Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro de Tecnologia e Ciências
Instituto de Matemática e Estatística

Luana dos Santos Costa

Reconhecimento da gravidade da radiografia de tórax de indivíduos com fibrose pulmonar idiopática pela conectividade *fuzzy*

Rio de Janeiro
2016

Luana dos Santos Costa

Reconhecimento da gravidade da radiografia de tórax de indivíduos com fibrose pulmonar idiopática pela conectividade fuzzy

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Computacionais, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof.ª Dra. Regina S. Lanzillotti

Rio de Janeiro

2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CTC-A

C837 Costa, Luana dos Santos.
Reconhecimento da gravidade da radiografia de tórax de indivíduos com fibrose pulmonar idiopática pela conectividade fuzzy. / Luana dos Santos Costa. – 2016.
68 f. : il.

Orientadora: Regina Serrão Lanzillotti.
Dissertação (Mestrado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Matemática e Estatística.

1. Processamento digital de imagens – Teses. 2. Segmentação Fuzzy – Teses. 3. Tórax – Radiografia – Teses. 4. Fibrose pulmonar – Teses. I. Lanzillotti, Regina Serrão. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Matemática e Estatística. III. Título.

CDU 004.932

Autorizo para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação.

_____ _____
Assinatura Data

Luana dos Santos Costa

Reconhecimento da gravidade da radiografia de tórax de indivíduos com fibrose pulmonar idiopática pela conectividade fuzzy

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Computacionais, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 16 de setembro de 2016.

Banca Examinadora :

_____

Prof.ª Dra. Regina S. Lanzillotti (Orientadora)

Instituto de Matemática e Estatística - UERJ

_____

Prof. Dr. Agnaldo José Lopes

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

_____

Prof.ª Dra. Rosa Maria Esteves Moreira da Costa

Instituto de Matemática e Estatística - UERJ

_____

Prof. Dr. Felipe Rafael Ribeiro Melo

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2016

DEDICATÓRIA

Para minha avó Dulce (in memoriam).

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo amparo nos momentos difíceis, por me iluminar perante as escolhas da vida e por permitir que eu conhecesse pessoas tão especiais, fundamentais para minha existência.

Aos meus pais, Eliete e Genovi, por acreditarem em mim, mesmo com pouco nível de instrução sempre me incentivaram a estudar e, principalmente, me ensinaram a correr atrás dos meus sonhos. Admiro vocês pela luta do dia a dia mesmo com todos os problemas de saúde. Obrigado pelo amor, carinho, incentivo e principalmente por terem me ajudado a chegar até aqui.

Ao meu namorado, Jeziel, pelo colo, por enxugar minhas lágrimas, por estar ao meu lado nos momentos fáceis e difíceis e por fazer do meu sonho o nosso sonho.

Aos meus amigos, pelo incentivo e compreensão da minha ausência em alguns momentos de estudo. Ao Gabriel e Iacy, por me levarem pra distrair nos dias difíceis e sempre acreditarem em mim. Agradeço especialmente ao meu grande amigo Marcelo pela ajuda na parte do desenvolvimento do *software*, mas, principalmente, agradeço pelas palavras e letras de música que sempre serviram como incentivo. Obrigada por me motivar sempre a voar mais alto. Agradeço ao Hugo por me informar sobre o Mestrado e insistir que que eu fizesse a inscrição.

Aos jovens da AETT, obrigada por todos os domingos que renovaram minha fé, que me permitiram ensinar e aprender um pouco mais. Obrigado por todas as vibrações para Tia Luana conseguir subir mais esse degrau.

Aos companheiros do mestrado, em especial a Ighor, pois sem a sua ajuda nas aulas de álgebra linear eu não estaria aqui. Obrigada por compartilhar tantos momentos de alegria que ficarão sempre na minha lembrança. Sua amizade foi fundamental para que eu não desistisse.

