIO, 2002), são órgãos esponjosos que possuem cerca de 100 m² de superfície extremamente fina, a membrana alvéolo-capilar. Para alcançar tamanha superfície de contato, os brônquios dividem-se em bronquíolos e estes dividem-se novamente em cerca de 23 níveis até que se chegue à estrutura chamada lóbulo pulmonar (figura 2b). Nos lóbulos estão dispostos os dutos alveolares e os alvéolos, além de uma extensa rede de vasos capilares (HAEFELI BLEUER; WEIBEL, 1988). O conjunto de tecidos que atua na função principal do órgão, chamado de parênquima pulmonar é composto, portanto, pelos bronquíolos respiratórios, dutos alveolares, sacos alveolares, capilares e alvéolos.

Nas membranas das unidades alveolares (cerca de 300 milhões) ocorrem as trocas gasosas de forma passiva, por diferença de pressão parcial (WEST, 2008). Os ciclos respiratórios atuam reajustando o gradiente de pressão necessário para que ocorram as trocas gasosas. Estes ciclos se dão pelo movimento do diafragma (que faz com que a caixa torácica se encurte ou se alongue) e pela atuação dos músculos intercostais internos e externos (que alteram o diâmetro da caixa torácica). Ao alterar o volume da caixa torácica, ambos os movimentos criam uma diferença de pressão entre a abertura das vias aéreas e o interior dos pulmões, possibilitando entrada e saída cíclica de ar (GUYTON; HALL, 2006), renovando o ar alveolar pela mistura



(a) Sistema respiratório

(b) Ácino pulmonar

Figura 2: Representação do sistema respiratório humano e secção da organização alveolar distal. Fonte (MARTINI; TIMMONS; TALLITSCH, 2009).

com o ar atmosférico e, conseqüentemente, alterando as pressões parciais alveolares dos gases envolvidos na respiração. Adiante veremos mais detalhes desse mecanismo.

2.2 As trocas gasosas

Podemos analisar o processo de transferência de gases entre o ar e a corrente sanguínea como composto por três partes: de um lado a *ventilação alveolar*, no intermédio a chamada *barreira alvéolo-capilar* e do outro lado a *circulação pulmonar*. A figura 3 ilustra essa abstração.

Essas três partes correspondem, também, às primeiras etapas a serem percorridas pelo O_2 em seu caminho até as mitocôndrias, onde finalmente ocorre a chamada respiração celular, com a liberação de energia (adenosina trifosfato), de água e de dióxido carbono (AIRES, 2008). Parte do dióxido de carbono resultante da respiração celular percorre, então, o caminho inverso, até ser liberado na atmosfera pelas vias aéreas.

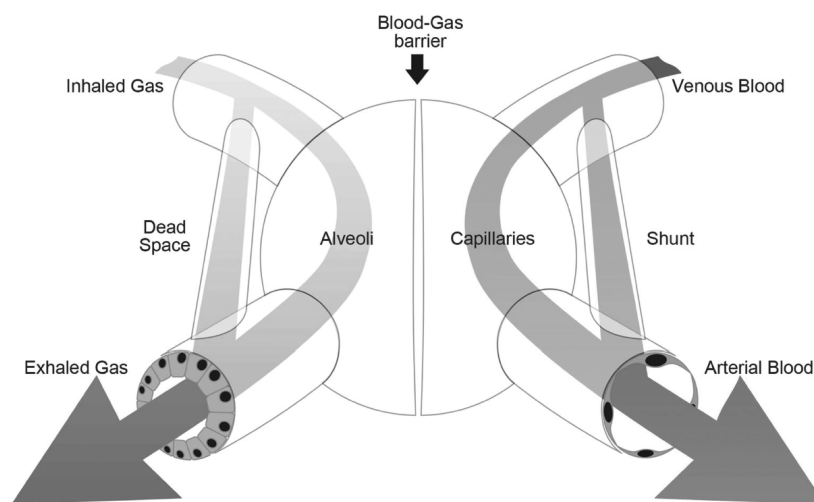


Figura 3: Modelo da interação entre ventilação e perfusão. A barreira alvéolo-capilar, permeável aos gases, está indicada pela seta e conecta o ar alveolar ao sangue dos capilares pulmonares. Fonte: (MURIAS et al., 2014).

Iniciaremos a inspeção do processo de trocas gasosas pela primeira das partes, responsável por levar o ar atmosférico até a barreira alvéolo-capilar: a ventilação.

2.2.1 Ventilação

Do volume de ar inspirado a cada ciclo, cerca de 70% é disponibilizado para a realização de trocas gasosas. Isto se dá porque, no caminho do ar até a barreira alvéolo-capilar, o ar atmosférico primeiramente precisa percorrer a chamada zona de condução e parte dele acaba por ficar nesse espaço (LEVITZKY, 2007).

À primeira vista, esta “perda” pode parecer expressiva. No entanto, observemos a figura 4, na qual está disposto um diagrama esquemático da ramificação das vias aéreas e seus

respectivos diâmetros, suas extensões e, de nossos especial interesse, suas áreas totais de seção transversal. A primeira zona é chamada zona de condução e é constituída (em média) pelas gerações (ramificações) de 0 a 16. Uma das principais características dessa zona é não possuir estruturas alveolares em suas paredes, o que significa que nessa porção não ocorrem trocas gasosas (WEST, 2008). À partir da zona 17, nos bronquíolos respiratórios, são ilustradas pequenas saliências que representam os primeiros alvéolos que o ar encontra. Conforme aumentam as bifurcações essas saliências se multiplicam e, na geração 23, temos os sacos alveolares, cujas paredes estão repletas de alvéolos e onde se encerram, portanto, as vias aéreas.

A área total de seção transversal das gerações está listada na última coluna. Algo notável é observado na transição entre a zona condutora e a zona respiratória (gerações 16 e 17): a seção transversal total aumenta consideravelmente. E mais, essa expansão progride nas gerações seguintes até atingir, na geração final, uma área total que é cerca de 50 vezes maior que a área de seção transversal da transição entre as zonas condutora e respiratória.

	Generation		Diameter, cm	Length, cm	Number	Total cross-sectional area, cm ²	
	Conducting zone	trachea	0	1.80	12.0	1	2.54
bronchi		1	1.22	4.8	2	2.33	
		2	0.83	1.9	4	2.13	
bronchioles		3	0.56	0.8	8	2.00	
		4	0.45	1.3	16	2.48	
terminal bronchioles		5	0.35	1.07	32	3.11	
	16	0.06	0.17	6×10^4	180.0		
Transitional and Respiratory zones	respiratory bronchioles	17	↓	↓	↓	↓	
		18	↓	↓	↓	↓	
		19	0.05	0.10	5×10^5	10^3	
	alveolar ducts	T ₃	20	↓	↓	↓	↓
		T ₂	21	↓	↓	↓	↓
		T ₁	22	↓	↓	↓	↓
	alveolar sacs	T	23	0.04	0.05	8×10^6	10^4

Figura 4: Representação esquemática das ramificações das vias aéreas humanas, com as dimensões aproximadas. Fonte: (LEVITZKY, 2007).

Ocorre que, como o mesmo fluxo de ar que entra pela traqueia é aquele que atinge os sacos alveolares, há um brusco decréscimo na velocidade do ar na transição entre as zonas de condução e respiratória, devido a esse abrupto aumento da seção transversal total. Esse fato traz implicações essenciais para a eficiência das trocas gasosas. Nas zonas condutoras, com a

velocidade significativa do ar, ele é transportado por convecção. Nas áreas respiratórias, por outro lado, a velocidade é tão baixa que o movimento do ar se dá por difusão (CHANG, 1988). E por difusão, como veremos na seção 2.2.2, esses gases podem atingir a corrente sanguínea.

A diferenciação entre as zonas das vias aéreas, dentre outras implicações, faz com que patógenos e pequenas partículas inaladas tendam a ficar retidos entre as áreas condutora e de transição, poupando os sacos alveolares de lidar com tais “intrusos”. Há, também, diferenciação na constituição das células epiteliais das vias aéreas conforme aumentam as gerações (CRAPO et al., 1982). As zonas condutoras possuem cílios que podem remover essas partículas ou patógenos indesejados e têm constituição mais robusta. As zonas respiratórias, por sua vez, são compostas por estruturas extremamente finas e adequadas, portanto, à difusão de gases.

No início desta seção foi afirmado que uma parte significativa do ar inspirado não é disponibilizada para trocas gasosas. Esclarecidos (em parte) o papel e necessidade dessa “perda” associada ao ar inspirado, voltemos nossa atenção à questão dos volumes envolvidos nesse processo.

A figura 5 esquematiza os volumes e fluxos respiratórios tipicamente encontrados em humanos saudáveis. Se, em média, a quantidade de ar inspirada por ciclo for cerca de 500 ml, o volume de ar atmosférico que atinge os alvéolos seria 350 ml. O restante ficaria, então, retido na zona de condução (aproximadamente 150 ml). Esse volume retido é equivalente ao que é chamado de *espaço morto anatômico*. O termo “morto” deve-se ao fato de que nessa porção das vias aéreas não ocorrem trocas gasosas e o termo “anatômico” refere-se à morfologia das vias aéreas pulmonares (HSIA; HYDE; WEIBEL, 2016).

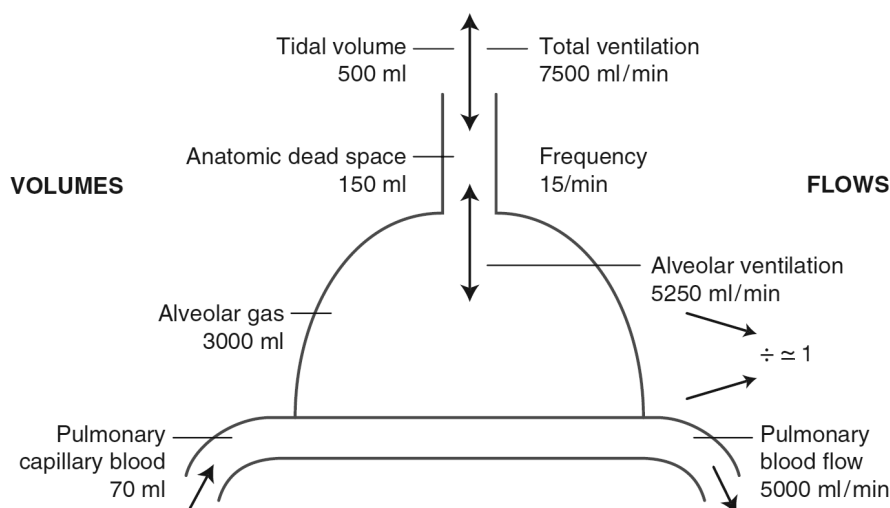


Figura 5: Diagrama unicompartimentar dos pulmões, com valores típicos de volumes e fluxos de ar e sangue. Fonte: (WEST, 2008).

O termo “anatômico” também é utilizado para diferenciar este de um outro tipo de espaço morto, o fisiológico. O *espaço morto fisiológico* seria o volume pulmonar que não realiza trocas gasosas. Em indivíduos saudáveis, o espaço morto anatômico e o espaço morto fisiológico são aproximadamente iguais, pois a porção que não realiza trocas gasosas é a zona de condução. No entanto, na presença de patologias, regiões da zona de transição ou da zona respiratória encontrariam-se inaptas para a execução de trocas gasosas e, dessa forma, o espaço morto fisiológico seria diferente (maior) do que o espaço morto anatômico (ROBERTSON, 2015).

Outros conceitos importantes estão representados na figura 5. Chama-se *ventilação total* (equação 2.1) o produto do volume corrente (volume inspirado a cada ciclo, V_T) pela frequência respiratória (*Respiratory Rate*, RR). A *ventilação alveolar* (equação 2.2), semelhantemente, é o produto do volume alveolar (V_A) pela frequência respiratória.

$$\dot{V}_T = V_T \cdot RR \quad (2.1)$$

Como o volume corrente é composto pela soma do volume alveolar e do volume do espaço morto (V_D), temos:

$$\dot{V}_A = (V_T - V_D) \cdot RR \quad (2.2)$$

A *ventilação alveolar*, obtida na equação acima merece atenção especial, uma vez que define a quantidade de ar efetivamente disponível para a realização de trocas gasosas. E, embora os valores de volume corrente possam ser facilmente obtidos, o mesmo não ocorre com o volume alveolar. Para que se obtenha o volume alveolar (volume de gás alveolar contido no volume corrente), é necessária a medida do volume de espaço morto, como mostra a equação 2.2.

Apesar do volume do espaço morto poder ser estimado (STAHL, 1967) a partir de outros dados fisiológicos, há uma outra forma (que não requer dados do espaço morto) de se obter a estimativa de ventilação alveolar: pela concentração de CO_2 no ar expirado. Como a concentração de CO_2 no ar atmosférico é negligenciável (<0,05%) e não ocorrem trocas gasosas no espaço morto anatômico, todo o CO_2 expirado origina-se do gás alveolar. Ou seja:

$$\dot{V}_A = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{F_{CO_2}} \quad (2.3)$$

onde \dot{V}_{CO_2} é a taxa de expiração de dióxido de carbono e F_{CO_2} é a concentração fracional do mesmo gás. Como a pressão parcial de um gás é proporcional à sua concentração em uma mistura, podemos escrever:

$$\dot{V}_A = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{P_{CO_2}} \cdot K \quad (2.4)$$

onde K é uma constante que relaciona-se à pressão atmosférica. Esta equação é bas-

tante utilizada e é chamada de *equação da ventilação alveolar*.

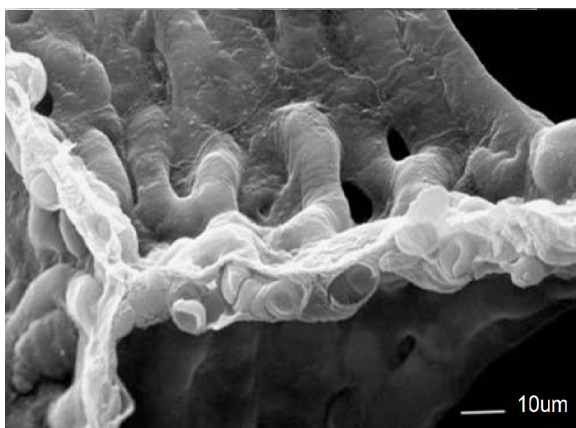
Determinada a ventilação alveolar, voltemos nossa atenção aos mecanismos pelos quais ocorrem as trocas gasosas entre o ar alveolar e os capilares sanguíneos e, em seguida, como a circulação pulmonar atua para permitir que esses gases sejam posteriormente distribuídos (e coletados) ao (do) restante do corpo, na medida da necessidade metabólica.

2.2.2 Difusão e Circulação pulmonar

Como descrito no tópico anterior, na zona respiratória o movimento dos gases se dá por difusão (CHANG, 1988). Por difusão, também, os gases atravessam a barreira alvéolo-capilar. Vejamos, então, algumas características dessa barreira que é permeável a gases.

As figuras 6a e 6b exibem a arquitetura intralveolar de pulmões humanos e foram obtidas, respectivamente, por microscópios eletrônicos de varredura e de transmissão. Cada uma das paredes observadas contém redes de capilares e barreiras extremamente finas que separam o sangue do ar alveolar. Na figura 6a essa estrutura pode ser observada em três dimensões. Capilares sanguíneos e glóbulos vermelhos são prontamente visualizados.

Já na figura 6b é apresentada a seção transversão da rede de capilares. É possível visualizar as finas barreiras alvéolo-capilares (uma indicada pela seta), juntamente com as células que as compõe, com ar alveolar (em cinza claro) circundando-as de um lado e capilares pulmonares do outro (e, ao fim do capilar, ar alveolar novamente). Verifica-se que os capilares sanguíneos e os glóbulos vermelhos têm ordem de grandeza semelhantes. Nessa figura, também é possível observar quão estreita é a barreira alvéolo-capilar, da ordem de $1\mu\text{m}$. Vejamos adiante quais variáveis determinam a taxa de difusão dos gases por essa delicada barreira.



(a) Rede de capilares em três dimensões



(b) Seção transversão dos capilares pulmonares

Figura 6: Arquitetura intralveolar de pulmões humanos obtida por microscópios eletrônicos de varredura e de transmissão. Fonte (HSIA; HYDE; WEIBEL, 2016).

A taxa de difusão de gases através de uma porção de tecido, ilustrada na figura 7, é regida pela lei de Fick:

$$\dot{V}_{gas} = \frac{A}{T} \cdot D \cdot (P_1 - P_2) \quad (2.5)$$

onde \dot{V}_{gas} é a taxa de transferência do gás, A é a área da superfície, T é a espessura da membrana, D é uma constante que relaciona-se à solubilidade do gás e à sua massa molecular e $P_1 - P_2$ é a diferença das pressões parciais do gás entre os dois lados da barreira.

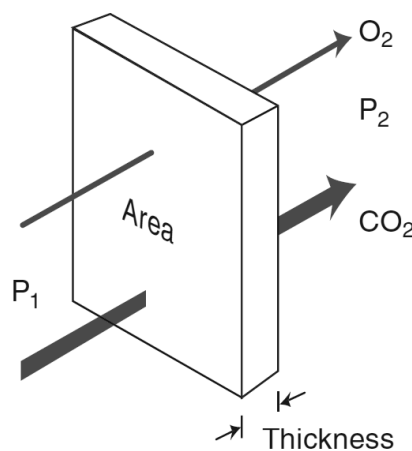


Figura 7: Difusão de gases através de uma porção de tecido e variáveis relacionadas.
Fonte: (WEST, 2008).

Para uma estrutura intrincada como a pulmonar, não é possível medir, em vida, a área ou a espessura total da barreira alvéolo-capilar. Assim, a relação $A/T \cdot D$ é aproximada por D_L , que é a capacidade de difusão pulmonar. D_L é uma aproximação que inclui a área, as espessuras e as propriedades de difusão dos tecidos envolvidos (CRAPO et al., 1988).

Essa estimativa (D_L) é feita pela inalação de pequenas quantidades de monóxido de carbono (CO) e, em seguida, pela medida pela diferença entre as concentrações de CO inspirado e expirado. Apesar do monóxido de carbono ser um gás extremamente tóxico, devido à alta afinidade pela hemoglobina (que acaba por reduzir a capacidade de transporte de O_2), ele não representa perigo na breve inalação de baixas concentrações (BORLAND; HIGENBOTTAM, 1989).

Reescrevendo a equação 2.5 para o oxigênio, obtemos a equação 2.6. Dessa forma, a *capacidade de difusão pulmonar para o oxigênio* é o volume de O_2 transferido por minuto, por mmHg de diferença das pressões parciais alveolar e sanguínea.

$$D_L = \frac{\dot{V}_{O_2}}{P_1 - P_2} \quad (2.6)$$

A difusão do oxigênio através da membrana alvéolo-capilar é ilustrada na figura 8. O sangue entra nos capilares com a pressão parcial de oxigênio (PO_2) em cerca de 40 mmHg e, através da membrana alvéolo-capilar (cuja espessura é da ordem de micrômetros), recebe O_2 por difusão do gás alveolar, no qual a PO_2 é de cerca de 100 mmHg (FELICI; FILOCHE; SAPOVAL, 2004).

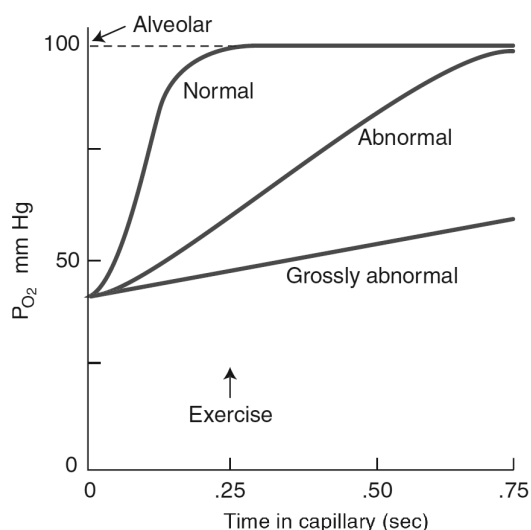


Figura 8: Alteração da PO_2 durante a oxigenação do sangue venoso. Diferenças expressivas são observadas quando a difusão é anormal. Fonte: (WEST, 2008).

Para o caso da membrana de espessura normal, a PO_2 sanguínea iguala-se à alveolar em cerca de 0,25 segundos. Quando há espessamento da membrana, o tempo necessário é triplicado. Em situações extremamente anormais o tempo de contato entre o sangue e a membrana não é suficiente para que as pressões se igualem resultando, então, em menor quantidade de O_2 sanguíneo. Isto ocorre porque, como visto na equação 2.5 a quantidade de gás é inversamente proporcional à espessura da membrana (figura 7). Além do caso de espessamento da barreira, a diminuição da taxa de difusão do O_2 pode ocorrer pelo exercício físico intenso – o aumento do débito cardíaco causa a diminuição do tempo de contato entre o sangue nos capilares (BURNHAM et al., 2009) – e por hipóxia alveolar (CAPEN; LATHAM; WAGNER, 1981), resultante da queda na diferença entre as pressões parciais de O_2 do ar alveolar e do sangue venoso.