Aos companheiros de trabalho da Fiocruz, pela flexibilidade e por me motivarem a crescer. À Fernanda por ser minha grande inspiração. Aos meus chefes Margareth, Diogo e Mary, que me permitiram trabalhar e estudar. Aos amigos do SETIC que me fazem sorrir diariamente, ajudando a equilibrar meus pensamentps nos momentos de desespero do mestrado.

Aos professores da minha graduação, Cláudio Márcio e Cláudio Grecco, que preencheram minha recomendação ao mestrado, acreditando que eu poderia fazer a diferença, eterna gratidão.

Ao meu Reumatologista, Dr. Nilton Geraldo, médico incrível que entrou na minha vida em um momento muito delicado, mas recobriu meus dias com toda sua positividade e carinho. Obrigada por em toda consulta me lembrar que paciente com Lúpus pode e deve ter uma vida normal. A coragem para enfrentar essa fase final do mestrado não seria possível sem você.

Aos mestres, em especial à professora Maria Hermínia, que soube entender a perda familiar ocorrida em uma das suas provas, e ajudou a recuperar minha nota fazendo com que eu não desistisse do mestrado. À professora Rosa por suas aulas terem servido de grande inspiração e sempre nos lembrar que devemos ser úteis para o mundo.

Ao Dr.Agnaldo, pelo material que pôde disponibilizar e pelo conhecimento compartilhado.

À minha orientadora, professora Regina, por ser uma verdadeira mãe, pelo exemplo de professor a ser seguido, por não desistir de mim e colaborar na realização de um grande sonho. Obrigada pela preocupação com minha saúde. Obrigada por tudo.

"O pensamento lógico pode levar você de A a B, mas a imaginação te leva a qualquer parte do Universo."

Albert Einsten

RESUMO

COSTA, Luana dos Santos. *Reconhecimento da gravidade da radiografia de tórax de indivíduos com fibrose pulmonar idiopática.* 2016. 68 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Computacionais) – Instituto de Matemática e Estatística, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

As doenças pulmonares têm incidência em grande parte da população mundial. A motivação pelo tema direciona-se ao avanço dos métodos de reconhecimento de padrão por segmentação de imagens dentro do contexto das doenças pulmonares, a menores custos. A criação do sistema CImages para segmentação de imagens sob a ótica da conectividade *fuzzy* vem auxiliar o acompanhamento da gravidade da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), doença intersticial crônica fibrosante, por meio da análise das imagens radiográficas, com classificação Leve, Moderado e Grave para cada região pulmonar avaliada, minimizando o subjetivismo dos especialistas Radiologistas. A conectividade *fuzzy* é uma abordagem emergente no trato de imagens, uma vez que estas são de natureza nebulosa. A segmentação semiautomática demarca um contorno aproximado da área de interesse, objeto, que no contexto da imagem revela a força de conectividade entre *pixels*, delineando caminhos de conexão. Cria-se o índice de comprometimento da gravidade das radiografias como indicador quantitativo. O método de Bland-Altman valida a proposta *fuzzy* com representação gráfica do intervalo de confiança dos limites de concordância que permite o confronto entre as classificações do CImages e dos especialistas Radiologistas. Realiza-se a implementação do método *fuzzy* em 15 radiografias de tórax em Póstero Anterior (PA) por região pulmonar: superior direita, superior esquerda, média direita, média esquerda, inferior direita e inferior esquerda. A concordância entre o resultado advindo do CImages em confronto com a avaliação do especialista foi acitável na região superior direita para quatro indivíduos da faixa etária de 60 a 69 anos. De forma análoga também quatro pacientes para a região média esquerda com idade entre 70 a 79 anos e ainda, quatro, para a região superior direita, em idade entre 80 a 89 anos. Nas regiões, superior esquerda e média esquerda, três pacientes convergiram nesta concordância na faixa de 50 a 59 anos. O uso de novas opções de tratamento farmacológico para FPI impõe o acompanhamento de sua eficiência por meio da medição da Capacidade Vital Forçada (CVF) e da análise radiográfica, exame de baixo custo e menor nível de exposição a radioatividade quando comparado a uma tomografia. O CImages, propicia minimizar a subjetividade do especialista ao avaliar as radiografias contribuindo para validar a eficiência dos novos tratamentos e da progressão da FPI, a baixo custo. Compreende-se que a opção por analisar as radiografias utilizando duas tonalidades a saber, preto e branco, é motivação relevante para migrar à gradientes de tonalidades de cinza, embora, possa haver limites na disponibilidade de equipamentos com mais recursos de memória e de processador. Ressalta-se a importância do tema, pois induz a verificar a gravidade do FPI.