A difusão do dióxido de carbono, por outro lado, é cerca de 20 vezes mais rápida que para o O_2 , devido à alta solubilidade do CO_2 (a solubilidade é uma das variáveis da equação 2.5). Portanto, parece pouco provável que dificuldades de difusão ocorram com o CO_2 . Entretanto, o CO_2 é carregado pelo sangue em três formas – fisicamente dissolvido, compostos de carbamino e íons de bicarbonato (MCMURTRIE et al., 2004) – e como a reação do CO_2 com a hemoglobina é complexa (FORSTER, 1982), é possível que ocorram dificuldades em sua difusão em patologias que afetem a barreira alvéolo-capilar.

Observando os mecanismos de difusão, pode-se supor que uma estrutura composta por barreiras tão finas é bastante frágil, além de ser facilmente colapsável. E, de fato, o é. Entretanto, alguns mecanismos, como um certo tipo de células de colágeno que compõe as barreiras, a produção de surfactante – que reduz drasticamente a tensão na camada superficial alveolar (BACHOFEN et al., 1987) – e a manutenção do gradiente de pressão transpulmonar fazem com que, em indivíduos saudáveis, essas estruturas (ou grande maioria parte delas) se mantenham estáveis.

Outra fator importante para a estabilidade dessas estruturas é o balanço entre as pressões do ar alveolar e dos capilares pulmonares. Observemos, a seguir, essas (e outras) funções e características da circulação pulmonar.

Circulação pulmonar

Nos pulmões, as artérias que recebem sangue venoso bombeado pelo ventrículo direito se ramificam diversas vezes (assim como as vias aéreas) até se transformarem nos delicados capilares alveolares. A figura 9 ilustra essa concepção. É formada, assim, uma rede intrincada de vasos, chamada por alguns fisiologistas de *sheet flow*, porque já não faria sentido analisar individualmente os capilares (FUNG; SOBIN, 1969).

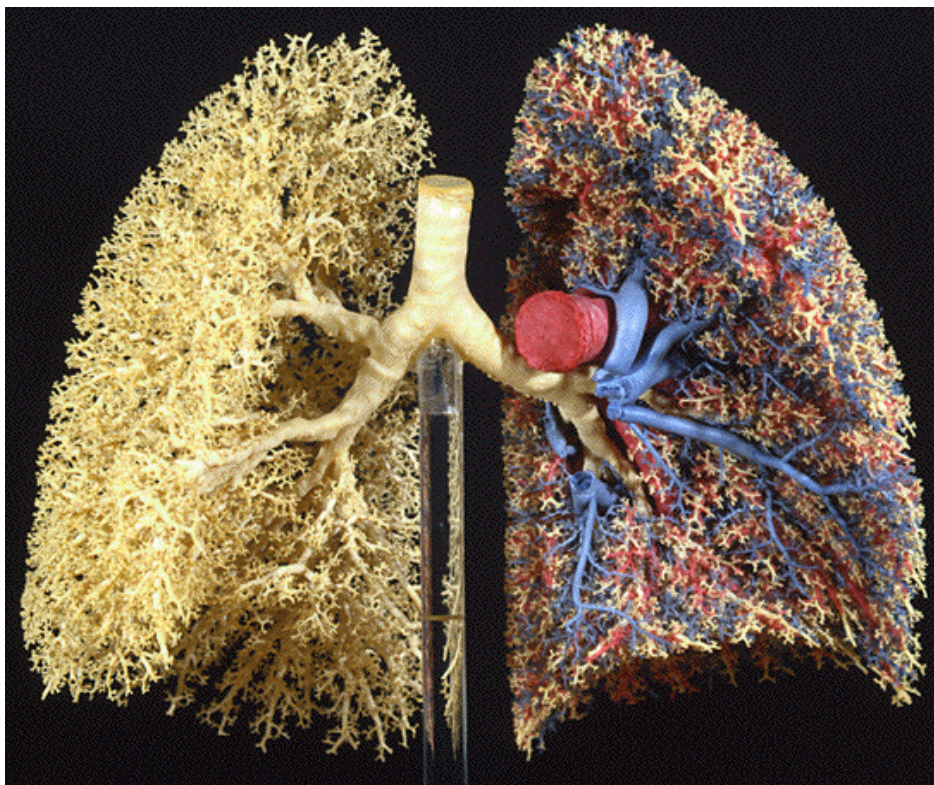


Figura 9: Estrutura fractal (ALTEMEIER; MCKINNEY; GLENNY, 2000) das vias aéreas (à esquerda, em amarelo) e da circulação pulmonar (à direita). As artérias pulmonares foram representadas em vermelho e as veias em azul. Fonte: (HSIA; HYDE; WEIBEL, 2016).

Foi verificado que as artérias pulmonares (desoxigenadas, vale lembrar) se ramificam juntamente com as vias aéreas, acompanhando-as e que as veias pulmonares, ao contrário, vêm de regiões mais distais para coletar o sangue oxigenado por essa rede. De fato, para a diferenciação entre veias e artérias pulmonares (que também contêm uma quantidade muito pequena de músculos lisos), é interessante observar se esses vasos acompanham vias aéreas (HSIA; HYDE; WEIBEL, 2016).

A pequena circulação ou circulação pulmonar é um sistema vascular de baixa pressão (e de baixa resistência) que está disposto em série com a circulação sistêmica (ou grande circulação), como mostra a figura 10. Dessa forma, a constituição de seus vasos é bem diferente da dos vasos sistêmicos.

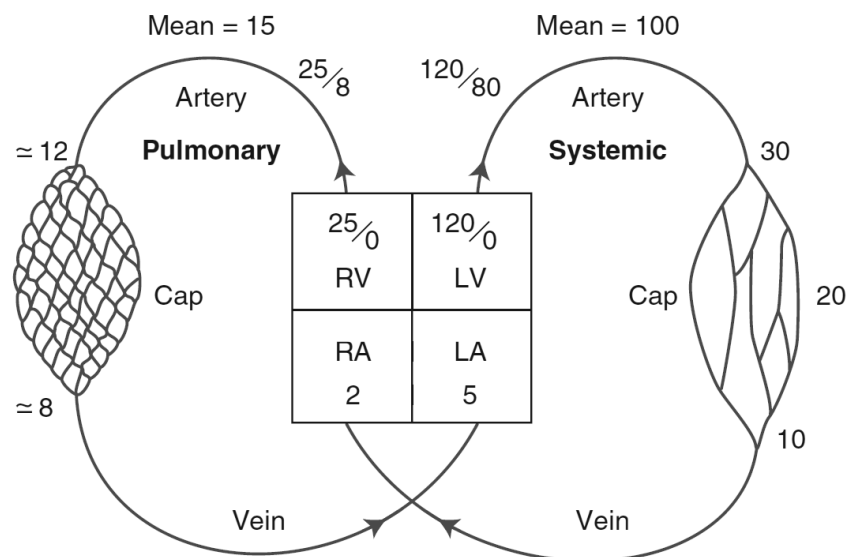


Figura 10: Pressões usuais dos sistemas circulatórios pulmonar e sistêmico (em mmHg).
Fonte: (WEST, 2008).

Capilares pulmonares se dispõem individualmente entre as barreiras alvéolo-capilares e são virtualmente cercados por ar alveolar, de forma que estão bastante suscetíveis à distensão e ao colapsamento, caso a pressão dentro desses vasos seja menor ou maior que a do ar alveolar. Isto é, seu calibre é determinado pela diferença entre a pressão do ar alveolar e a pressão dos capilares (WEST, 2008). Normalmente a pressão nos capilares é próxima à do ar alveolar que, por sua vez, estima-se ser bem próxima à pressão atmosférica (cerca de 700 mmHg, já computada a pressão de vapor da água) e, portanto, muito maior que as pressões médias da circulação pulmonar (veja a figura 10). As veias e artérias de maior diâmetro, por outro lado, têm pressões muito menores que a do ar alveolar e são mantidas abertas pela tração do parênquima pulmonar que as rodeia.

O volume de sangue que circula pelos pulmões por unidade de tempo (perfusão, \dot{Q}) pode ser calculado pela titulação das concentrações de O_2 nas artérias (C_{aO_2}) e veias ($C_{\bar{v}O_2}$) pulmonares (algo não trivial, registre-se, pois é necessário posicionar um cateter na artéria

pulmonar). O princípio de Fick, utilizado para calcular \dot{Q} , afirma que o consumo de O_2 por unidade de tempo, medido na abertura das vias aéreas é igual à quantidade de O_2 absorvida pelo sangue que passa pelos pulmões (também por unidade de tempo). Assim, podemos escrever:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{Q} \cdot (C_{aO_2} - C_{\bar{V}O_2}) \quad (2.7)$$

rearranjando os termos, a perfusão pulmonar \dot{Q} pode ser determinada por:

$$\dot{Q} = \frac{\dot{V}_{O_2}}{C_{aO_2} - C_{\bar{V}O_2}} \quad (2.8)$$

Vistas as estruturas e mecanismos necessários para que as trocas gasosas ocorram de forma adequada, voltemos nossa atenção para as situações em que essas trocas *não* se realizam como esperado. Nessa condição, a primeira observação clínica é a diminuição da saturação de oxigênio no sangue arterial, cujas causas são exploradas a seguir.

2.3 Redução na eficiência das trocas gasosas

A hipoxemia é uma condição de baixa “disponibilidade de oxigênio” ou baixa pressão parcial de oxigênio no sangue. A PO_2 é determinada pelo balanço entre a taxa de remoção de O_2 pelo sangue (gasto no metabolismo) e a taxa de reposição de O_2 no sangue pela ventilação alveolar.

A hipoxemia, seguida de hipóxia (termo usado para redução da PO_2 nos *tecidos*) tem potencial de causar graves danos, já que as células cerebrais (pelo seu elevado metabolismo) e cardíacas, em especial, têm alta sensibilidade a baixos níveis de oxigênio. Essa condição é facilmente identificada na prática clínica e deve ser mitigada rapidamente. Para restabelecer os níveis adequados de O_2 , entretanto, é necessário identificar a causa, pois as indicações de manejo podem ser diferentes (WEST, 2008). Quatro são as possíveis causas da hipoxemia, descritas a seguir.

2.3.1 Hipoventilação, Limitação da difusão e *Shunt*

Dentre as causas da hipoxemia (para um indivíduo que respire ar atmosférico não-rarefeito, ressalte-se), a hipoventilação, a limitação da difusão e o aumento do shunt (ilustradas na figura 11) são relativamente simples e serão revistas conjuntamente nesta subseção.

Hipoventilação

Na hipoventilação (apresentada na figura 11, pela linha pontilhada), a diminuição da PO_2 ocorre pela redução da ventilação alveolar. Esta condição de redução de fornecimento de

gás aos alvéolos pelas vias aéreas pode ser causada por uma alta resistência respiratória ou por drogas que paralisem a musculatura envolvida na respiração (PIPER; YEE, 2014).

Uma vez que a renovação do ar é limitada e que a produção de CO_2 celular se mantém, na hipoventilação também há aumento da pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2), no gás alveolar e no sangue arterial (hipercapnia). Isto evidencia-se na relação entre ventilação alveolar e pressão parcial de dióxido de carbono, variáveis inversamente proporcionais, como descreve a equação 2.4.

Limitação de difusão

A figura 11 apresenta, pela linha cheia, uma abstração da queda na PO_2 para pulmões saudáveis. Já a limitação da difusão é ilustrada pela linha tracejada (na região rotulada como *Diffusion*), na passagem do gás do ar alveolar para os capilares.

Limitações no processo de difusão, modelado pela lei de Fick (equação 2.5), como citado anteriormente, podem se dar por alteração nas variáveis envolvidas, incluindo a diminuição da diferença das pressões parciais entre o ar alveolar e o sangue venoso. Esta diminuição pode ser causada pela respiração em altas altitudes (BARTLETT; REMMERS, 1971; GROVER et al., 1988) ou pelo exercício físico (DEMPSEY; HANSON; HENDERSON, 1984) intenso (há redução do tempo de contato entre o sangue e a membrana) ou, de forma notória, na situação em que se peça a um indivíduo que execute exercícios físicos intensos em regiões de altitudes elevadas.

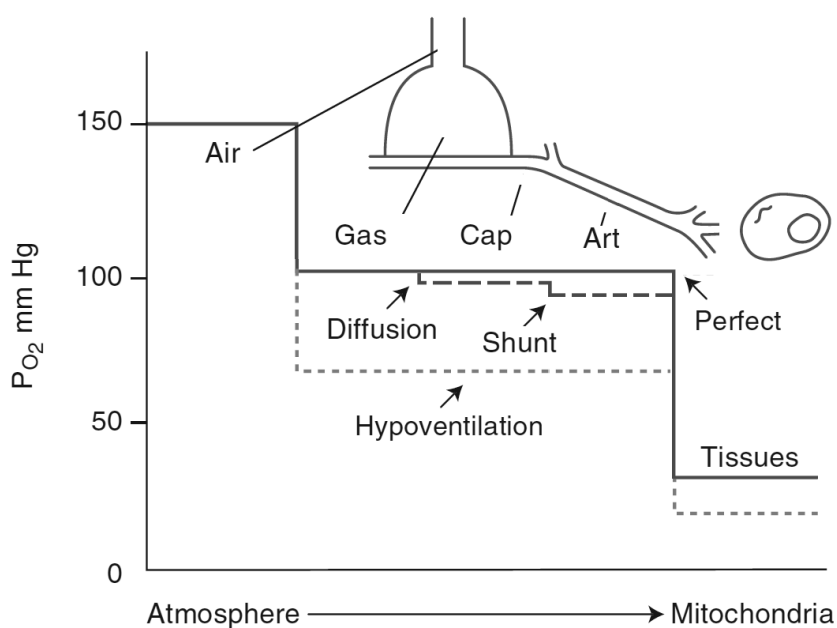


Figura 11: Diagrama de queda na PO_2 causada por hipoventilação (linha pontilhada), limitação de difusão e *shunt* (linha tracejada). A linha cheia ilustra a queda de O_2 intrínseca ao processo fisiológico. Fonte (WEST, 2008), modificado.

Outras alterações que podem reduzir a difusão são patologias que causem espessamento da membrana alvéolo-capilar e a variação da área de superfície de troca gasosa. Relacionar essa última alteração como origem para a diminuição da difusão pode parecer controverso, já que ela também encaixa no tópico de desequilíbrio das relações ventilação-perfusão, apresentada adiante. Entretanto, ela foi aqui listada, já que área da superfície de troca também é, também, uma das variáveis da equação de Fick (equação 2.5).

Shunt

Outro motivo pelo qual a PO_2 no sangue arterial pode permanecer menor que a PO_2 alveolar é o desvio de sangue, ilustrado na figura 11 (pela segunda queda na linha tracejada, na região rotulada como *Shunt*).

Shunt é a situação na qual certa quantidade de sangue retorna ao sistema arterial sem ter passado pelo pulmão, ou sem passar por regiões pulmonares ventilada (CHILVERS et al., 1988). Em pessoas saudáveis, uma pequena quantidade de sangue é desviada pela artéria bronquial (parte do sangue que oxigena a estrutura retorna à veia pulmonar e mistura-se com o sangue arterial) e pela veia coronária (pequenas veias cardíacas drenam sangue para o ventrículo esquerdo, cujo sangue é oxigenado). Alguns pacientes podem, ainda, apresentar uma pequena ligação entre as artérias e veias pulmonares (fístula arteriovenosa pulmonar).

2.3.2 Desequilíbrio nas relações ventilação-perfusão

A quarta causa de hipoxemia (e objeto desse estudo) é o desequilíbrio das relações ventilação-perfusão. Ocorre que, mesmo com o correto funcionamento das estruturas e mecanismos de movimento do ar para dentro e para fora dos pulmões, de difusão dos gases pela barreira alvéolo-capilar e de chegada e saída do sangue nos alvéolos capilares, pode haver degradação da eficiência das trocas gasosas. Nestes casos, há um desequilíbrio entre os fluxos de ar e de sangue que chegam às diversas regiões do pulmão.

As relações locais entre a quantidade de ar ventilada e o fluxo de sangue são chamadas relações ventilação-perfusão (\dot{V}/\dot{Q}). Criticamente, o desequilíbrio das relações ventilação-perfusão pode impossibilitar o transporte dos gases pela barreira alvéolo-capilar. Em patologias pulmonares frequentemente a diminuição da eficiência das trocas gasosas é devida ao desequilíbrio destas relações (BAUMGARDNER; HEDENSTIERNA, 2016).

A importância das relações ventilação-perfusão é o fato de que elas determinam a eficiência das trocas gasosas pulmonares (WEST, 1977). A figura 12 ilustra a dinâmica deste processo. Este modelo representa simplificada a ventilação (taxa de adição de corante, \dot{V}) e a perfusão (fluxo de líquido, \dot{Q}) em uma unidade alveolar.

A concentração de corante no interior da unidade e no líquido que a deixa é definida pela relação \dot{V}/\dot{Q} . Da mesma forma, as concentrações e, conseqüentemente, as pressões parciais *alveolares* dos gases são determinadas pela relação entre a ventilação e a perfusão. Este

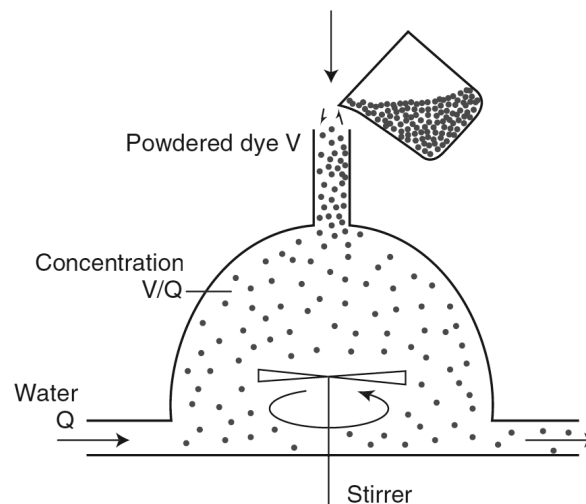


Figura 12: Modelo ilustrativo da dinâmica das relações ventilação-perfusão. A taxa de adição de corante corresponde à ventilação e o fluxo de água corresponde à perfusão. Fonte (WEST, 2008).

modelo pode ser estendido para as pressões parciais de oxigênio, de dióxido de carbono e de quaisquer outros gases.

A chave para o entendimento das relações \dot{V}/\dot{Q} está na forma como os gases atravessam a barreira alvéolo-capilar. Vimos que as trocas gasosas pulmonares ocorrem de forma passiva, por difusão, de acordo com o gradiente de concentração dos gases na barreira alvéolo-capilar. Assim, de um lado da barreira, a ventilação alveolar fornece O_2 e remove CO_2 dos pulmões enquanto, o outro lado, o sangue venoso devolve CO_2 aos pulmões e absorve O_2 do ar alveolar.

Como as pressões parciais de O_2 e de CO_2 venosas estão determinadas pelas necessidades metabólicas do indivíduo (definidas fora dos pulmões, portanto) e, como explicitado há dois parágrafos, as relações ventilação-perfusão determinam as *pressões parciais alveolares* dos gases, o *gradiente de pressões parciais* na barreira alvéolo-capilar é determinado pela relação ventilação-perfusão (LEVITZKY, 2007) e, conseqüentemente, a eficiência das trocas gasosas (veja a equação 2.5).

Isto considerado, ocorre que, se uma quantidade significativa de regiões pulmonares apresentar desequilíbrio nas relações ventilação-perfusão, a troca gasosa de ambos O_2 e CO_2 pode ser prejudicada. Alterações nas relações de ventilação-perfusão são relacionadas na figura 13. $\dot{V}/\dot{Q} = 1$ é a condição normal. A linha representa as possíveis configurações de pressões parciais *alveolares* de O_2 e de CO_2 . Estas configurações dependem de curvas não-lineares de dissociação de ambos os gases. Ao diminuir a ventilação, a relação \dot{V}/\dot{Q} é reduzida. Isto criticamente representa um *shunt*. Por outro lado ao reduzir a perfusão, a relação \dot{V}/\dot{Q} aumenta. No limite esta configuração representa um espaço morto (região ventilada mas não perfundida).

Descritas as características e o relevante papel das relações ventilação-perfusão, na seção seguinte serão abordadas as técnicas que podem ser utilizadas para sua estimativa.