Palavras-chave: Conectividade *Fuzzy.* Fibrose Pulmonar Idiopática. Concordância Bland-Altman.

ABSTRACT

COSTA, Luana dos Santos. *Recognition of the severity of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Chest X Ray images using Fuzzy Connectedness.* 2016. 68 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Computacionais) – Instituto de Matemática e Estatística, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

Pulmonary disease affects a significant portion of the world population. The motivation for the project was to achieve cost reduction in pulmonary disease diagnosis by applying recent advances in automatic pattern recognition based on image segmentation methodology. The *CImages* system for image segmentation, based on Fuzzy Connectedness, may be used as a tool in the follow up and gradation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF), a chronic interstitial scaring disease, by analyzing X-Ray images and categorizing the damage to different sections of the lung as Light, Moderate or Serious, thereby avoiding the subjective evaluation of a human Radiologist. Fuzzy Connectedness is an emerging approach in image processing suited to the imprecise nature of the task. Semiautomatic segmentation demarcates approximate boundaries of interest areas defining an object by using the strength of pixel interconnectivity and mapping connection relationships. An index for the quantification of the degree of impairment of the tissue image being analyzed is created. The Bland-Altman methodology was used in the validation of the fuzzy connectivity approach generating a graphic representation of confidence intervals and limits of agreement permitting the *CImages* evaluations to be compared to those of expert Radiologists. The methodology was applied to 15 Chest X-Ray from posterior-to-anterior (PA) of different lung regions: top right, top left, medium rigt, medium left, bottom right and bottom left. The agreement of the *CImages* results and that of the expert was acceptable for the evaluation of the top right region of four patients aged 60 to 69 and another four aged 80 to 89. In analogous fashion there was also acceptable agreement in the evaluation of medium-left regions of four other patients aged 70 to 79. For the top left and medium left regions there was good agreement for three patients aged 50 to 59. The use of new pharmacological treatments of IPF require efficacy monitoring by measuring Forced Vital Capacity and radiological analysis, low cost procedures and of lower radiation exposure compared to Tomography. The *CImages* software reduces subjectivity in X-Ray image interpretation by an expert radiologist, contributing to the validation of new treatments to halt IPF progression at lower cost. It is understood that the option of analyzing X-Ray images using two tonalities, namely black and white, motivates us to upgrade the technique to include different shades of gray, even though this option could be hampered by hardware limitations such as memory space and processing capacity. The gravity of IPF disease underlines the importance of the effort.

Keywords: Fuzzy Connectedness. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Bland-Altman Agreement.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Cicatrização do Pulmão..... 17
Figura 2 – Baqueteamento Digital..... 18
Figura 3 – Esquema do trajeto da radiação em uma radiografia..... 22
Figura 4 – Representação de um *pixel*..... 24
Figura 5 – Cena observada para abstração e detalhamento dos objetos..... 25
Figura 6 – Seleção da área de interesse para segmentação..... 30
Figura 7 – Propriedades de uma relação *fuzzy*..... 31
Figura 8 – Sistema *fuzzy* CImages..... 33
Figura 9 – *Pixels* no plano cartesiano..... 33
Figura 10 – Seleção da área de interesse pulmonar..... 40
Figura 11 – Extração da área de interesse pulmonar..... 40
Figura 12 – Divisão da imagem em regiões..... 41
Figura 13 – Etapas do processo de segmentação. A: contorno do pulmão; B: subtração da região externa ao contorno; C: divisão da imagem em três partes..... 41
Figura 14 – Esquema da divisão das imagens originais em seis regiões..... 42
Figura 15 – Fluxograma do projeto..... 43
Figura 16 – Radiografia digitalizada..... 43
Figura 17 – Pré-Processamento..... 44
Figura 18 – Processamento CImages..... 45
Figura 19 – Escala categórica da FPI consubstanciada na escala intensidade do acometimento 46
Figura 20 – Transformação da figura para preto e branco..... 47
Figura 21 – Gráfico com a gravidade da doença e seu respectivo IC..... 48
Figura 22 – Gráficos de dispersão para a média das diferenças com respectivo intervalo de confiança dos limites de concordância para regiões pulmonares..... 57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela de contingência..... 49