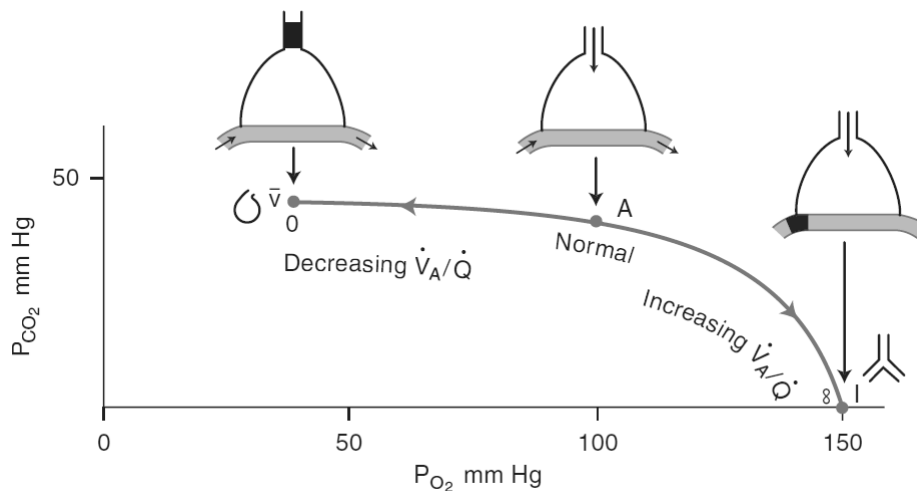


Figura 13: Relações ventilação-perfusão e a determinação das pressões parciais alveolares de O_2 e de CO_2 .
Fonte: (WEST, 2008).

2.4 Estimativa das relações ventilação-perfusão

A MIGET (*Multiple Inert Gas Elimination Technique*) é, atualmente, considerada o padrão ouro para a obtenção de estimativas globais das distribuições de \dot{V}/\dot{Q} (WAGNER; SALTZMAN; WEST, 1974). Esta técnica se baseia no princípio de conservação de massa e as estimativas são obtidas através da infusão venosa de gases inertes de diferentes solubilidades (que não são tipicamente encontrados no corpo) e posterior medida das concentrações desses gases no sangue venoso, arterial e no ar expirado (BAUMGARDNER; HEDENSTIERNA, 2016). Isto configura, portanto, o caráter global das estimativas obtidas pelo método.

Com essa técnica podem ser obtidas distribuições de ventilação e perfusão, como ilustra a figura 14. Um padrão aparentemente normal é observado na figura 14a, no entanto com alto nível de *shunt*, que pode indicar pneumonia, edema pulmonar ou atelectasia, entre outros (WAGNER, 2012). Já a distribuição observada na figura 14b é tipicamente encontrada em doenças obstrutivas das vias aéreas (LENFANT; OKUBO, 1968), como asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD) e a broncoconstrição induzida, presente nos dados experimentais utilizados neste estudo.

No entanto, como as taxas de ventilação e de perfusão devem combinar-se em escala alveolar (PETERSSON; GLENNY, 2014), as medidas de relações ventilação-perfusão “globais” devem ter sua utilidade contextualizada como uma aproximação do comportamento do conjunto de todas as unidades alveolares (da ordem de milhões). Dessa forma, no MIGET obtém-se uma descrição da funcionalidade total do pulmão, não sendo possível visualizar informações anatômicas regionais (KAPITAN; WAGNER, 1987).

Soma-se a isto o fato de que as medidas “globais” pulmonares refletem em maior parte as porções saudáveis dos pulmões (GATTINONI et al., 1987) e de que, frequentemente, o interesse nas mensurações recai na quantificação e qualificação de porções lesionadas, pois

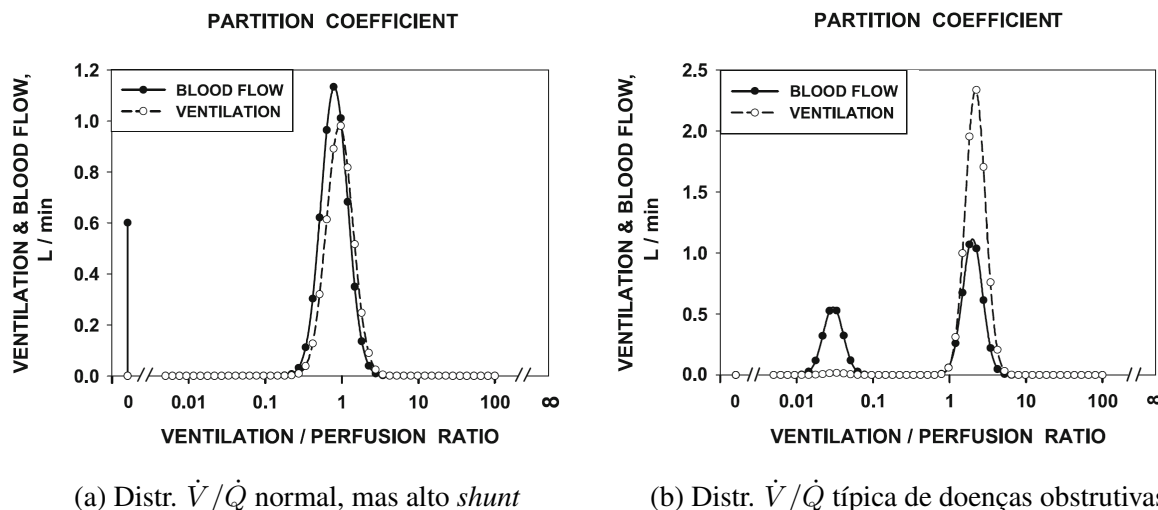


Figura 14: Distribuições \dot{V}/\dot{Q} obtidas por MIGET. À esquerda, distribuição aparentemente normal, mas com alto nível de *shunt* e à direita distribuição encontrada em doenças obstrutivas das vias aéreas. Fonte (WAGNER, 2012).

visam um melhor entendimento de mecanismos patológicos. Nesse cenário o desenvolvimento de técnicas que fornecessem também informações topológicas foi impulsionado.

Informações regionais (ou topológicas) relativas às relações ventilação-perfusão são particularmente importantes porque, como discutido na subseção 2.3.2, elas têm um papel chave na dinâmica das trocas gasosas. Outro ponto relevante é que as relações \dot{V}/\dot{Q} podem ser alteradas tanto por patologias que afetem a ventilação, quanto por aquelas que alterem a perfusão. Assim, informações topológicas das relações \dot{V}/\dot{Q} seriam sensíveis indicadores para o estudo de variadas doenças pulmonares (RIZI et al., 2004).

As primeiras técnicas que forneceram informações anatômicas regionais das distribuições de relações \dot{V}/\dot{Q} foram desenvolvidas na década de 50 e utilizavam gases de radioisótopos em conjunto com a cintilografia planar para o imageamento pulmonar (WEST, 1967).

Posteriormente, houve grande avanço e técnicas que permitiam quantificações topográficas mais diversas foram desenvolvidas. Dentre essas estão: a utilização do gás ^3He hiperpolarizado magnetizável em conjunto com a *Magnetic Resonance Imaging*, MRI (KAUCZOR et al., 1996); a utilização do Xenônio não-radioativo em conjunto com a *Computed Tomography*, CT (KRECK et al., 2001); a utilização de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA aerolisado inalado (para imagens de ventilação) seguida da utilização de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA injetado por via intravenosa (para imagens de perfusão) em conjunto com a *Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT (PALMER et al., 2001); e, finalmente, a utilização de ^{13}N inalado ou injetado em conjunto com a *Positron Emission Tomography*, PET (TREPPO; MIJAILOVICH; VENEGAS, 1997).

A disponibilidade dessas técnicas abriu uma ampla gama de possibilidades para a aquisição de dados das relações ventilação-perfusão acompanhadas das informações anatômicas regionais, permitindo a investigação mais acurada de diversas patologias. Todavia, ainda não era possível fazer previsões das trocas gasosas pulmonares “globais” a partir delas e, consequente-

mente, a validação cruzada era restrita.

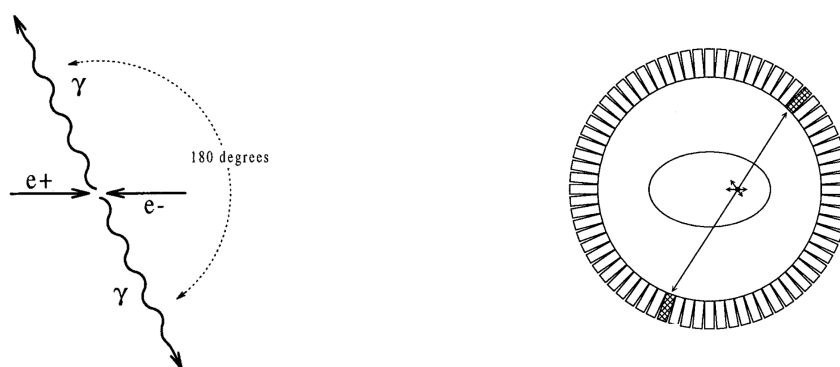
Um método de imageamento funcional pulmonar baseado em PET, com capacidade de quantificar as concentrações globais dos gases, predizendo a gasometria venosa e arterial, ao mesmo tempo em que fornece dados topográficos de ventilação e perfusão, foi desenvolvido cerca de 50 anos depois da primeira iniciativa de imageamento topográfico pulmonar, na início do séc. XXI (MELO et al., 2003), e é o ponto de partida do estudo proposto no presente projeto, apresentado a seguir.

Antes, entretanto, deve-se considerar que embora a MIGET seja referência para a estimativa de relações \dot{V}/\dot{Q} globais, ainda não há padrão ouro para a estimativa local dessas relações, de forma que a técnica derivada de dados de PET possui larga vantagem pelo fato de ter a capacidade de prever a gasometria global, o que amplia seu o horizonte de validação.

Adiante faremos uma breve revisão sobre a técnica de imageamento baseada na emissão de pósitrons, pela qual foram coletados os dados utilizados neste projeto (MELO et al., 2005).

2.5 A Tomografia por Emissão de Pósitrons

A Tomografia por Emissão de Pósitrons (*Positron Emission Tomography*, PET) é uma técnica de imageamento que utiliza dois fótons originários do fenômeno físico da aniquilação pósitron-elétron (OLLINGER; FESSLER, 1997) ocorrida nas proximidades do radiofármaco marcado com um nuclídeo emissor de pósitrons (^{13}N , neste projeto). Esses dois fótons são emitidos em direções opostas, como ilustra a figura 15a. Portanto, para sua identificação, é necessário um par de detectores posicionados em oposição.



(a) Esquema de aniquilação pósitron-elétron

(b) Detecção de coincidência de aniquilação

Figura 15: À esquerda é exibido o esquema de aniquilação pósitron-elétron. Raios gama são liberados em direções opostas e à direita a detecção de uma coincidência de aniquilação pósitron-elétron pelo anel do scanner PET. Fonte: (TURKINGTON, 2001).

A figura 15b ilustra uma situação de detecção de coincidência pela câmara cintilográfica, que possui cristais dispostos em forma de anel. Estes cristais convertem a energia da radiação em luz capaz de ser detectada por um sistema fotossensível. Além da câmara, é neces-

sário um aparato amplificador e algoritmos baseados em mecânica quântica (ilustrados figura 16) para avaliar se dois fótons detectados são originários de um mesmo ponto (PATTON; TURKINGTON, 1999).

Esse sistema é chamado de detector de coincidência (a diferença de tempo que os dois fótons chegam aos detectores) e registra um evento de aniquilação quando dois detectores são atingidos pelos fótons de aniquilação em um pequeno intervalo de tempo, que varia de 6 a 12 nanossegundos (TURKINGTON, 2001).

Na figura 16 é apresentado um diagrama esquemático de detecção de aniquilação pósitron-elétron para o tecido encefálico. Nessa figura são também ilustrados o conjunto de dados adquiridos e a adição de um modelo cinético para a obtenção dos dados fisiológicos. O mesmo se aplica a este projeto, em relação ao imageamento pulmonar, como relatam a seção 3.2 e a subseção 3.4.2.

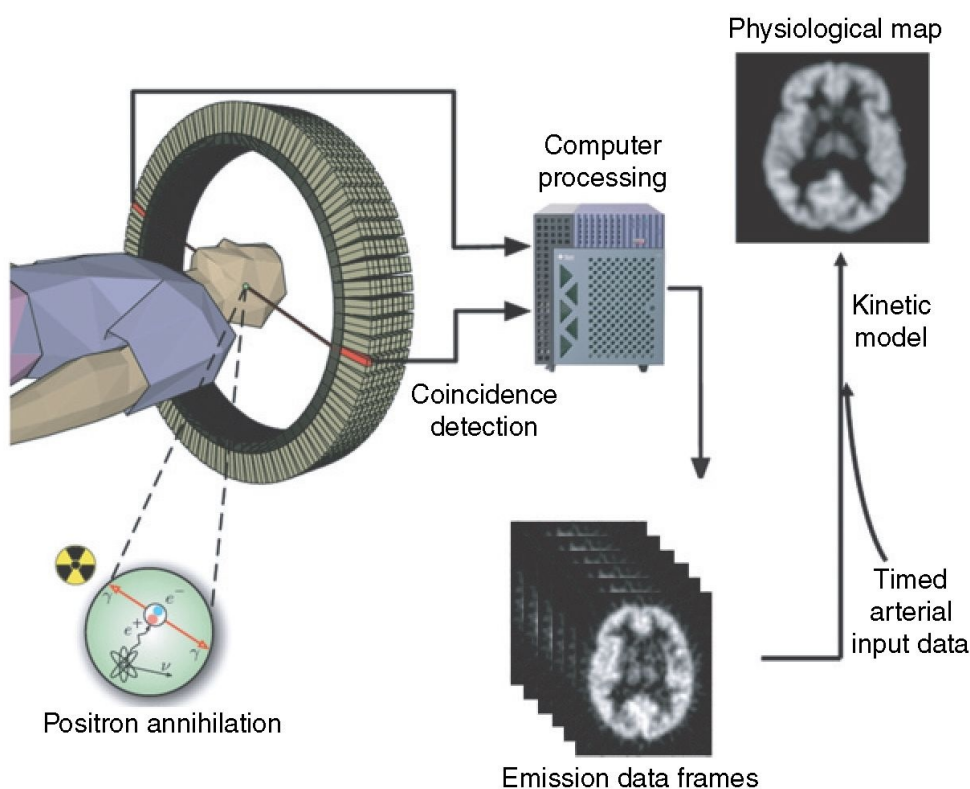


Figura 16: Diagrama da aquisição de dados por PET. Após a injeção de um radioisótopo, os raios gama emitidos são detectados pelos cristais cintilográficos. O processamento pela adição de outros dados e de um modelo cinético também são ilustrados. Fonte: (LANGNER, 2009).

A variedade de radioisótopos que podem ser utilizados torna a PET uma técnica de imageamento *in-vivo* bastante versátil. Algumas das diversas aplicações são estimativas (como no presente estudo) de ventilação e(ou) perfusão pulmonares (MUSCH et al., 2002; VIDAL MELO et al., 2010), de perfusão e metabolismo cerebral (WONG et al., 2006), de heterogeneidade de perfusão em músculos esqueléticos (KALLIOKOSKI et al., 2000) e metabolismo de sarcomas (O'SULLIVAN; ROY; EARY, 2003).

2.6 Limitações do estado da arte

Uma característica deste tipo de imageamento é a presença de ruído, pode ser dividido em quatro classes: de fundo, por espalhamento, randômico e de movimento. O ruído de fundo está relacionado ao tamanho dos cristais (resolução máxima) do cintilador (PATTON; TURKINGTON, 1999).

O ruído de espalhamento, por outro lado, ocorre quando raios gama provenientes de uma aniquilação sofrem desvio de sua rota ao colidir elasticamente com outro átomo. O ruído randômico, por sua vez, ocorre quando dois raios gama opostos são detectados, mas vêm de aniquilações diferentes (TURKINGTON, 2001).

Finalmente, o ruído (ou artefato) de movimento é devido à elevada magnitude do tempo de algumas aquisições (60s) em relação ao período respiratório (cerca de 5 segundos), por exemplo, de maneira que as estruturas insufladas têm sua posição alterada durante o processo e a medida pode incluir fótons que não foram emitidos especificamente pela porção de tecido considerada inicialmente.

Isto posto, como as imagens de PET são inerentemente ruidosas (HARRIS; SCHUSTER, 2007), há necessidade de uma filtragem espacial das mesmas antes das etapas restantes de processamento, para aumentar a robustez das estimativas. Isto pode causar uma potencial perda de resolução/informação.

No presente trabalho foi avaliado o efeito de aumentar/diminuir o tamanho do filtro espacial na estimativa de vários índices das relações \dot{V}/\dot{Q} , comumente utilizados na análise de PET, em um conjunto de dados previamente coletados de modelo animais (ovelhas) saudáveis e patológico (broncoconstrição).

O objetivo é investigar como o tamanho de filtro altera o compromisso entre a robustez das estimativas e perda de resolução espacial. Pretende-se, também, analisar as possíveis implicações resultantes em escala local (pixel), regional (dezenas de pixels) e global (todos os pixels dos pulmões), com o intuito de determinar, também, em que nível de resolução se dariam possíveis implicações.

No capítulo seguinte são apresentados os meios utilizados para essa investigação.

3 Materiais e métodos

A investigação dos efeitos da filtragem nas estimativas de ventilação, perfusão e gasometria feitas a partir de dados de PET foi empreendida pela aplicação de diversos tamanhos de filtro espacial média móvel aos dados “brutos” de decaimento do radioisótopo, para posterior comparação entre as estimativas resultantes dos filtros.

Vejam, então, quais são os dados “brutos” processados pelos filtros (e posteriormente utilizados nas estimativas) e quais foram os procedimentos para adquirí-los.

3.1 Protocolo experimental

Os dados experimentais fazem parte de uma pesquisa previamente publicada, em que 7 ovelhas foram estudadas com PET antes e depois de uma broncoconstrição induzida por metacolina. Todos os detalhes do protocolo experimental (e do processamento de dados) são relatados nessa pesquisa (MELO et al., 2005). Algumas dessas informações, de maior relevância no contexto do presente projeto, são reproduzidas a seguir:

O estudo teve seu protocolo experimental aprovado pelo comitê de ética local (Massachusetts General Hospital Committee on Animal Care). O modelo animal selecionado foram ovelhas e 7 (sete) animais, pesando em média 17kg (*range* 15-21kg), foram anestesiados, entubados e ventilados mecanicamente. Cateteres foram inseridos nas artérias femoral e pulmonar, além de um acesso ter sido posicionado na veia central, para posterior injeção da solução salina contendo o radioisótopo necessário ao imageamento por PET e os animais foram posicionados em **decúbito ventral**. Em relação à ventilação mecânica, o aparelho (Harvard Apparatus, Millis) foi configurado com pressão positiva ao final da expiração de 5 cmH₂O, fração inspirada de oxigênio (*FIO*₂) de 0,49 e volume corrente (*V*_T) de 17mL/kg. Ao início do experimento, a frequência respiratória (*respiratory rate*, *RR*) foi ajustada em 12±2 bpm, visando a normocapnia (i.e. pressão parcial arterial adequada de *CO*₂) e foi mantida nessa frequência durante todo o experimento. A ventilação alveolar foi computada como $\dot{V}_A = V_T - V_D \cdot RR$. O valor do espaço morto (*V*_D) foi estimado a partir do peso dos animais (STAHL, 1967).

Outras medidas fisiológicas tomadas durante a aquisição das imagens PET incluem as pressões parciais arteriais e venosas de *O*₂ e de *CO*₂.

3.2 Aquisição dos dados

O tomógrafo de PET (Scanditronix PC4096, General Electric, EUA) foi configurado para gerar conjuntos de imagens compostos por 15 fatias transversais dos pulmões com 6,5 mm de espessura (como ilustra cada “folha” da figura 17) ao longo de 9,7 cm do eixo crânio-caudal (imageando, em média, 80% do volume pulmonar).

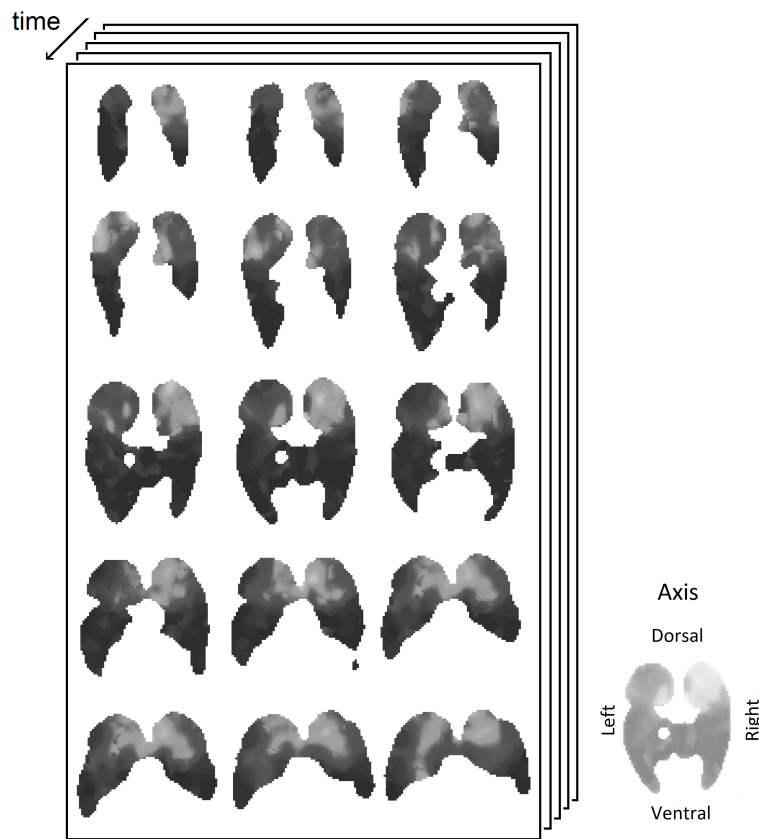


Figura 17: Conjunto ilustrativo de dados agrupados em fatias crânio-caudais obtidos por PET. Nas seções pulmonares, o dorso está voltado para cima. Imagens produzidas durante o processamento dos dados.

A coleta de cada conjunto de imagens é composta pelas etapas de transmissão e de emissão (TURKINGTON, 2001). Os dados de transmissão são necessários para a obtenção dos parâmetros de calibração (i.e. correção da absorção de prótons aniquilados pelo corpo do animal) e para a identificação das regiões das imagens pertencentes aos pulmões. As imagens de transmissão foram obtidas pela exposição dos pulmões a uma fonte de ^{68}Ge , por cerca de 10 minutos.

Depois da aquisição das imagens de transmissão, foi iniciado o protocolo de coleta das imagens de emissão, que desenvolve-se em duas fases contíguas: apneia e *washout*¹. O imageamento inicia-se sem a presença de radioisótopo. Em seguida, a fase de apneia é imposta. Nesta etapa, ao final de uma expiração, o ventilador mecânico foi pausado e um bolus de solução salina contendo ^{13}N foi injetado via acesso venoso central. No mesmo momento, uma sequência de aquisição de PET foi iniciada mantendo a apneia por 60 segundos, tempo necessário para que o radioisótopo virtualmente atinja todo o tecido pulmonar (MIJAILOVICH; TREPPO; VENEGAS, 1997).

Após a apneia, passa-se à etapa de *washout*, na qual a ventilação mecânica é reiniciada e imagens pulmonares são coletadas enquanto o radioisótopo é gradualmente eliminado pelas

¹ *Washout*: eliminação do radioisótopo pelas vias aéreas

vias aéreas. Durante a etapa de emissão (assim como no conjunto de “folhas” da figura 17), foram coletados 12 conjuntos de imagens, sendo 6 com tempo de exposição de 10 segundos em apneia, e 4 de 30 segundos mais 2 de 60 segundos no período de eliminação do radioisótopo, para cada animal. Após a coleta e calibração, cada uma das imagens de 128x128 pixels (que caracteriza uma seção pulmonar em um instante de tempo) foi reconstruída utilizando um algoritmo de retroprojeção, de maneira que cada pixel corresponde a um voxel de 6 x 6 x 6,5 mm³.

Após o procedimento de coleta do conjunto de imagens de transmissão e de emissão (e as respectivas medidas fisiológicas) para o animal saudável (condição de controle), a lesão foi induzida de duas formas, na primeira com uma solução de metacolina (25mg/mL) gerada por um nebulizador ultrassônico, introduzida no circuito respiratório para provocar a broncoconstrição e, após os seus efeitos se dissiparem, a segunda forma de indução de lesão foi feita pela infusão intravenosa de uma solução da mesma substância, simulando a condição patológica. Um conjunto de imagens de transmissão e de emissão (e as respectivas medidas fisiológicas) foi coletado para cada uma das condições de lesão induzida. A nebulização/infusão foi mantida durante a aquisição dos respectivos conjuntos de imagens.

Características da broncoconstrição

Para futura análise dos resultados é interessante relacionar as características da lesão induzida no experimento, a broncoconstrição. Nesta condição, é esperado que os músculos lisos das paredes brônquicas se contraíam, levando à redução do fluxo de ar (BATES; LAUZON, 2007). Esse fluxo, conseqüentemente, tenderia a tornar-se turbulento desencadeando sons observáveis clinicamente (BRUSASCO et al., 1999). O estreitamento as vias aéreas acarretaria também aumento de sua resistência, possivelmente conduzindo à hiperinsuflação de algumas regiões pulmonares, devido à oclusão de outras (PETERSSON; GLENNY, 2014). Dessa forma, alterações significantes nas relações ventilação-perfusão e na gasometria arterial seriam esperadas, assim como o aumento do trabalho respiratório (SALERNO et al., 2004).

3.3 Integração e validação de algoritmos

Os dados obtidos de acordo com o protocolo experimental descrito anteriormente, assim como o conjunto de códigos para a obtenção das estimativas, foram gentilmente disponibilizados por autores do estudo original (MELO et al., 2003). Todo o processamento foi feito utilizando o software MATLAB (vs. 8.5, Mathworks, EUA).

Contudo, antes de iniciar o processo de obtenção das estimativas de ventilação e perfusão para cada animal (e posteriormente analisar os efeitos da filtragem sobre elas), era necessário que cinco tipos de arquivo estivessem disponíveis e coordenados. Estes arquivos são 1: dados de transmissão de PET, 2: dados de emissão de PET, 3: as máscaras (*Region of Interest*,

ROI) utilizadas no experimento, 4: dados de gasometria (medidas de pressões parciais venosas e arteriais de O_2 e de CO_2 , de saturação de O_2 , de pressão atmosférica e as frações inspiradas dos gases, juntamente com valores hemoglobina e pH, dentre outros) e 5: dados auxiliares relativos à volumes e taxas de injeção do radioisótopo.

Coordenação dos dados

Uma vez que se passou um tempo significativo deste a coleta dos dados (o estudo foi publicado em 2005) e que, na ocasião da aquisição dos dados, além do conjunto de experimentos utilizados neste trabalho, foram adquiridos dados relativos a outros experimentos, os cinco tipos de arquivos recém citados tiveram que ser minerados, conferidos e ordenados.

Essa fase do estudo demandou certo tempo e atenção a detalhes, além do prévio estudo da significância de cada conjunto de informações, uma vez que o rastreamento desses cinco tipos de arquivos foi feito manualmente e de forma individual, pela conferência, por exemplo, de números de série dos arquivos exportados pela PET, da data e da hora de coleta dos dados, ou ainda, pela extração de referências contidas em arquivos de etapas mais avançadas do processamento, também disponibilizados.

Depois de organizados e sistematizados os conjuntos de dados “brutos” necessários para o processamento e para a obtenção das estimativas para cada um dos animais, foi feito seu processamento e a comparação com os resultados obtidos no estudo previamente publicado, o que confirmou a integridade e adequação dos dados.

Integração dos algoritmos

Semelhantemente ao que ocorreu com os dados, o conjunto de códigos disponibilizado também foi desenvolvido há certo tempo (e partes dele derivam de códigos escritos em Fortran, linguagem de programação que tornou-se menos popular com o aumento da disponibilidade de recursos para o processamento de dados). Após a coordenação dos dados, seguiu-se, então, uma fase de análise e reestruturação do conjunto de códigos.

Os códigos foram revisados considerando-se os aspectos fisiológicos nos quais estão embasados, excluídos os pontos que ainda são objeto de pesquisa como, por exemplo, a melhor forma de se estimar o *shunt*. Assuntos que demandam significativa imersão para que uma análise crítica apropriada pudesse ser realizada, como os algoritmos para a estimativa de gasometria, passaram apenas por uma rápida revisão. A utilização de variáveis globais, que era frequente, foi substituída pela passagem de parâmetros entre as funções, para um melhor entendimento e controle do fluxo de processamento.

À alguns cálculos, como na estimativa de gasometria, foram adicionadas pequenas alterações na forma como são computadas, neste caso baseadas em quantização. O processamento com essas pequenas alterações produziu os mesmos resultados que o cálculo original, demandando, no entanto, um menor custo computacional e tornando, portanto, o processamento mais

rápido. À despeito da melhor performance, foi disponibilizada uma opção para a utilização ou não dessas alterações, à critério do utilizador.

Além disso, os códigos para carregamento dos dados, filtragem, carregamento de informações adicionais, calibração, estimativa de ventilação e perfusão, estimativa de *shunt* e estimativa de gasometria local foram integrados. Assim, o usuário define alguns parâmetros e fornece um arquivo .xls contendo listas dos arquivos necessários ao processamento (citados anteriormente, uma linha por animal) ao início do processamento e recebe, como saída, as estimativas de forma estruturada, em arquivos de texto (como no código original), em uma série de imagens das várias etapas do processamento, em arquivos .mat contendo os dados que originaram as imagens e as principais estimativas em um arquivo .xls.

Feita a integração do conjunto de códigos, uma amostra dos dados previamente organizados (como citado em 3.3) foi processada com as mesmas configurações do estudo original. A comparação dos resultados obtidos confirmou que o processamento utilizando a forma integrada do conjunto de códigos é equivalente ao processamento com o conjunto de códigos original.

3.4 Processamento dos dados

De posse dos conjuntos de dados sistematizados dos sete animais e do código integrado, assim como do entendimento da fisiologia por trás dos algoritmos, voltemos à questão dos efeitos da filtragem nas estimativas.

No estudo previamente publicado foi utilizado um filtro espacial média móvel de 13 x 13 mm para melhorar a relação sinal-ruído dos dados de decaimento do radioisótopo obtidos por PET. A fim de avaliar os possíveis efeitos do tamanho do filtro nas estimativas, foram escolhidos quatro tamanhos de filtro espacial média móvel de amplitude $N \times N$ mm² para o processamento dos dados “brutos”. Os tamanhos de filtro utilizados foram $N=0$, 9, 13 e 18. A seguir, foram obtidas estimativas derivadas dos dados brutos em quatro situações: não filtrados ($N=0$ mm), com um filtro menor do que o utilizado originalmente ($N=9$ mm), com o filtro usado no estudo anterior ($N=13$ mm) e com um filtro maior do que aquele ($N=18$ mm), cuja resolução é próxima à de outra técnica utilizada em imageamento pulmonar, a Tomografia de Impedância Elétrica (*Electrical Impedance Tomography*, EIT).

3.4.1 Algoritmo para filtragem espacial

O código integrado foi modificado para receber alguns parâmetros, dentre esses um vetor com os filtros que se deseja utilizar para o pré-processamento dos dados “brutos”. Este vetor coordena um *loop*, de maneira que seu tamanho determina o número de vezes que os dados são processados e o seu conteúdo determina o tamanho N do filtro. Esse recurso é interessante pela simplicidade de uso, que permite que possam ser prontamente alterados tanto o tamanho do filtro quanto a quantidade de estimativas que se deseja calcular.

Internamente, após o carregamento dos arquivos listados no .xls (cujo nome também é passado como parâmetro), é estimado o tempo de processamento (de acordo com o tamanho do vetor, entre outros) e são carregados os arquivos referentes às imagens das etapas de transmissão (calibração) e de emissão. Um filtro média móvel de dois pontos é aplicado ao conjunto de imagens no sentido crânio-caudal e, então, cada imagem de emissão (contendo os dados de decaimento) é filtrada no plano da imagem pela utilização de um filtro espacial média móvel cujo tamanho está de acordo com os parâmetros passados na inicialização.

A filtragem das imagens é feita por convolução espacial discreta, uma operação local, como ilustra a figura 18. Dessa forma, um *kernel* de tamanho $N \times N$ percorre a imagem e calcula o novo valor de cada pixel como uma função do *kernel* sobre os pixels vizinhos. A equação a seguir sintetiza a operação de convolução espacial:

$$y[i, j] = x[i, j] * h[i, j] \quad (3.1)$$

onde $x[i, j]$ é o valor original do pixel, h é o *kernel* e y é a imagem filtrada. Para um *kernel* de tamanho $n \times n$, expandindo temos:

$$y[i, j] = \sum_{a=-n/2}^{n/2} \sum_{b=-n/2}^{n/2} x[i, j] \cdot h[i - a, j - b] \quad (3.2)$$

Neste trabalho, de caráter exploratório, foi utilizado um filtro linear de suavização. Dessa maneira, o valor final de cada pixel ($y[i, j]$) é a média aritmética simples dos pixels cobertos pelo *kernel* linear e isotrópico, cuja soma dos coeficientes é 1. Este processo resulta na redução das transições abruptas (altas frequências), a principal característica do ruído aleatório (GRUBER; HAYES, 1997).

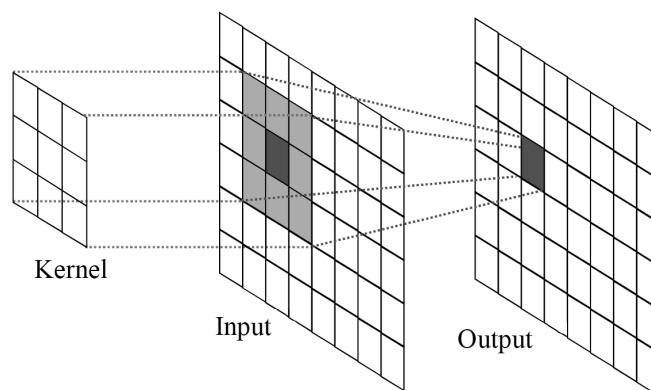


Figura 18: Representação da aplicação de filtro média móvel espacial, ou convolução bidimensional. Fonte: (BOUDJELAL; MESSALI; ELMOATAZ, 2017).

No processamento é utilizado um gabarito truncado, ou seja, centra-se o *kernel* no primeiro pixel, atribuindo zero aos valores inexistentes na imagem original. A imagem emissão e sua respectiva máscara (ROI) são filtradas separadamente. Em seguida, a imagem é normali-

zada pela máscara filtrada, para minimizar os efeitos de borda. O valor médio da imagem não é preservado, entretanto as alterações são da ordem de 1-2% e foram desconsideradas.

Depois da filtragem, o processamento continua até a obtenção de uma série de parâmetros descritivos das relações ventilação-perfusão e da gasometria (como descrito no próximo tópico). Este procedimento é, então, repetido de acordo com a quantidade de vezes estipulada pelo usuário. Cada filtragem e obtenção das respectivas estimativas levou em média um minuto para ser processada em nossos testes (utilizando computadores pessoais de alto desempenho).

3.4.2 Estimativa de parâmetros

O decaimento da concentração de radioisótopos em cada pixel da sequência de imagens pode ser descrito pelo seguinte modelo de dois compartimentos (MELO et al., 2003):

$$A(t) = A_0 \cdot e^{-t/\tau_0} + A_1 \cdot e^{-t/\tau_1} \quad (3.3)$$

onde A_0 e A_1 são proporcionais à perfusão \dot{Q} no compartimento e τ_0 e τ_1 são inversamente proporcionais à ventilação \dot{V}_A no compartimento.

Os parâmetros são identificados para cada pixel utilizando um algoritmo de mínimos quadrados, após a escolha de uma estrutura de modelo, utilizando o método de Akaike (AKAIKE, 1974) entre as seguintes variações da equação 3.3, listadas em ordem decrescente de complexidade:

1. Dois compartimentos (*two compartment*, 2CP): presença de duas constantes de tempo, equação 3.3, ilustrada na figura 19b;
2. Aprisionamento parcial de gás (*partial gas trapping*, PGT): apenas uma constante de tempo (adicionado a uma constante ou *off-set*) está presente ($1/\tau_0 = 0$);
3. Um compartimento (*one compartment*, 1CP): apenas a primeira parcela da equação 3.3 está presente ($A_0 = 0$), ilustrada na figura 19a;
4. Aprisionamento total de gás (*complete gas trapping*, CGT): sem dinâmica presente ($1/\tau_0 = 0$ e $1/\tau_1 = 0$); e,
5. Não categorizado: sem correspondência à nenhuma das variações anteriores. A quantidade de pixels não categorizados representou uma parcela insignificante (quando presente) e foi removida da análise.

Da fase de apneia (descrita na seção 3.2), como ilustra figura 19, foram estimados os valores de perfusão pela atividade média durante do *plateau*. Estimativas de *shunt* também derivam da fase de apneia (GALLETTI; VENEGAS, 2002; MIJAILOVICH; TREPPO; VENEGAS, 1997). Da fase de *washout* são estimados os valores de ventilação, a partir da dinâmica de decaimento do radioisótopo, de acordo com a modelagem descrita acima.

Os mapas dos valores normalizado de A , $1/\tau$ e $A\tau$ representam as distribuições de \dot{Q} , \dot{V}_A e \dot{V}_A/\dot{Q} , respectivamente. A partir desses mapas, dos valores globais de \dot{V}_A , \dot{Q} e do *shunt* pulmonar global estimados por outras medidas (MELO et al., 2003), é também possível realizar estimativas locais das pressões parciais de O_2 e de CO_2 , assim como da pressão parcial arterial desses gases (MELO et al., 1993; MELO et al., 2003).

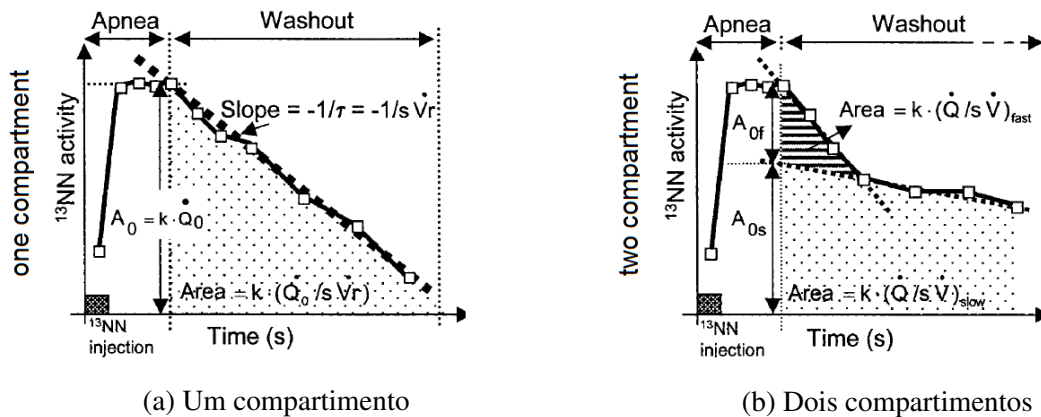


Figura 19: Dinâmicas de decaimento de radioisótopo para um e dois compartimentos. São apresentadas as variáveis utilizadas nas estimativas de perfusão (fase de apneia) e de ventilação (fase de *washout*).
Fonte (MELO et al., 2003).

3.5 Produção e apresentação de indicadores

3.5.1 Locais

Os indicadores locais estão dispostos ao nível de escala dos pixels.

Mapeamento de fatias amostrais

As estimativas de ventilação e perfusão locais, assim como a classificação de pixels, obtidos para todos os animais foram dispostas em conjuntos de mapas seccionais, cada conjunto de mapas correspondendo a um tamanho de filtro utilizado.

Como a quantidade de resultados gerada é expressiva, a maior fatia pulmonar (de cada animal) foi selecionada pelo cálculo da quantidade de pixels presentes em cada uma das fatias pulmonares e foi utilizada a apresentação dos indicadores mapeados.

Para esta fatia amostral, foi plotada uma matriz de 2 x 8 mapas, no intuito de se obter uma melhor visualização das diferenças resultantes do processo de filtragem e também do comportamento das condições de controle e de pós-injúria à filtragem. Dessa maneira, a primeira e a segunda linhas dessa matriz correspondem às condições de controle e de broncoconstrição, respectivamente, e as colunas correspondem ao tamanho de filtro utilizado do processamento. A escala fictícia de cores utilizada, indicando os valores ou classes estimadas, de acordo que os mapeamento plotado, foi incluída logo abaixo da matriz.

Matrizes de mapas da fatia amostral foram geradas para as estimativas de ventilação, de perfusão e para a classificação de pixels. Exemplos representativos dessas matrizes são dispostos adiante, na seção 4.1.1.

Obtenção de diagramas de dispersão de ventilação e de perfusão

Para investigar os processos subjacentes à filtragem, tomando como referência o filtro de $N = 13$ mm (utilizado no estudo original (MELO et al., 2005)), foram plotados diagramas de dispersão das estimativas de ventilação e de perfusão desse filtro em relação ao demais ($N = 0, 9$ e 18 mm). Nesses diagramas foram também traçadas as linhas identidade, para referência.

Em seguida foram calculados os valores de correlação e de inclinação da reta interpolada desses diagramas de dispersão. Então, foi tomada a média desses valores entre os animais, de acordo com os filtros comparados, tanto para ventilação quanto para perfusão. A significância estatística da diferença entre medidas obtidas pelos diferentes tamanhos de filtro foi, em sequência, calculada (veja a subseção 3.6). Exemplos representativos dos diagramas de dispersão obtidos são reproduzidos adiante, na subseção 4.1.2.

Cálculo da distribuição de pixels entre as estruturas de modelo

Ainda em nível local, devido a comportamentos observados nos diagramas de dispersão recém-introduzidos, foi quantificada como a distribuição dos pixels entre as estruturas de modelo (classes) é alterada pela variação do tamanho do filtro.