Tabela 2 – Índice de comprometimento – CImages..... 50

Tabela 3 – Classificação CImages..... 51

Tabela 4 – Classificação especialista radiologista..... 52

Tabela 5 – Confronto entre as classificações do CImages e do especialista radiologista 53

Tabela 6 – Diferença dos escores atribuídos no CImages e pelo especialista radiologista 54

Tabela 7 – Concordância entre o CImages e a análise do especialista..... 55

Tabela 8 – Tabela de contingência referente às concordâncias segundo faixa etária e regiões pulmonares..... 58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CV	Coeficiente de Variação
CVF	Capacidade Vital Forçada
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DP	Desvios Padrões
DR	Doença Rara
EMA	European Medicines Agency
EPAR	Relatório Público Europeu de Avaliação
Espec.	Especialistas
F	Feminino
FDA	Food and Drug Administration
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática
gl	Grau de Liberdade
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IA	Inteligência Artificial
IC	Índice de Comprometimento
ICMD	Intervalo de Confiança da Média das Diferenças
LIC	Limite Inferior de Concordância
LSC	Limite Superior de Concordância
M	Masculino
NACAD	Núcleo de Atendimento em Computação de Alto Desempenho
PA	Póstero Anterior
PIU	Pneumonia Intersticial Usual
RI	Região Inferior
RID	Região Inferior Direita
RIE	Região Inferior Esquerda
RM	Região Média
RMD	Região Média Direita
RME	Região Média Esquerda
RS	Região Superior
RSD	Região Superior Direita
RSE	Região Superior Esquerda
SDK	*Software Development Kit*
Spel	*Space Element*
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
TIPIRx	Teleintegração Para Imagens Radiológicas
UE	União Européia
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	**REVISÃO DOS CONCEITOS**	17
1.1	**FPI, Avaliação e Tratamento.**	17
1.2	**Radiografia**	21
1.2.1	Ruídos e Redução do Contraste da Imagem	22
1.2.2	Digitalização de Filmes Radiográficos	23
1.3	**Segmentação de Imagens**	24
1.3.1	Imagem	24
1.3.2	Segmentação	24
1.3.3	Segmentação de Imagens Monocromáticas	26
1.3.4	Binarização	26
1.4	**Inteligência Artificial**	27
1.5	**Lógica *Fuzzy***	28
1.5.1	Segmentação de Imagens *Fuzzy*	29
1.6	**Conectividade *Fuzzy***	29
2	**MATERIAIS E MÉTODOS**	35
2.1	**Materiais**	35
2.1.1	Base de Dados	35
2.1.2	Equipamentos de Desenvolvimento	36
2.1.3	Plataforma	36
2.1.3.1	GIMP	36
2.1.3.2	Eclipse	37
2.1.3.2.1	Bibliotecas	37
2.1.4	Desenvolvimento do CImages	38
2.2	**Métodos**	38
2.2.1	Pré-Processamento	38
2.2.1.1	Digitalização	39
2.2.1.2	Segmentação Pulmonar	39
2.2.2	Processamento	42
3	**ANÁLISES E RESULTADOS**	49

CONCLUSÃO E DISCUSSÃO..... 58
REFERÊNCIAS..... 60

INTRODUÇÃO

As doenças pulmonares têm atingido grande parte da população mundial (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005), sendo fundamental um diagnóstico precoce que seja o mais exato possível e venha a detectar os reais estágios da doença (RIBEIRO, 2013).