Para isso, foram tomados os pixels de todas as fatias pulmonares, para todos os animais, tanto para a condição de controle quanto de broncoconstrição e, então quantificado, para cada classe (descritas em 3.4.2), o percentual de pixels alocado, de acordo com o tamanho de filtro utilizado. Em seguida foi calculada a significância estatística da diferença entre os percentuais médios obtidos para cada tamanho de filtro (veja a seção 3.6).

Distribuições percentuais de classes cuja diferença significativa foi encontrada entre os diferentes tamanhos de filtro são relacionados na subseção 4.1.3.

3.5.2 Regionais

Os indicadores regionais são compostos por regiões dos pulmões envolvendo dezenas de pixels.

Distribuições ventrais-dorsais

No intuito de permitir posterior avaliação de indicadores regionais, as estimativas locais de ventilação e de perfusão de cada animal foram somadas em relação ao eixo ventral-dorsal, resultando em perfis dessas distribuições. Esses perfis foram obtidos para tanto para as condições de controle e quanto para as de injúria induzida. A partir desses perfis é possível que sejam ob-

servados gradientes regionais, normalmente associados às regiões dependentes e independentes (GATTINONI; PESENTI; CARLESSO, 2013), caso estejam presentes.

Para a avaliação do efeito da filtragem em indicadores regionais, foram sobrepostos no mesmo gráfico os perfis ventrais-dorsais obtidos a partir de diferentes tamanhos de filtro, para a ventilação e para a perfusão. Outras composições gráficas foram testadas na tentativa de tornar as diferenças entre os filtros mais evidentes, sem sucesso entretanto, devido à pequena diferença entre as estimativas.

A significância estatística da diferença entre os perfis ventrais-dorsais obtidos para os tamanhos de filtro utilizados foi testada pela avaliação da média e do desvio padrão de cada perfil (veja a seção 3.6).

Exemplos representativos de perfis de ventilação e de perfusão para as condições de controle e de broncoconstrição são apresentados nas figuras 26 e 27, respectivamente.

Histogramas das relações ventilação-perfusão

As distribuições clássicas das relações ventilação-perfusão, originalmente geradas pelo conjunto de códigos, também foram incluídas nos resultados para comparação. Como citado anteriormente, essas distribuições não incluem dados topológicos e são derivadas de estimativas de *todos os pixels pulmonares*. As pequenas alterações feitas no processamento visaram apenas a melhor visualização dos itens que compõem as imagens e o referenciamento do eixos com as respectivas unidades.

Semelhantemente aos perfis ventrais-dorsais, a significância estatística da diferença entre os histogramas obtidos para os diferentes tamanhos de filtro foi testada pela avaliação da média e do desvio padrão das distribuições de ventilação e de perfusão (veja a seção 3.6). Exemplos representativos desses histogramas são ilustrados na figura 28 para as condições de controle e de broncoconstrição.

3.5.3 Globais

Nos indicadores globais são consideradas as estimativas de todos os pixels pulmonares.

Predições de gasometria arterial

Em um dos arquivos necessários ao processamento estavam registradas, dentre outras medidas, as pressões parciais de arteriais e venosas de O_2 , CO_2 obtidas durante o experimento. Já as estimativas globais de pressões parciais arteriais e venosas foram computadas por códigos de outro estudo (MELO et al., 2003), que integram o estudo original, como reproduzido a seguir:

A predição das pressões parciais de O_2 e de CO_2 foi obtida a partir das estimativas locais de ventilação e de perfusão. Cada conjunto de estimativas continha cerca de 30.000 voxels, que foram divididos em 100 grupos de

mesma faixa (com amplitude de 0.05) dos valores logarítmicos de \dot{V}_A/\dot{Q} , que variavam de -3 a 2. Valores abaixo -3 (i.e. $\dot{V}_A/\dot{Q} < 10^{-3}$) e acima de 2 (i.e. $\dot{V}_A/\dot{Q} > 10^2$) foram considerados *shunt* e espaço morto, respectivamente.

Então, as pressões parciais arteriais e venosas de O_2 e de CO_2 foram obtidas a partir das equações de conservação de massa do O_2 , do CO_2 e do N_2 , assumindo a condição de equilíbrio na difusão de gases através da barreira alvéolo-capilar (MELO et al., 1993), utilizando as curvas não-lineares de dissociação de O_2 (SHARAN; POPEL, 1989) e de CO_2 (LOEPPKY; LUFT; FLETCHER, 1983). As pressões parciais locais de O_2 e de CO_2 foram calculadas como a média das pressões parciais locais de O_2 e de CO_2 dos respectivos grupos, proporcionalmente à sua ventilação relativa. Por fim, indicadores de pressão parcial globais foram calculados pela média de todos os grupos, ponderada por suas perfusões relativas, incluindo o *shunt*, utilizando as respectivas curvas de dissociação (MELO et al., 2003).

Após o cálculo dos valores preditos para todos os tamanhos de filtro e a recuperação dos valores medidos na ocasião do experimento, o erro entre as pressões parciais medidas e preditas de O_2 e de CO_2 de todos os animais foi disposto em *boxplots*, conjuntamente, para condições de controle e de broncoconstricção.

Assim como para os outros indicadores, o erro entre as pressões parciais globais medidas e preditas, para os diferentes tamanhos de filtro, está disposto nas figuras 29a e 29b, para os gases O_2 e CO_2 , respectivamente.

3.6 Análise estatística dos resultados

Parte dos teste foi executada por dados expressos pelo primeiro momento, como os valores médios de correlação (H_0 : a diferença entre as correlações médias é 0) e de reta interpolada (H_0 : inclinação das retas interpoladas é igual a 1), cujos resultados são apresentados na subseção 4.1.2; os valores médios do percentual de pixels alocados a cada classe, apresentados na subseção 4.1.3; e o erro médio entre os valores globais medidos e predito de pressão parcial de O_2 e de CO_2 , dispostos na subseção 4.3.1. Para outra parte dos testes, também foi incluído o segundo momento, como nas distribuições ventrais-dorsais relatadas na subseção 4.2.1 e nos histogramas das relações ventilação-perfusão, apresentados em 4.2.2.

Os valores dos parâmetros estimados com os diferentes tamanhos de filtro foram comparados utilizando t testes pareados, com correção de Bonferroni (BONFERRONI, 1936). A significância estatística foi, então, tomada para valores de $p < 0,016$ ($p = \alpha/m$, com $\alpha = 0,05$ e $m=3$). A correção de Bonferroni foi incluída para ajustar a probabilidade de rejeitar incorretamente a hipótese nula, que aumenta devido ao teste de várias hipóteses (neste estudo as estimativas de cada filtro são comparadas com as dos outros três). A correção compensa este efeito, testando cada hipótese individual a um nível de significância de $p = \alpha/m$, onde α é o nível de significância desejado e m é o número de hipóteses testadas².

²Três testes: cada um dos quatro tamanhos de filtro espacial média-móvel é comparado com os outros.

4 Resultados

Neste capítulo são relatados os resultados das séries de estimativas feitas a partir dos dados de PET, pré-processados pelos tamanhos de filtro $N=0, 9, 13$ e 18 mm. A apresentação dos resultados está estruturada em três níveis, de resolução decrescente, quais sejam: **local**, **regional** e **global**.

Em nível **local**, na seção 4.1 estão dispostos mapas de ventilação, de perfusão e de classificação de pixels. Diagramas de dispersão das estimativas de ventilação e de perfusão relacionados a esses mapas são apresentados na subseção 4.1.2. Os valores de correlação e de reta interpolada desses diagramas, para todos os animais, foram listados na tabela 1. Na subseção 4.1.3, por sua vez, são relatadas as alterações observadas nas distribuições de pixels entre as estruturas de modelo, de acordo com a variação no tamanho de filtro utilizado, também para dados de todos os animais.

Avançando para o próximo nível, o **regional**, na seção 4.2 são apresentadas as respectivas distribuições ventrais-dorsais de ventilação e perfusão dos mapas representativos do nível anterior. Diminuindo-se ainda mais a resolução, em nível **global**, na seção 4.3, finalmente, são dispostos o erro entre as estimativas de gasometria globais obtidas por PET e os valores medidos no sangue arterial para todos os animais.

4.1 Nível local

4.1.1 Mapas

A seguir, é apresentada uma série de indicadores dispostos em mapas, de forma a sistematizar, topologicamente, as estimativas obtidas para cada um desses indicadores, para cada tamanho de filtro utilizado no processamento, relacionando-as aos valores/classes encontrados(as), por meio de escalas fictícias de cores. Dos resultados obtidos para todos os animais, um conjunto (i.e. dados de controle e pós-injúria induzida de apenas um animal) foi escolhido para a ilustração dos resultados obtidos. Deste animal, a maior fatia pulmonar (cujo dorso está voltado para cima) foi selecionada para apresentar as características mapeadas.

Ventilação

Nesse sentido, a figura 20 é um exemplo representativo de mapeamento da ventilação local. As condições de controle e broncoconstrição estão dispostas, respectivamente na primeira e na segunda linha. Já o tamanho de filtro utilizado em cada mapa está identificado nas colunas, que listam, consecutivamente, os resultados obtidos para os filtros espaciais média móvel $N \times N$ para $N = 0, 9, 13$ e 18 mm. A escala de cores identifica a ventilação de acordo com os valores estimados.

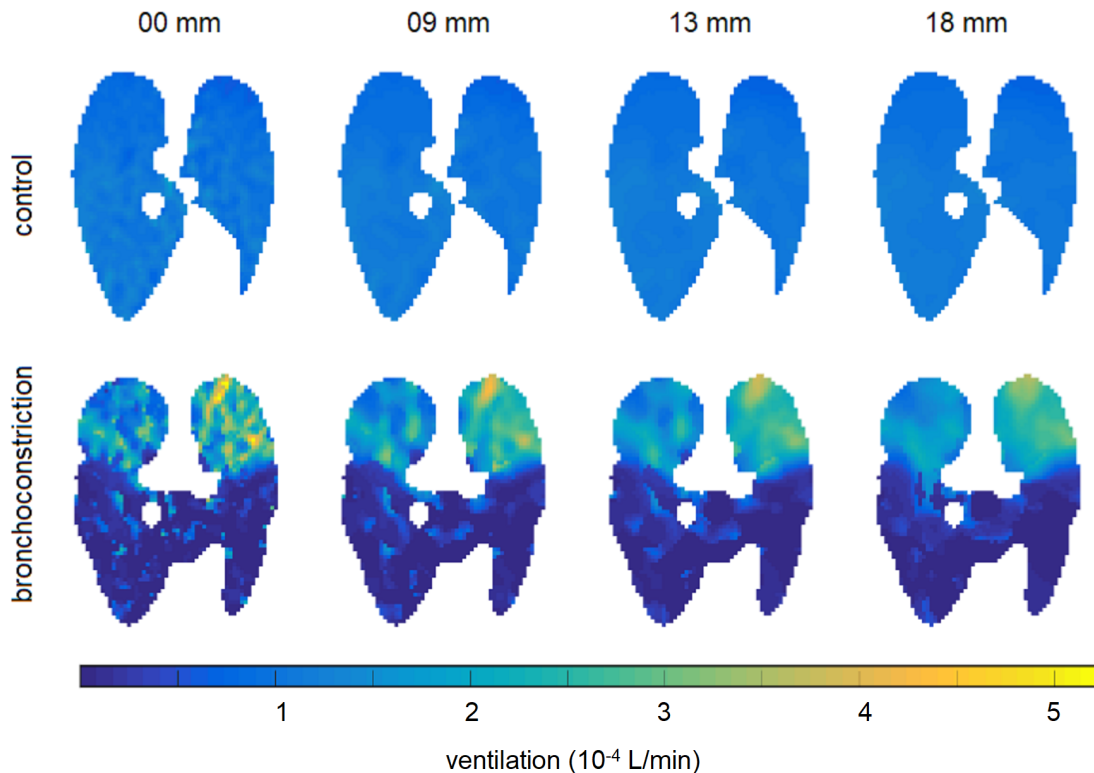


Figura 20: Exemplo representativo de mapas de ventilação para os filtros N = 0, 9, 13 e 18 mm antes e durante broncoconstrição induzida.

No exemplo da figura 20, para a condição de controle, os valores de ventilação local estimados compõe mapas bastante homogêneos, para qualquer tamanho de filtro. Para as estimativas feitas após a injúria induzida, por outro lado, é observada grande heterogeneidade nos mapas. Verifica-se que ocorreu uma acentuada redistribuição dos valores estimados para a ventilação local em relação à condição de controle. As regiões ventrais tiveram seus níveis de ventilação bastante diminuídos e o oposto ocorreu nas regiões dorsais, cujos níveis de ventilação aumentaram de forma evidente, excedendo em cerca de 300% os valores estimados para a condição de controle. Esta redistribuição foi observada para todos os filtros utilizados e é compatível com o mecanismo subjacente à broncoconstrição (CHANG et al., 1982).

Em relação à filtragem, o aumento do tamanho do filtro espacial média móvel não aparenta exercer modificações significativas nas estimativas de ventilação. Ao observar apenas os mapas de ventilação, o efeito da filtragem parece ser somente o resultante da aplicação de um filtro passa-baixas espacial, sendo proporcional à sua ordem.

Perfusão

A figura 21 é um exemplo representativo da perfusão local para o mesmo animal. A disposição dos mapas de acordo com as condições de controle e injúria induzida, assim como em relação aos tamanhos de filtro, é análoga à da figura 20, detalhada anteriormente.

As estimativas de perfusão local da figura 21 para a condição de controle aparentam

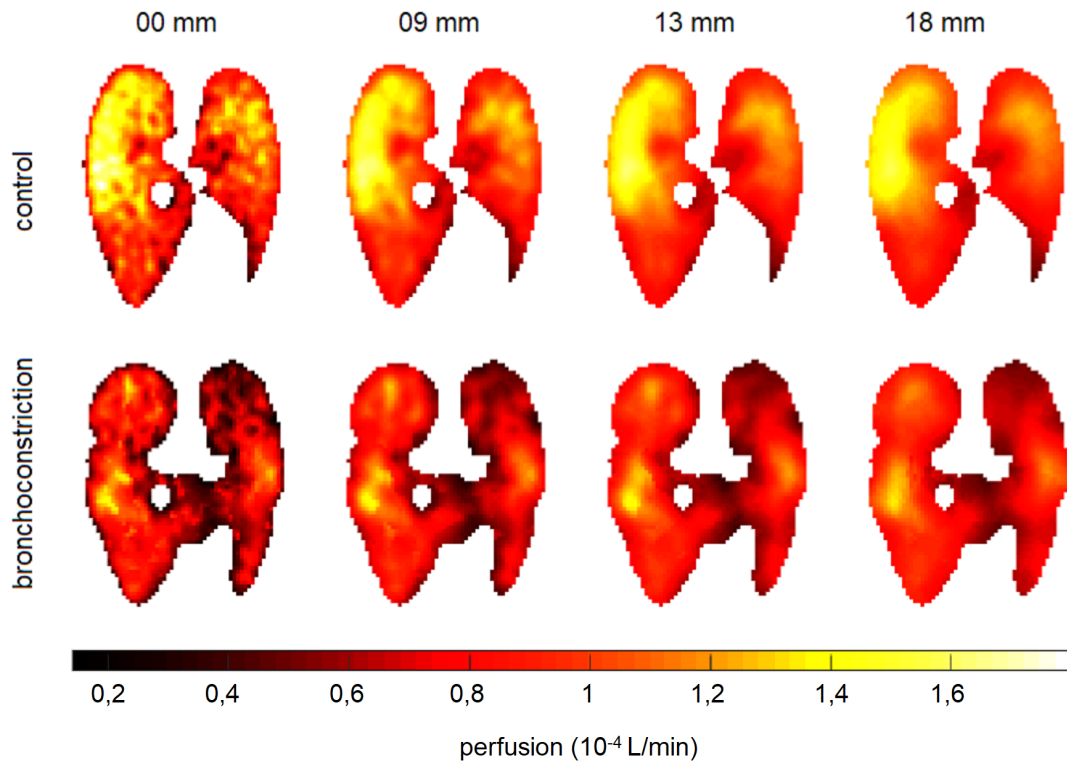


Figura 21: Exemplo representativo de mapas de *perfusão* para os filtros $N = 0, 9, 13$ e 18 mm antes e durante broncoconstrução induzida.

ser menos homogêneas do que as respectivas estimativas de ventilação, indiferentemente ao tamanho do filtro utilizado. Para este animal, observa-se também que as estimativas de perfusão local nos lóbulos pulmonares direitos são ligeiramente mais elevadas que as dos lóbulos pulmonares esquerdos. Entretanto, como o *range* da escala de perfusão corresponde a apenas cerca de um terço do *range* da escala de ventilação (observado na figura 20), essas diferenças não adicionam implicações significativas. Na condição de controle, verifica-se que baixos valores de perfusão local (abaixo de $0,7 \cdot 10^{-4} \text{ L/min}$) raramente são observados.

Para as estimativas após a broncoconstrução induzida, por outro lado, valores reduzidos de perfusão são encontrados, independentemente do tamanho de filtro utilizado. Estes achados são compatíveis com a lesão induzida por metacolina. Assim como observado nos mapas de ventilação, nos mapas de perfusão o aumento do tamanho do filtro espacial média móvel aparentemente não exerce modificações significativas nas estimativas encontradas.

Classificação de pixels

Como detalhado no capítulo 3, as estimativas locais de ventilação e de perfusão e, conseqüentemente os mapas de ventilação (figura 20) e de perfusão (figura 21), são obtidos a partir da escolha do modelo mais adequado, pelo método de Akaike, dentre estruturas de modelo. Vejamos, então, como se comporta a escolha de modelo (i.e. classificação dos pixels) conforme são alterados os tamanhos de filtro.

A figura 22 é um exemplo representativo da classificação de pixels, a partir do qual

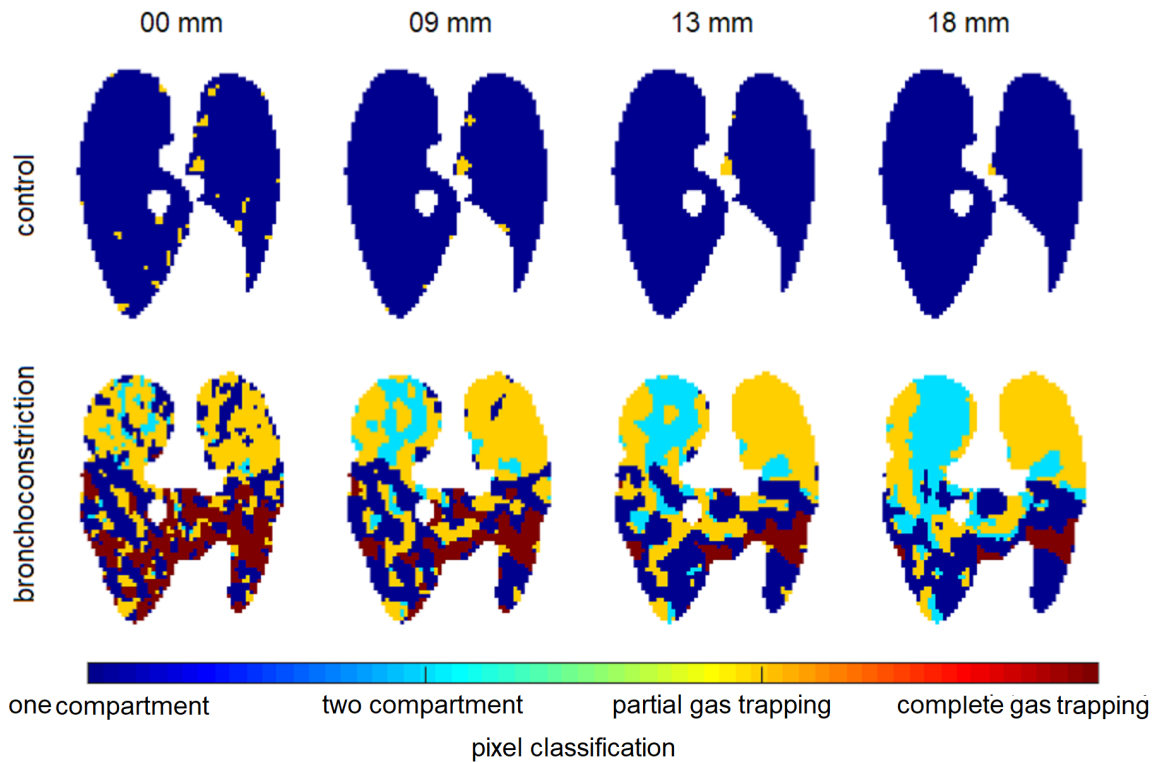


Figura 22: Mapas de *classificação de pixels* para os filtros $N = 0, 9, 13$ e 18 mm antes e depois de broncoconstrução induzida.

foram feitas as estimativas de ventilação e perfusão locais apresentadas acima. A disposição dos mapas de acordo com as condições de controle e injúria induzida, assim como em relação aos tamanhos de filtro, é análoga à das figura 20 e 21, já detalhadas.

Para a condição de controle, na figura 22, observa-se a classificação majoritária e bastante homogênea dos pixels como de um compartimento, o que é compatível e esperado para pulmões saudáveis, uma vez que suas unidades alveolares apresentam dinâmicas de primeira ordem simples em seu comportamento. Averiguando apenas os mapas, o aumento do tamanho do filtro parece não exercer influência significativa na classificação de pixels da condição de controle.

Os mapas de classificação de pixels da condição pós-lesão induzida, por outro lado, são bastante heterogêneos. As regiões dorsais passam a apresentar majoritariamente uma combinação de pixels classificados como de aprisionamento parcial de gás e de um compartimento, para menor o filtro, e como de aprisionamento parcial de gás e de dois compartimentos, para os filtros restantes. Em relação às regiões ventrais, no pós-injúria seus pixels são classificados em sua maioria como de aprisionamento total de gás, para o menor filtro e, conforme o tamanho do filtro aumenta, essa região passa a apresentar uma quantidade significativa de pixels classificados como de um compartimento.

Em relação à filtragem, *diferentemente* do observado para os mapas de ventilação e de perfusão, o aumento do tamanho do filtro espacial média móvel aparenta exercer modificações

significativas no processo de classificação. Na observação dos mapas de classificação de pixels pós-injúria, as implicações da filtragem parecem derivar de outros mecanismos subjacentes, mais complexos do que apenas os resultantes da aplicação de filtros passa-baixas espaciais.

A fim de esclarecer que mecanismos seriam esses, a seguir, as diferenças entre as estimativas de ventilação e de perfusão obtidas pelos diversos tamanhos de filtro (a partir dos pixels classificados pela escolha de uma estrutura de modelo, como descrito em 3.4.2) foram analisadas de forma mais detida.

4.1.2 Diagramas de dispersão

Tomando como referência o filtro de tamanho $N = 13$ mm, utilizado no estudo publicado anteriormente (MELO et al., 2005), foram plotados diagramas de dispersão das estimativas de ventilação e perfusão obtidas a partir de dados processados pelos filtros de tamanho $N = 0, 9$ e 18 mm. As figuras 23 e 24 são exemplos representativos dos diagramas obtidos para o mesmo animal ao qual se referem os mapas apresentados na subseção anterior.

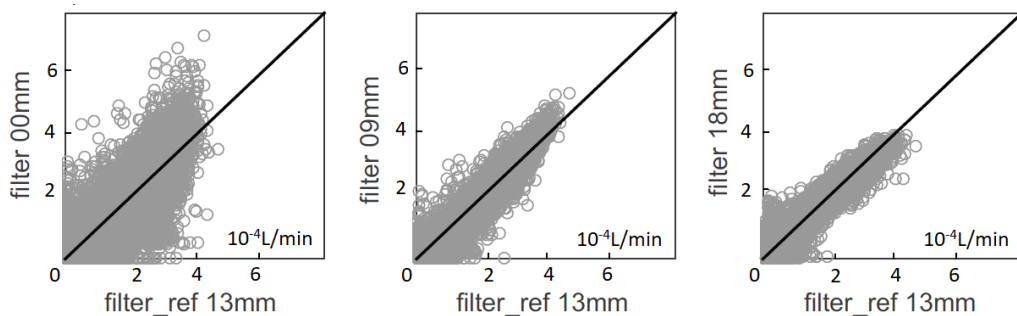


Figura 23: Diagrama de dispersão da comparação dos filtros de $N = 0, 9$ e 18 mm com o filtro de $N = 13$ mm para estimativas de *ventilação*. A linha identidade foi traçada para referência.

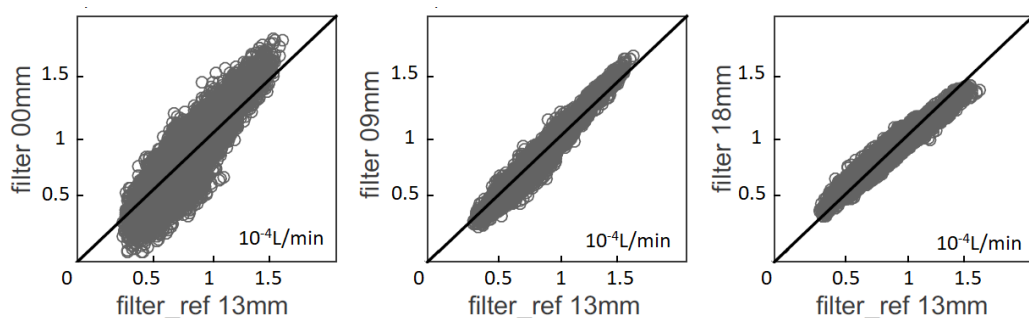


Figura 24: Diagrama de dispersão da comparação dos filtros de $N = 0, 9$ e 18 mm com o filtro de $N = 13$ mm para estimativas de *perfusão*. A linha identidade foi traçada para referência.

Na figura 23 são apresentados os diagramas que relacionam os filtros de tamanho $N = 0, 9$ e 18 ao de tamanho 13 , referenciados como “13x00”, “13x09” e “13x18”, respectivamente, para comparação entre as estimativas de ventilação. Conforme aumenta o tamanho do filtro (estimativas de plotadas no eixo y) que é comparado à referência, verificou-se que a correlação

tende a aumentar. Algo semelhante é observado na figura 24, onde estão dispostos os diagramas análogos obtidos para a comparação entre as estimativas de perfusão.

Outra característica observada nos diagramas é que a inclinação da reta interpolada tende a diminuir conforme o tamanho do filtro comparado aumenta, sugerindo que o efeito de usar um filtro maior ou menor é mais complexo do que uma diferença aleatória, resultando em alguns casos da correlação apresentar um desvio considerável em relação à linha identidade.

Significância estatística

A análise de estatística (veja a seção 3.6) dos valores médios de correlação e dos valores médios de inclinação da reta interpolada para os diagramas de dispersão entre os diferentes tamanhos de filtro (como ilustram as figuras 23 e 24) de todos os animais, para as estimativas de ventilação e de perfusão foram dispostos na tabela 1.

filtros	Ventilação		Perfusão	
	correlação	inclinação	correlação	inclinação
13x00	0,823*	1,023	0,920*	1,094*
13x09	0,966*	1,029*	0,987*	1,046*
13x18	0,970*	0,922*	0,985*	0,927*

(*diferença estatística significativa, veja a seção 3.6)

Tabela 1: Ventilação e perfusão. Valores médios de correlação e de inclinação das retas interpoladas nos diagramas de dispersão para todos os animais.

Essa tabela mostra que, em média, as correlações de ventilação e de perfusão estimadas com o filtro de 13 mm e sem filtro foram limitadas ($C_{V_A} = 0,823$ e $C_Q = 0,920$) e com reta interpolada de inclinação maior que 1. O filtro de 9 mm apresentara resultados semelhantes ao filtro de 13 mm. A inclinação média da reta interpolada para as estimativas obtidas com o filtro de 18 mm e com o filtro de 13 mm é menor que 1.

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa (t test pareado) entre quase todos os valores médios de correlação e de reta interpolada (veja a seção 3.6). Isto é, foram rejeitadas a hipótese nula de que a diferença entre as correlações médias é igual a 0, e a hipótese nula de que de que a inclinação média das retas interpolada é igual a 1 (à exceção de um caso).

4.1.3 Estruturas de modelo

Foi pontuado na seção anterior que os diagramas de dispersão indicaram que as implicações da utilização de diferentes tamanhos de filtro são mais complexas do que uma diferença aleatória.

Para verificar quais os possíveis mecanismos poderiam ser responsáveis por esses achados, foram plotados gráficos que relacionam quantidade de pixels alocados à cada estrutura de

modelo ao tamanho do filtro utilizado no processamento dos dados “brutos”, para todo o conjunto de dados (i.e. para todos os animais, antes e após a lesão induzida).

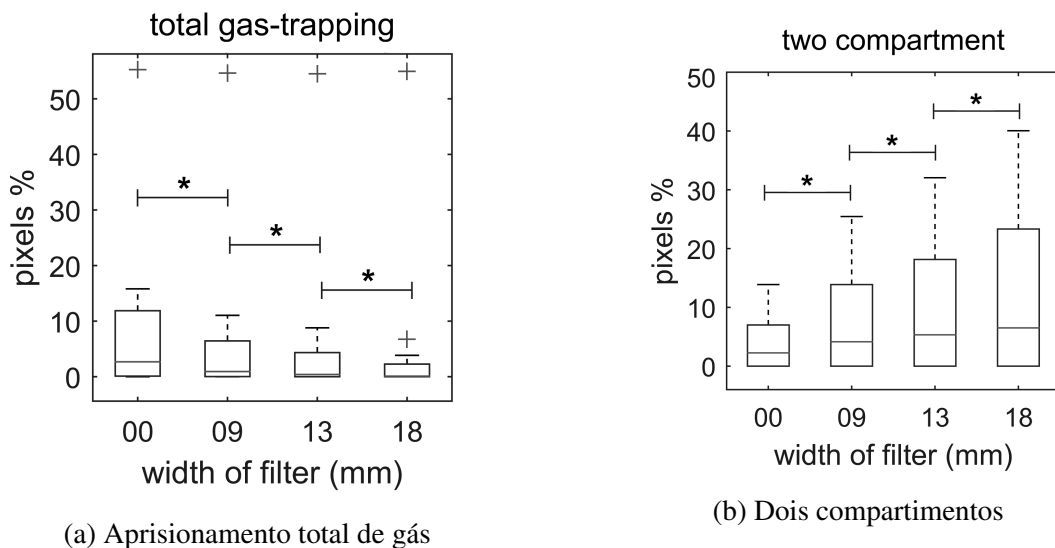


Figura 25: Variação na distribuição da classificação de pixels para “aprisionamento total de gás” e para “dois compartimento” de acordo com o tamanho de filtro utilizado.
*diferença estatisticamente significativa, veja a seção 3.6.

Nesse sentido, as figuras 25a e 25b indicam, respectivamente, como a quantidade de pixels classificados como de aprisionamento total de gás (CGT) e como de dois compartimentos (2CP) se relaciona ao tamanho do filtro utilizado. O percentual de pixels classificados como de aprisionamento total de gás (figura 25a) tem uma diminuição evidente conforme aumenta o tamanho do filtro. Já o percentual de pixels classificados como de dois compartimentos exibe o comportamento oposto, de forma que a sua quantidade aumenta conforme aumenta o tamanho do filtro.

A quantificação do comportamento dessas duas classificação de pixels indica, ainda, alterações estatisticamente significativas (veja a seção 3.6) entre os resultados de tamanhos de filtro utilizados. Esses achados confirmam as observações feitas na subseção 4.1.1, especialmente para a condição pós-injúria, na qual foi relatada uma redistribuição pronunciada na classificação dos pixels de acordo com o tamanho de filtro utilizado. A quantidade de pixels classificados como de aprisionamento parcial de gás (PGT) e um compartimento (1CP), por outro lado, não exibiram alterações estatisticamente significativas relacionada ao tamanho de filtro utilizado e tiveram seus gráficos de distribuição percentual omitidos.

No capítulo seguinte veremos com mais detalhes que como as distribuições percentuais da classificação dos pixels poderiam ajudar a esclarecer as alterações nas estimativas de ventilação e perfusão observadas nos diagramas de dispersão (figuras 23 e 24) e confirmadas pela análise de significância estatística dessas alterações, apresentadas pela tabela 1.

Antes disso, entretanto, continuemos em nosso caminho de resolução decrescente para a apresentação dos efeitos da filtragem. A seguir são relatados quais seriam esses efeitos na próxima escala: a regional.

4.2 Nível regional

Nessa seção, são apresentados os resultados obtidos para os perfis ventrais-dorsais das estimativas de ventilação e perfusão e sua relação com o tamanho de filtro utilizado no processamento dos dados “brutos” de PET.

Embora deseje-se que as relações ventilação-perfusão sejam equivalentes em nível local, a apresentação dos perfis ventrais-dorsais oferece uma interessante visão intuitiva sobre a distribuição dessas relações. Ocorre que, se em nível regional as estimativas de ventilação e perfusão são por demais distintas, a chance de serem equivalentes em nível local (em média) sofre um brusco decréscimo.

4.2.1 Distribuições ventrais-dorsais

As distribuições ventrais-dorsais de ventilação e de perfusão, das condições de controle e pós-injúria induzida, para o mesmo animal ao qual se referem outros resultados individuais anteriormente apresentados, são ilustradas nas figuras 26 e 27, respectivamente. Em ambas as figuras, tanto para as estimativas de ventilação quanto para as de perfusão, foram plotados os perfis ventrais-dorsais relativos aos filtros de tamanhos $N = 0, 9, 13$ e 18 mm, identificados por escalas de cores.

A figura 26 mostra os resultados obtidos para a condição de controle. Nessa condição, os perfis de distribuição de ventilação e de perfusão guardam acentuada semelhança, indicando que relações ventilação-perfusão estimadas em relação ao eixo ventral dorsal aproximariam-se do valor unitário, o que é esperado para pulmões saudáveis.

Em relação à filtragem, tanto para ventilação (figura 26a), quanto para perfusão (figura 26b), não é possível observar diferenças significativas entre os perfis ventrais-dorsais provenientes de diferentes filtros. A análise estatística ratificou esta observação (veja a seção 3.6).

Na figura 27, por outro lado, são apresentados os perfis ventrais dorsais de ventilação e de perfusão (figuras 27a e 27b) para o mesmo animal, após a lesão induzida. Antes de observar as informações trazidas por esses perfis, no entanto, é interessante notar que os perfis pré e pós injúria não possuem escalas iguais.

Isto considerado, após a injúria induzida por metacolina, independentemente filtro utilizado, é observada uma redistribuição significativa nos perfis de ventilação, compatível com relatos anteriores (CHANG et al., 1982; DING; MARTIN; MACKLEM, 1987). Verifica-se que as regiões ventrais, após a lesão, têm sua ventilação fortemente reduzida e que o oposto ocorre nas regiões dorsais, que têm sua ventilação bastante aumentada em relação à condição de controle (figura 26a). Os perfis ventrais-dorsais de perfusão também sofrem alterações, mas em menor escala.

Essas redistribuições, pronunciada dos perfis de ventilação e mais discreta nos perfis de perfusão impactam nas relações ventilação-perfusão, que afastam-se da igualdade.

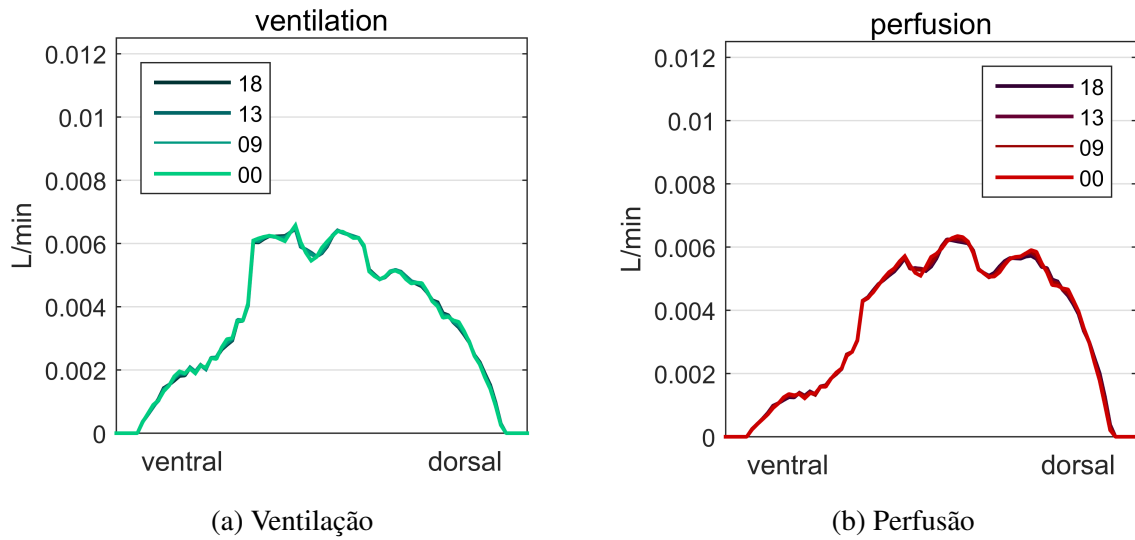


Figura 26: Distribuições ventrais-dorsais da *condição de controle* de ventilação e de perfusão para diferentes tamanhos de filtro

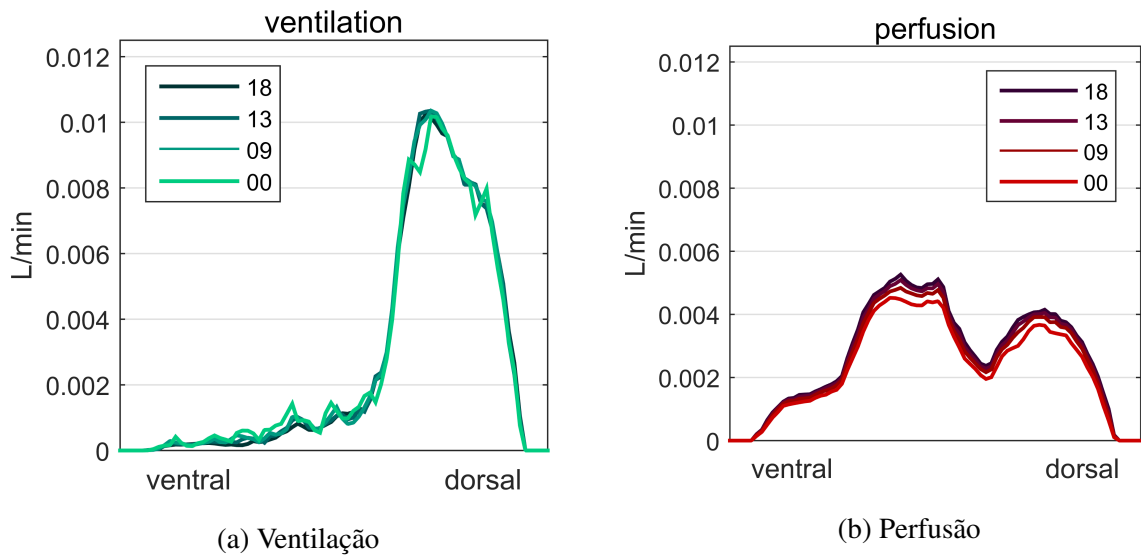


Figura 27: Distribuições ventrais-dorsais da *condição de broncoconstrição* de ventilação e de perfusão para diferentes tamanhos de filtro

Em relação à filtragem, assim como para a situação de controle, no pós-lesão induzida não é possível observar diferenças significativas entre os perfis ventrais-dorsais de ventilação e de perfusão oriundos de diferentes filtros. A análise estatística também confirmou esta observação (veja a seção 3.6).

4.2.2 Histogramas ventilação-perfusão

Distribuições de ventilação-perfusão classicamente obtidas também foram calculadas. Essas distribuições utilizam *dados globais*. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as distribuições obtidas com diferentes filtros (veja a seção 3.6). Portanto, as figuras 28a

e 28 ilustram, respectivamente, as condições de controle e injúria induzida, para o mesmo animal a que se referem os outros resultados individuais, somente para o filtro de $N = 13$ mm.

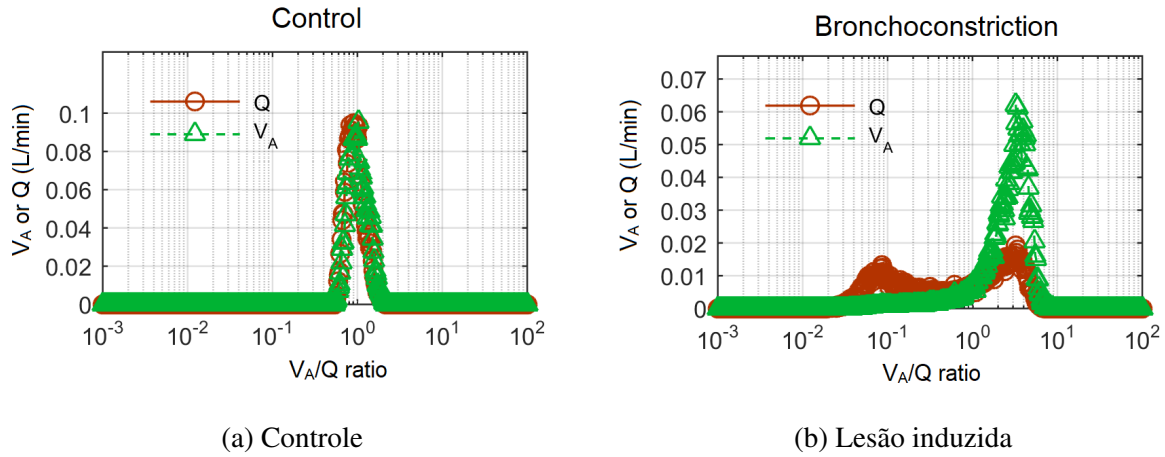


Figura 28: Histogramas clássicos das distribuições ventilação-perfusão para as condições de controle e de broncoconstrição (dados globais, filtro de $N=13$ mm).

Embora estes histogramas não possuam informações topológicas (locais ou regionais), ambas as distribuições são compatíveis com as respectivas condições clínicas observadas e são, também, coerentes com os resultados visualizados nos mapas e nas distribuições ventrais-dorsais.

4.3 Nível global

Este é o último patamar em nosso percurso pelos resultados obtidos. Aqui, a resolução das estimativas é reduzida ao menor nível: o de sujeito. Nessa seção são apresentadas as predições de pressões parciais globais, estimadas a partir de dados de PET, para todos os tamanhos de filtro utilizados. Como introduzido anteriormente, a técnica de imageamento pulmonar em que este estudo se baseia tem a capacidade realizar predições de gasometria arterial cuja correlação com os valores medidos é alta (MELO et al., 2005).

Estas estimativas, contudo, possuem limitações relevantes, relatadas no estudo anteriormente publicado. Uma dessas limitações, com a qual se deparam os pesquisadores já no início da execução do protocolo experimental, é que o imageamento dos pulmões por PET não contempla o órgão em sua totalidade, de forma que cerca de 80% do tecido pulmonar é imageado.

Isto posto, vejamos como se comportam os valores globais de gasometria preditos por PET em relação aos valores medidos arterialmente, conforme é alterado o tamanho de filtro utilizado no processamento dos dados “brutos” de PET.

4.3.1 Predições de gasometria

A partir das estimativas locais de ventilação e perfusão foram feitas estimativas de pressões parciais locais de O_2 e de CO_2 e, a partir das estimativas de pressões parciais locais, foram estimadas as pressões parciais arteriais desses gases, como detalhado em 3.5.3.

As figuras 29a e 29b referem-se às pressões parciais de oxigênio e de dióxido de carbono, respectivamente, e sistematizam o erro entre as medidas realizadas no sangue arterial durante a aplicação do protocolo experimental e as estimativas feitas a partir dos dados de PET, para os filtros de tamanho $N = 0, 9, 13$ e 18 ; para todos os animais.

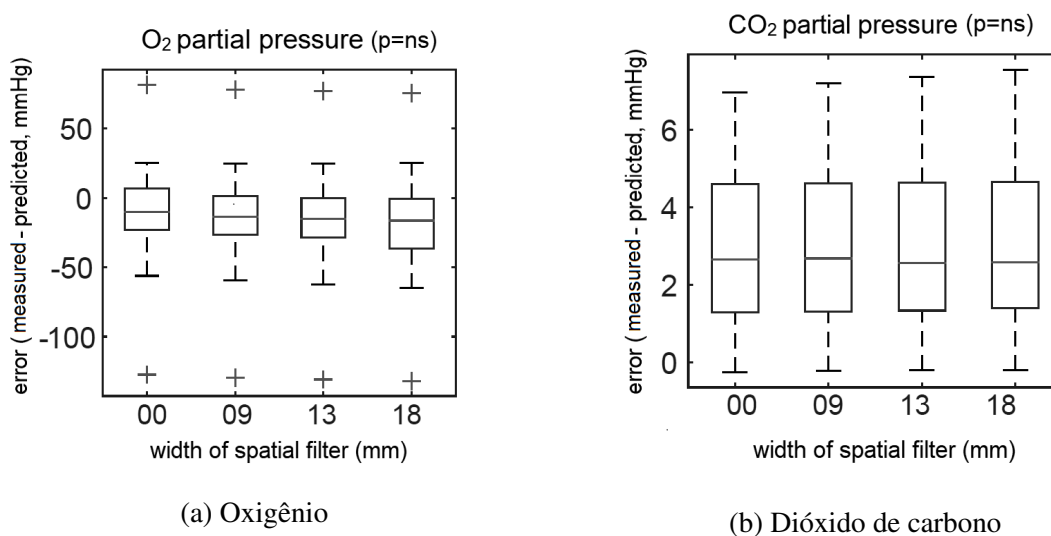


Figura 29: Erro entre valores medidos e preditos, para todos os animais, das pressões parciais arteriais de O_2 e de CO_2 ; e sua variação de acordo com o filtro utilizado.

Observa-se que, independentemente do tamanho de filtro utilizado, em média, as predições de pressão parcial de O_2 feitas a partir de dados de PET tendem a superestimar o valor medido no sangue arterial (figura 29a) e que as predições de pressão parcial de CO_2 (figura 29b) tendem a subestimar as medidas obtidas no sangue arterial.

Estas observações são compatíveis com as relatadas no estudo original (MELO et al., 2005), assim como os níveis de dispersão encontrados para ambos os gases. Altos níveis de dispersão das pressões parciais de O_2 , também observados na figura 29a foram relacionados, naquele estudo, às estimativas feitas na condição de broncoconstrução induzida.

A parte das questões relativas ao método de predição global das pressões parciais de O_2 e de CO_2 , verificou-se que não há diferença estatística significativa relacionada ao tamanho de filtro utilizado (veja a seção 3.6) do erro entre os valores medidos e preditos, para ambos os gases.

5 Discussão

As principais implicações resultantes deste estudo foram:

1. A versão integrada do conjunto de códigos utilizada para o processamento dos grupos coordenados de dados apresentou os mesmos resultados que o conjunto de códigos original, de forma que os resultados do estudo previamente publicados puderam ser reproduzidos.
2. Os resultados obtidos a partir da versão integrada do código foram compatíveis com o esperado tanto para a condição de controle e quanto para a condição pós-injúria induzida, para todos os tamanhos de filtro espacial utilizados ($N = 0, 9, 13$ e 18).
3. O tamanho de filtro espacial utilizado teve impacto significativo no processo de classificação e quantificação dos pixels e alterou, conseqüentemente, as estimativas de ventilação e perfusão locais.
4. Para estimativas regionais (que consideram dezenas de pixels) ou globais (pixels de todo o pulmão), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas associadas ao tamanho de filtro espacial utilizado.
5. A não utilização de filtro espacial ou a utilização de filtros espaciais muito grandes alteraram a robustez das estimativas e a informação fisiológica extraída das imagens, respectivamente.

As questões relacionadas a cada um destes pontos serão detalhadas a seguir.

5.1 Integração e validação do conjunto de códigos

Como mencionado anteriormente, a Tomografia por Emissão de Pósitrons é uma técnica de imageamento bastante versátil que, entretanto, é inerentemente ruidosa (WATSON, 2004). Isto implica a necessidade de filtragem espacial de seus dados antes de outras etapas de processamento.

Neste trabalho, antes de verificar os possíveis efeitos que a filtragem espacial teria sobre as estimativas de ventilação e de perfusão obtidas por PET, foi preciso empreender as etapas de sistematização dos grupos de arquivos necessários ao processamento e de integração do conjunto de códigos que efetua as estimativas.

Essas etapas foram cumpridas com êxito, de forma que os resultados obtidos no estudo original puderam ser reproduzidos fielmente. Além disso, todos os grupos de arquivos foram conectados ao seu significado técnico e fisiológico. O mesmo se deu com o conjunto integrado de códigos, de forma que puderam ser feitas alterações para um melhor aproveitamento dos recursos de processamento atualmente disponíveis. Dessa maneira, também puderam ser feitas

as alterações para o pré-processamento com os diversos tamanhos de filtro propostos para o estudo.

A interface com o usuário também sofreu algumas modificações, simplificando a forma como o processamento é inicializado. A seleção dos experimentos, os tamanhos e a quantidade de filtros a serem processados foram incluídos de forma intuitiva como parâmetros a serem passados pelo usuário na inicialização. Internamente, foram dispostos *check points* nos códigos, de maneira que dados de processamento intermediário pudessem ser posteriormente acessados (e conferidos).

Houve, também, a padronização da nomenclatura das variáveis, para que pudessem ser identificadas de maneira indubitável, já que somam uma quantidade bastante significativa. As saídas, por fim, foram modificadas para serem entregues em diversos formatos e de maneira estruturada, tanto em relação à nomenclatura quanto em relação às pastas, a fim de facilitar a análise dos resultados.

5.2 Obtenção dos resultados

Os resultados das estimativas nos níveis local, regional e global, independentemente do tamanho de filtro espacial utilizado correspondem ao que é esperado para as condições de controle e de broncoconstrição induzida.

Para as condições de controle, como ilustram os mapas das figuras 20, 21 e 22, há grande homogeneidade. As distribuições ventrais-dorsais (figura 26) sugerem o acoplamento valores de ventilação e de perfusão, confirmados pelo clássico histograma das razões ventilação-perfusão (figura 28a), configurando claramente a condição saudável dos pulmões.

Os resultados obtidos após a lesão induzida, por sua vez, também ilustrados nos mapas das figuras 20, 21 e 22, exibem marcada heterogeneidade. A redistribuição da ventilação observada é compatível com a broncoconstrição induzida, de forma de forma que parece ter havido aumento na resistência à passagem do ar em algumas regiões e hiperinsuflação de outras, em resposta a possíveis oclusões (PETERSSON; GLENNY, 2014). Em relação à perfusão, a diminuição dos valores estimados pode estar associada à vasoconstrição hipóxica (SILVERTHORN, 2010) cujo mecanismo, entretanto, ainda não é completamente conhecido. A vasoconstrição hipóxica seria, também, uma tentativa de desviar o sangue para regiões com maior ventilação e, assim, reduzir a desigualdade entre ventilação e perfusão.

As distribuições ventrais-dorsais (figura 27) não exibem perfis semelhantes, indicando claro desacoplamento entre os valores de ventilação e de perfusão, com evidente redistribuição dos valores de ventilação. O histograma das razões ventilação-perfusão confirma esse desacoplamento. Nele, verifica-se que a distribuição de ventilação, apesar de continuar unimodal, foi deslocada para a direita. A distribuição de perfusão torna-se bimodal, com picos uma década abaixo e meia década acima dos valores de referência (figura 28).

Essa distribuição é característica da lesão induzida (WAGNER, 2012) e se refletirá nas

estimativas de gasometria, pela hipóxia, uma vez que as regiões com altos valores de \dot{V}_A/\dot{Q} não são capazes compensar as regiões em que esses valores são baixos (WAGNER, 1982).

5.3 Efeitos locais da filtragem espacial

Mudanças no tamanho do filtro espacial utilizado no processamento dos dados “brutos” alteraram as estimativas locais de ventilação e de perfusão de forma acentuada. Essas diferenças são mais pronunciadas na condição de lesão induzida, possivelmente por apresentar maior heterogeneidade.

Embora nos mapas de ventilação (figura 20) e de perfusão (figura 21), mesmo para a condição de broncoconstrição, esse achado não seja facilmente observado, nos mapas de classificação de pixels (figura 22) já é possível perceber que na filtragem não está envolvido apenas o clássico *trade-off* entre relação sinal-ruído e resolução.

As alterações observada na classificação dos pixels pela alteração do tamanho de filtro espacial utilizado parecem ser regidas por outros mecanismos subjacentes, como sugeriram também os diagramas de dispersão apresentados (figuras 23 e 24) e os valores médios de correção e de reta interpolada associados (tabela 1). A análise da distribuição de pixels entre as classes introduzidas na subseção 3.4.2, apresentadas para as estruturas de modelo mais simples (figura 25a) e mais complexa (figura 25b), com significância estatística testada, confirma a existência desses mecanismos.

Sugere-se que dois mecanismos operem conjuntamente como causa para as alterações observadas localmente: o crosstalking e a resposta do critério de Akaike (utilizado para a escolha da estrutura de modelos) à redução do ruído. Crosstalking foi o termo utilizado neste estudo para o “vazamento” (ou imposição) das dinâmicas mais complexas, quando processadas por filtros espaciais média móvel de tamanhos maiores. Nessa situação, a dinâmica de maior ordem acaba por “contaminar” a vizinhança coberta pelo *kernel*, de forma que a filtragem faz com que a diferença entre dinâmicas de pixels vizinhos seja por demais suavizada, induzindo a identificação da dinâmica mais complexa em toda a vizinhança.

O outro fator, relacionado à utilização do critério de Akaike para a escolha da estrutura de modelo, manifesta-se tanto para os filtros muito pequenos quanto para os filtros muito grandes. Como o critério de Akaike penaliza o número de parâmetros e prioriza a qualidade do ajuste, na presença de ruído significativo (e.g. sem filtro), estruturas de modelo mais simples serão selecionadas, como se observa na figura 25a. Conforme o tamanho do filtro aumenta, entretanto, o oposto ocorre. Com filtros maiores a relação sinal-ruído aumenta e a identificação de dinâmicas mais complexas é facilitada, como mostra a figura 25b.

Assim como observado pelos autores do estudo original (MELO et al., 2005), a ausência da identificação de dinâmicas de dois compartimentos afeta de forma mais acentuada as estimativas feitas durante a broncoconstrição. De fato, são características dos pulmões saudáveis a homogeneidade e a exibição de dinâmicas de apenas um compartimento, de forma que a in-

disponibilidade de estruturas de modelo com dinâmicas mais complexas (dois compartimentos) tem influência mínima em suas estimativas.

5.4 Efeitos regionais e globais da filtragem espacial

Ao diminuir a resolução da análise, na escala regional, os resultados obtidos e apresentados pelas distribuições ventrais-dorsais das condições de controle e lesão induzida já não apresentaram diferenças estatisticamente significantes relacionadas à variação do tamanho de filtro utilizado no pré-processamento.

Para a condição de controle, a diferença entre os perfis ventrais-dorsais de ventilação e de perfusão obtidas a partir dos diferentes tamanhos de filtro mal pode ser observada (figura 26). Esses achados possivelmente relacionam-se à homogeneidade característica dos pulmões saudáveis.

Já nos perfis ventrais-dorsais de ventilação e de perfusão obtidos para a broncoconstrição (figura 27), além da marcada heterogeneidade, podem ser observadas pequenas diferenças entre os filtros utilizados no que, no entanto e como referido anteriormente, não foram estatisticamente relevantes.

Nas distribuições de ventilação-perfusão classicamente obtidas, também calculadas e incluídas nos resultados para as condições de controle e pós lesão induzida (figuras 28), para fins de comparação dos resultados esperados para cada uma das condições, também não foram encontradas diferenças estatísticas significantes relacionadas à filtragem.

Globalmente, os *boxplots* que relacionam o erro entre as medidas arteriais e as estimativas por PET de pressão parcial de O_2 e de CO_2 aos filtros utilizados nas estimativas (apresentados na figura 29, respectivamente), não parecem apresentar alterações no erro obtido para todos os animais relacionado ao tamanho de filtro utilizado, o que foi comprovado estatisticamente.

Os resultados indicam, portanto, que a filtragem parece já não exercer interferência significativa em escalas regionais e globais. Como grandes filtros (maior testado $N = 18$ mm) não alteram as estimativas obtidas nesses níveis, talvez outros métodos que já adquiram os dados em menor resolução, como por exemplo a Tomografia de Impedância Elétrica (*Electrical Impedance Tomography*, EIT) possam fornecer indicadores semelhantes, de forma mais simples e menos onerosa.

Apesar da EIT frequentemente ser relacionada a medidas de ventilação, alguns estudos já foram direcionados à obtenção de estimativas da distribuição de perfusão pulmonar regional (SMIT et al., 2003; FAGERBERG et al., 2009). Tais implementações, após validadas, poderiam ser uma alternativa clinicamente interessante, ao estimar de forma contínua e não-invasiva não apenas a distribuição regional de ventilação, mas também as razões ventilação-perfusão regionais (TESCHNER; IMHOFF, 2011).

5.5 A adequação do tamanho do filtro

Como discutido anteriormente, a filtragem não trouxe maiores implicações para as estimativas regionais e globais, sendo inclusive, sugerida a possibilidade de que a sua aquisição pudesse ser feita por outros métodos. Para estimativas locais, entretanto, a filtragem exerce um impacto significativo.

Quais seriam então, os tamanhos de filtros sugeridos para aplicações que se baseiam em estimativas locais?

Localmente, deixar de utilizar filtros ($N = 0$) compromete a identificação de regiões de dinâmica mais complexa (de dois compartimento, neste estudo) devido à baixa relação sinal-ruído dos dados obtidos por PET. Essa identificação, contudo, é crucial para que as estimativa locais sejam robustas, especialmente na caracterização de patologias, onde há grande heterogeneidade (de fato a presença de dinâmicas mais complexas é parte do que define a condição patológica).

Por outro lado, também localmente, a utilização de filtros maiores ($N = 18$) degrada as informações fisiológicas presentes nos dados, pelos dois mecanismos discutidos na seção 5.3. O crosstalking induz a classificação de uma quantidade maior de pixels como de dois compartimentos e tem seu efeito, ainda, combinado com a melhor caracterização dessas dinâmicas pelo aumento da relação sinal-ruído e consequente aumento da taxa de seleção do modelo mais complexo pelo critério de Akaike.

Portanto, a utilização de tamanhos intermediários de filtro espacial, como o de $N = 9$ e $N = 13$ mm parece resultar em um bom compromisso entre a robustez das estimativas, a degradação da informação fisiológica presente nos dados e a perda de resolução espacial.

Como citado anteriormente, não há padrão ouro para as estimativas locais de ventilação perfusão e, de fato, não se sabe qual seria a resolução adequada para o detalhamento da função pulmonar (GLENNY; BERNARD; ROBERTSON, 2000).

Isto considerado, embora tenham sido encontradas diferenças entre as estimativas locais obtidas pelos filtros de $N = 9$ e $N = 13$, aparentemente a utilização de um ou do outro filtro altera apenas ligeiramente os resultados. Isto sugere que a utilização de filtros de tamanho próximos não traz alterações relevantes aos resultados.

5.6 Limitações

Dentre as limitações desses estudo exploratório, a mais clara é que os resultados só se aplicam ao método específico apresentado para a estimativa das relações ventilação-perfusão locais obtidas por PET. Numa situação hipotética em que a evolução dos aparelhos de PET permita a aquisição de mais imagens por que unidade de tempo, mais dados seriam adquiridos na fase de washout, consequentemente, sua a dinâmica poderia ser modelada de forma mais elegante, talvez se limitando ao máximo usual de dois compartimentos.

Isto alteraria de forma significativa a arquitetura das estruturas de modelo e os efeitos da filtragem nessa nova estrutura teriam que ser reavaliados. Por outro lado, os níveis de organização e de compreensão do conjunto integrado de códigos alcançados no desenvolvimento do presente estudo permitiriam que as alterações necessárias fossem feitas sem maiores dificuldades.

Outra limitação é que não foram testados tamanhos muito maiores de filtro, de forma que não se sabe como as implicações observadas na utilização de filtros grandes poderiam ser estendidas em situações limítrofes. Entretanto, assim como no caso anterior, devido às alterações implementadas no conjunto integrado de códigos, nesse caso especialmente em relação à simplificação feita na inicialização, o processamento de filtros de tamanhos maiores poderia ser feito apenas pela alteração de parâmetros de inicialização. Este, inclusive, é um dos desenvolvimentos pretendidos para o curso do estudo.

Uma terceira restrição é que não foram testadas diferentes configurações de filtro (e.g. gaussianos). Assim, como aprimoramento futuro desse estudo inclui-se que, da mesma forma como foram analisadas as implicações da utilização de diferentes tamanhos de filtro possam ser, também, avaliados os efeitos de diferentes arranjos de filtro.

6 Conclusões

Neste projeto foi feita uma análise exploratória das implicações da filtragem nas estimativas de ventilação, perfusão e gasometria, obtidas a partir de dados de Tomografia por Emissão de Pósitrons. Para isso, foi utilizado um conjunto de dados de um modelo animal (ovelhas) antes e depois de uma broncoconstrição induzida e um conjunto de algoritmos para a estimativa dos parâmetros. Foram, também, apontados os tamanhos de filtro que não seriam adequados para esta aplicação.

Para empreender a investigação dos efeitos da filtragem, diferentes tamanhos de filtro espacial média móvel foram aplicados aos dados “brutos” de PET, tanto para as situações de controle como para as de lesão induzida. Estes dados filtrados foram, então, processados normalmente pelo conjunto de algoritmos que fazem a estimativa de uma série de parâmetros. Esses algoritmos, provenientes de estudos anteriores e compostos por diversos módulos, primeiramente foram integrados e validados, tanto para um melhor entendimento do processo de estimativa dos parâmetros e quanto para uma melhor utilização recursos de processamento atuais. Os resultados das estimativas finais advindas dos diversos tamanhos de filtro foram, então, analisados em três níveis de escala: local, regional e global.

Verificou-se que, independentemente do tamanho do filtro utilizado, os resultados encontrados são compatíveis com o dano causado por metacolina. A comparação entre as estimativas obtidas a partir de cada um dos tamanhos de filtro utilizados permitiu avaliar a interferência da filtragem na obtenção de diversos indicadores. Localmente, a filtragem exerceu um impacto evidente nas estimativas. Duas causas foram relacionadas a isto: 1 - a “contaminação” de uma vizinhança coberta pelo *kernel* do filtro espacial média-móvel por dinâmicas de mais alta ordem e, 2 - alterações, intimamente relacionadas à modificação da relação sinal-ruído, na seleção (pelo método de Akaike) da estrutura de modelo utilizada para realizar as estimativas. Regionalmente e globalmente o tamanho do filtro utilizado não alterou significativamente os resultados.

Considerando-se a pouca disponibilidade de técnicas de imageamento funcional, as estimativas *locais* de ventilação e perfusão obtidas por PET podem ter papel bastante significativo no estudo de patologias pulmonares. Os resultados obtidos indicam que a filtragem de dados de PET utilizados nessas estimativas deve ser tratada com cautela. Em nível local, deixar de utilizar filtros não seria uma opção, pois a baixa relação sinal-ruído comprometeria a escolha do modelo. Por outro lado, a utilização de filtros maiores tornaria as estimativas pouco robustas, pois corrompe a informação fisiológica extraída das imagens. Os filtros de tamanho intermediário, por sua vez, apresentaram um bom compromisso entre robustez das estimativas e perda de resolução espacial.

Como **aprimoramentos** deste estudo, pretende-se que, além de “automática”, seja sobreposta ao conjunto de algoritmos uma interface amigável aos profissionais de saúde. No

sentido oposto, dada a complexidade do assunto, pretende-se realizar a documentação do conjunto de códigos com as respectivas bases fisiológicas, para que o trabalho de processamento de sinais e análise dos resultados torne-se mais palatável a outros engenheiros que venham a participar de trabalhos futuros. Já em relação à escolha precisa do tamanho mais adequado de filtro, como certas implicações deste trabalho não eram esperadas, pretende-se avaliar, em conjunto com os colaboradores da área médica, a conveniência de tornar estes valores mais acurados.

Propostas de **continuidade** incluem a avaliação do impacto da filtragem nas estimativas de pressões parciais locais de O_2 e de CO_2 e nas estimativas locais de saturação de O_2 . A quantificação e qualificação de outras características de acentuada importância fisiológica, especialmente em relação ao *espaço morto*, são assuntos de especial interesse para os desdobramentos futuros deste estudo.

Referências Bibliográficas

- AIRES, M. d. M. *Fisiologia*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. Citado na página 7.
- AKAIKE, H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*, v. 19, n. 6, p. 716–723, 1974. Citado na página 31.
- ALTEMEIER, W. A.; MCKINNEY, S.; GLENNY, R. W. Fractal nature of regional ventilation distribution. *Journal of Applied Physiology*, v. 88, n. 5, p. 1551–1557, 2000. Citado na página 14.
- BACHOFEN, H. et al. Relations among alveolar surface tension, surface area, volume, and recoil pressure. *Journal of Applied Physiology*, v. 62, n. 5, p. 1878–87, 1987. Citado na página 14.
- BARTLETT, D.; REMMERS, J. E. Effects of high altitude exposure on the lungs of young rats. *Respiration Physiology*, v. 13, n. 1, p. 116–125, 1971. Citado na página 17.
- BATES, J. H. T.; LAUZON, A.-M. Parenchymal tethering, airway wall stiffness, and the dynamics of bronchoconstriction. *Journal of Applied Physiology*, v. 102, n. 5, p. 1912–1920, 2007. Citado na página 27.
- BAUMGARDNER, J. E.; HEDENSTIERNA, G. Ventilation/perfusion distributions revisited. *Current Opinion in Anaesthesiology*, v. 29, n. 1, p. 2–7, 2016. Citado nas páginas 1, 18 e 20.
- BELLOMO, R.; KELLUM, J. A. Acid-Base Balance and Kidney-Lung Interaction. In: *Mechanical Ventilation: Clinical Applications and Pathophysiology*. 1. ed. Philadelphia: Elsevier, 2008. p. 158–172. Citado na página 5.
- BONFERRONI, C. *Teoria statistica delle classi e calcolo delle probabilità*. Firenze: SAGE Publications, 1936. v. 8. 3–62 p. Citado na página 35.
- BORLAND, C. D. R.; HIGENBOTTAM, T. W. A simultaneous single breath measurement of pulmonary diffusing capacity with nitric oxide and carbon monoxide. *European Respiratory Journal*, v. 2, n. 1, p. 56–63, 1989. Citado na página 12.
- BOUDJELAL, A.; MESSALI, Z.; ELMOATAZ, A. A Novel Kernel-Based Regularization Technique for PET Image Reconstruction. *Technologies*, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 5, n. 2, p. 37, jun 2017. Citado na página 30.
- BRUSASCO, V. et al. Airway responsiveness to methacholine: effects of deep inhalations and airway inflammation. *Journal of Applied Physiology*, v. 87, n. 2, p. 567–573, 1999. Citado na página 27.
- BURNHAM, K. J. et al. Pulmonary perfusion heterogeneity is increased by sustained, heavy exercise in humans. *Journal of applied physiology*, v. 107, n. 5, p. 1559–1568, 2009. Citado na página 13.
- CAPEN, R. L.; LATHAM, L. P.; WAGNER, W. W. Diffusing capacity of the lung during hypoxia: role of capillary recruitment. *Journal of Applied Physiology*, v. 50, n. 1, p. 165–171, 1981. Citado na página 13.
- CHANG, H. K. Convection, diffusion and their interaction in the bronchial tree. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 227, p. 39–52, 1988. Citado nas páginas 9 e 11.
- CHANG, H. K. et al. Regional hypoventilation and bronchoconstriction during pulmonary air embolism. *Bulletin Européen De Physiopathologie Respiratoire*, v. 18, n. 6, p. 877–883, 1982. Citado nas páginas 38 e 44.

- CHILVERS, E. R. et al. Quantification of right to left shunt through pulmonary arteriovenous malformations using ⁹⁹Tcm albumin microspheres. *Clinical Radiology*, v. 39, n. 6, p. 611–614, 1988. Citado na página 18.
- CRAPO, J. et al. Cell number and cell characteristics of the normal human lung. *American Review of Respiratory Disease*, v. 126, n. 2, p. 332–337, 1982. Citado na página 9.
- CRAPO, J. et al. Evaluation of lung diffusing capacity by physiological and morphometric techniques. *Journal of Applied Physiology*, v. 64, n. 5, p. 2083–2091, 1988. Citado na página 12.
- DEMPSEY, J. A.; HANSON, P. G.; HENDERSON, K. S. Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy human subjects at sea level. *The Journal of Physiology*, v. 355, p. 161–75, 1984. Citado na página 17.
- DING, D. J.; MARTIN, J. G.; MACKLEM, P. T. Effects of lung volume on maximal methacholine-induced bronchoconstriction in normal humans. *Journal of Applied Physiology*, v. 62, n. 3, p. 1324–30, 1987. Citado na página 44.
- DIO, L. J. A. D. *Tratado de Anatomia Sistemica Aplicada*. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. 947 p. Citado na página 6.
- FAGERBERG, A. et al. Electrical impedance tomography and heterogeneity of pulmonary perfusion and ventilation in porcine acute lung injury. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, v. 53, n. 10, p. 1300–1309, 2009. Citado na página 52.
- FELICI, M.; FILOCHE, M.; SAPOVAL, B. Renormalized random walk study of oxygen absorption in the human lung. *Physical Review Letters*, v. 92, n. 6, p. 068101(1–4), 2004. Citado na página 13.
- FISHMAN, A. P. Nonrespiratory functions of the lungs. *Chest*, v. 72, n. 1, p. 84–89, 1977. Citado na página 5.
- FORSTER, R. E. Diffusion and chemical reaction as limiting factors in CO₂ equilibration in lungs. *Federation Proceedings*, v. 41, n. 6, p. 2125–2127, 1982. Citado na página 13.
- FUNG, Y. C.; SOBIN, S. S. Theory of sheet flow in lung alveoli. *Journal of Applied Physiology*, American Physiological Society, v. 26, n. 4, p. 472–88, 1969. Citado na página 14.
- GALLETTI, G. G.; VENEGAS, J. G. Tracer kinetic model of regional pulmonary function using positron emission tomography. *Journal of Applied Physiology*, v. 93, n. 3, p. 1104–1114, 2002. Citado na página 31.
- GATTINONI, L. et al. Pressure-Volume Curve of Total Respiratory System in Acute Respiratory Failure: Computed Tomographic Scan Study. *American Review of Respiratory Disease*, v. 136, n. 3, p. 730–736, 1987. Citado na página 20.
- GATTINONI, L.; PESENTI, A.; CARLESSO, E. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure: Impact and clinical fallout through the following 20 years. *Intensive Care Medicine*, v. 39, n. 11, p. 1909–1915, 2013. Citado na página 34.
- GLENNY, R. W.; BERNARD, S. L.; ROBERTSON, H. T. Pulmonary blood flow remains fractal down to the level of gas exchange. *Journal of Applied Physiology*, v. 89, n. 2, p. 742–748, 2000. Citado na página 53.
- GROVER, R. F. et al. Pulmonary hypertension and pulmonary vascular reactivity in beagles at high altitude. *Journal of Applied Physiology*, v. 65, n. 6, p. 2632–2640, 1988. Citado na página 17.
- GRUBER, M. H. J.; HAYES, M. H. *Statistical Digital Signal Processing and Modeling*. 1. ed. New York: Wiley, 1997. v. 39. 335 p. Citado na página 30.

- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de fisiologia Médica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil, 2006. 1115 p. Citado na página 6.
- HAEFELI BLEUER, B.; WEIBEL, E. R. Morphometry of the human pulmonary acinus. *The Anatomical Record*, v. 220, n. 4, p. 401–414, 1988. Citado na página 6.
- HARRIS, R. S.; SCHUSTER, D. P. Visualizing lung function with positron emission tomography. *Journal of Applied Physiology*, v. 102, n. 1, 2007. Citado na página 24.
- HOWELL, W. H.; DONAHUE, D. D. The production of blood platelets in the lungs. *The Journal of Experimental Medicine*, The Rockefeller University Press, v. 65, n. 2, p. 177–203, 1937. Citado na página 5.
- HSIA, C. C. W.; HYDE, D. M.; WEIBEL, E. R. Lung Structure and the Intrinsic Challenges of Gas Exchange. *Comprehensive Physiology*, v. 6, n. 2, p. 827–95, 2016. Citado nas páginas 9, 11, 14 e 15.
- JOSEPH, D.; PUTTASWAMY, R. K.; KROVVIDI, H. Non-respiratory functions of the lung. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, Oxford University Press, v. 13, n. 3, p. 98–102, jun 2013. Citado na página 5.
- KALLIOKOSKI, K. K. et al. Muscle blood flow and flow heterogeneity during exercise studied with positron emission tomography in humans. *European Journal of Applied Physiology*, v. 83, n. 4-5, p. 395–401, 2000. Citado na página 23.
- KAPITAN, K. S.; WAGNER, P. D. Information content of multiple inert gas elimination measurements. *Journal of Applied Physiology*, v. 63, n. 2, p. 861–868, 1987. Citado nas páginas 2 e 20.
- KAUCZOR, S. S. et al. Normal and abnormal pulmonary ventilation: visualization at hyperpolarized He-3 MR Imaging. *Radiology*, v. 201.2, p. 564–568, 1996. Citado na página 21.
- KIRKMAN, E. Fluid balance and non-respiratory functions of the lung. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, v. 15, n. 11, p. 537–539, 2014. Citado na página 5.
- KRECK, T. C. et al. Determination of regional ventilation and perfusion in the lung using xenon and computed tomography. *Journal of Applied Physiology*, v. 91, n. 4, p. 1741–1749, 2001. Citado na página 21.
- LANGNER, J. *Event-Driven Motion Compensation in Positron Emission Tomography: Development of a Clinically Applicable Method*. 153 p. Tese (Doutorado) — University of Technology Dresden, Germany, 2009. Citado na página 23.
- LEFRANÇAIS, E. et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*, v. 544, n. 7648, p. 105–109, 2017. Citado na página 5.
- LENFANT, C.; OKUBO, T. Distribution function of pulmonary blood flow and ventilation-perfusion ratio in man. *Journal of Applied Physiology*, v. 24, n. 5, p. 668–677, 1968. Citado na página 20.
- LEVITZKY, M. G. M. *Pulmonary Physiology*. 7. ed. Chicago: McGraw Hill Professional, 2007. 278 p. Citado nas páginas 1, 7, 8 e 19.
- LOEPPKY, J. A.; LUFT, U. C.; FLETCHER, E. R. Quantitative description of whole blood CO₂ dissociation curve and Haldane effect. *Respiration Physiology*, v. 51, n. 2, p. 167–181, 1983. Citado na página 35.
- LUCANGELO, U. et al. *Respiratory system and artificial ventilation*. Milan: Springer, 2008. 1–299 p. Citado na página 1.

- MARTINI, F. H.; TIMMONS, M. J.; TALLITSCH, R. B. *Anatomia Humana*. 6. ed. Rio de Janeiro: Artmed, 2009. 904 p. Citado nas páginas 1, 5 e 6.
- MCMURTRIE, H. L. et al. The bicarbonate transport metabolon. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, v. 19, n. 3, p. 231–236, 2004. Citado na página 13.
- MELO, M. F. V. et al. Topographic basis of bimodal ventilation-perfusion distributions during bronchoconstriction in sheep. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 171, n. 7, p. 714–721, 2005. Citado nas páginas 4, 22, 25, 33, 41, 46, 47 e 51.
- MELO, M. F. V. et al. Quantification of regional ventilation-perfusion ratios with PET. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 44, n. 12, p. 1982–1991, 2003. Citado nas páginas 3, 4, 22, 27, 31, 32, 34 e 35.
- MELO, M. F. V. et al. Alveolar ventilation to perfusion heterogeneity and diffusion impairment in a mathematical model of gas exchange. *Computers and Biomedical Research*, v. 26, n. 2, p. 103–120, 1993. Citado nas páginas 32 e 35.
- MIJAILOVICH, S. M.; TREPPO, S.; VENEGAS, J. G. Effects of lung motion and tracer kinetics corrections on PET imaging of pulmonary function. *Journal of Applied Physiology*, v. 82, n. 4, p. 1154–1162, 1997. Citado nas páginas 26 e 31.
- MURIAS, G. et al. The physiology of ventilation. *Respiratory Care*, v. 59, n. 11, p. 1795–807, 2014. Citado na página 7.
- MUSCH, G. et al. Topographical distribution of pulmonary perfusion and ventilation, assessed by PET in supine and prone humans. *Journal of Applied Physiology*, v. 93, n. 5, p. 1841–1851, 2002. Citado na página 23.
- OLLINGER, J. M.; FESSLER, J. A. Positron-emission tomography. *IEEE Signal Processing Magazine*, v. 14, n. 1, p. 43–55, 1997. Citado na página 22.
- O'SULLIVAN, F.; ROY, S.; EARY, J. A statistical measure of tissue heterogeneity with application to 3D PET sarcoma data. *Biostatistics*, v. 4, n. 3, p. 433–448, 2003. Citado na página 23.
- PALMER, J. et al. Comprehensive ventilation/perfusion SPECT. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 42, n. 8, p. 1288–1294, 2001. Citado na página 21.
- PATTON, J. A.; TURKINGTON, T. G. Coincidence imaging with a dual-head scintillation camera. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 40, n. 3, p. 432–441, 1999. Citado nas páginas 23 e 24.
- PETERSSON, J.; GLENNY, R. W. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *European Respiratory Journal*, v. 44, n. 4, p. 1023–1041, 2014. Citado nas páginas 2, 20, 27 e 50.
- PIPER, A. J.; YEE, B. J. Hypoventilation syndromes. *Comprehensive Physiology*, v. 4, n. 4, p. 1639–1676, 2014. Citado na página 17.
- RIZI, R. R. et al. Determination of regional VA/Q by hyperpolarized ³He MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 52, n. 1, p. 65–72, 2004. ISSN 07403194. Citado na página 21.
- ROBERTSON, H. T. Dead space: The physiology of wasted ventilation. *European Respiratory Journal*, v. 45, n. 6, p. 1704–1716, 2015. Citado na página 10.
- SALERNO, F. G. et al. The mechanics of the lung parenchyma and airway responsiveness to metacholine. *Monaldi Archives for Chest Disease - Pulmonary Series*, v. 61, n. 4, p. 222–225, 2004. Citado na página 27.

- SHARAN, M.; POPEL, A. S. Algorithm for computing oxygen dissociation curve with pH, PCO₂, and CO in sheep blood. *Journal of Biomedical Engineering*, v. 11, n. 1, p. 48–52, 1989. Citado na página 35.
- SHETTY, S. et al. The fibrinolytic system and the regulation of lung epithelial cell proteolysis, signaling, and cellular viability. *American Journal of Physiology*, v. 295, n. 6, p. 967–75, 2008. Citado na página 5.
- SILVERTHORN, D. U. *Fisiologia Humana - Uma Abordagem Integrada*. 5. ed. Rio de Janeiro: Artmed, 2010. 353–361 p. Citado na página 50.
- SMIT, H. J. et al. Electrical impedance tomography to measure pulmonary perfusion: is the reproducibility high enough for clinical practice? *Physiological Measurement*, v. 24, n. 2, p. 491–9, 2003. Citado na página 52.
- STAHL, W. R. Scaling of respiratory variables in mammals. *Journal of Applied Physiology*, v. 22, n. 3, p. 453–460, 1967. Citado nas páginas 10 e 25.
- STROTHER, S. C.; CASEY, M. E.; HOFFMAN, E. J. Measuring PET scanner sensitivity: relating countrates to image signal-to-noise ratios using noise equivalent counts. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, v. 37, n. 2, p. 783–788, 1990. Citado na página 3.
- TESCHNER, E.; IMHOFF, M. *Electrical Impedance Tomography: The realization of regional ventilation monitoring*. Lübek: Dräger, 2011. Citado na página 52.
- TREPO, S.; MIJAILOVICH, S. M.; VENEGAS, J. G. Contributions of pulmonary perfusion and ventilation to heterogeneity in VA/Q measured by PET. *Journal of Applied Physiology*, v. 82, n. 4, p. 1163–1176, 1997. Citado na página 21.
- TURKINGTON, T. G. Introduction to PET Instrumentation. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, v. 29, n. 1, p. 4–11, 2001. Citado nas páginas 22, 23, 24 e 26.
- VERSPRILLE, A.; JANSEN, J. R. C. Tidal variation of pulmonary blood flow and blood volume in piglets during mechanical ventilation during hyper-, normo- and hypovolaemia. *European Journal of Physiology*, v. 424, n. 3-4, p. 255–265, 1993. Citado na página 5.
- VIDAL MELO, M. F. et al. Spatial Heterogeneity of Lung Perfusion Assessed with ¹³N PET as a Vascular Biomarker in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Nuclear Medicine*, v. 51, n. 1, p. 57–65, 2010. Citado na página 23.
- WAGNER, P. Information content of inert gas elimination techniques. *Clinical Respiratory Physiology*, v. 18, n. 2, 1982. ISSN 02727587. Citado na página 51.
- WAGNER, P. D. The multiple inert gas elimination technique (MIGET). In: *Applied Physiology in Intensive Care Medicine*. 3. ed. Berlin: Springer, 2012. cap. 1, p. 35–42. Citado nas páginas 20, 21 e 50.
- WAGNER, P. D.; SALTZMAN, H. a.; WEST, J. B. Measurement of continuous distributions of ventilation-perfusion ratios: theory. *Journal of Applied Physiology*, v. 36, n. 5, p. 588–599, 1974. Citado nas páginas 2 e 20.
- WATSON, C. C. Count rate dependence of local signal-to-noise ratio in positron emission tomography. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, v. 51, n. 5 II, p. 2670–2680, 2004. Citado na página 49.
- WEST, J. B. Pulmonary function studies with radioactive gases. *Annual Review of Medicine*, v. 18, p. 459–470, 1967. Citado nas páginas 2 e 21.
- WEST, J. B. State of the art: ventilation-perfusion relationships. *The American Review of Respiratory Disease*, v. 116, n. 5, p. 919–943, 1977. Citado na página 18.

WEST, J. B. et al. Measurement of the ventilation-perfusion ratio inequality in the lung by the analysis of a single expirate. *Clinical Science*, v. 16, n. 3, p. 529–47, 1957. Citado na página 1.

WEST, J. J. B. *Respiratory Physiology: The Essentials*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. 186 p. Citado nas páginas 1, 2, 6, 8, 9, 12, 13, 15, 16, 17, 19 e 20.

WONG, C.-y. O. et al. A statistical investigation of normal regional intra-subject heterogeneity of brain metabolism and perfusion by F-18 FDG and O-15 H₂O PET imaging. *BMC nuclear medicine*, v. 6, p. 4, 2006. Citado na página 23.