A tecnologia de imagens tem avançado e auxiliado tanto a área médica quanto a área investigativa criminal, pois utilizam imagens como objeto de análise para obter resultados em relação às atividades rotineiras (MÁXIMO, 2004). Em Pneumologia, os projetos utilizam técnicas de processamento digital em imagens com o intuito de melhor auxiliar o diagnóstico das afecções (CAVALCANTE, 2010; JAN, 2006; KAFTAN, 2008). Dentre as tecnologias, cabe ressaltar as que utilizam a lógica *fuzzy* para classificar a Fribose Pulmonar Idiopática (FPI), como estudo proposto por Lopes (2007) utilizando a lógica *fuzzy* para interações de parâmetros da função pulmonar, por meio da medição da Capacidade Vital Forçada (CVF) associada à Tomografia Computadorizada de Alta Resolução (TCAR).

A FPI é uma doença intersticial crônica fibrosante e, por definição, de causa desconhecida, limitada ao pulmão. É classificada como uma forma específica de Pneumonia Intersticial Idiopática Crônica com o padrão histológico e/ou radiológico de Pneumonia Intersticial Usual (PIU) (AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2000; RAGHU et al., 2011).

A FPI manifesta-se de forma crônica e com curso insidioso, evoluindo progressivamente durante alguns anos. As manifestações clínicas são bastante semelhantes às demais doenças intersticiais pulmonares, geralmente incluindo tosse seca e dispneia progressiva. Em alguns casos, também febre, perda de peso, fadiga, mialgias e artralgias têm sido relatadas, mas na presença destes sintomas, é obrigatória a investigação de outras doenças (DEMPSEY, 2006).

O acometimento mais frequente da FPI ocorre no sexo masculino a partir da sexta e sétima décadas de vida (RAGHU et al., 2011), e estima-se que a doença atinja de 14 a 43 em cada 100.000 pessoas no mundo (RAGHU et al., 2006). Este fato a torna uma Doença Rara (DR), que, segundo o Ministério da Saúde, é qualquer doença que afeta até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos, ou seja, 1,3 para cada 2 mil pessoas (BRASIL, 2014). O tabagismo está associado ao maior risco para o desenvolvimento de FPI; entretanto, os fumantes parecem ter sobrevida maior, embora seja desconhecida a causa (AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2000; FLAHERTY et al., 2002; KING, 2001a, 2001b).

No acompanhamento regular de pacientes com FPI, a radiografia simples de tórax é um instrumento de grande valor, especialmente para avaliar a progressão da doença e identificar possíveis complicações, como infecção e malignidade (LOPES, 2007). Ocasionalmente, a radiografia de tórax pode ser normal em pacientes com FPI (FRANQUET, 2011).

O padrão radiológico característico é de infiltrado intersticial do tipo reticular, periférico e que predomina nas bases pulmonares, sendo que a progressão da doença leva a redução volumétrica dos pulmões e aparecimento de imagens císticas, de paredes finas, que denunciam o chamado faveolamento (AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2000). Apesar de toda a contribuição dos métodos radiológicos e funcionais no estudo da FPI, poucas são as propostas de classificação dessa enfermidade fundamentadas nesses métodos (LOPES, 2007).

Entende-se como um método facilitador para a análise de radiografias a segmentação de imagens, realizada em função da observação de *pixels* (pontos no espaço cartesiano), um processo de partição em regiões distintas que permite identificar e delimitar objetos. A técnica de segmentação de imagens, é privilegiada pela existência de inúmeros métodos facilitadores, mas a seleção do método ideal depende das características da imagem e da forma da solução a ser atribuída ao problema (DOUGHERTY, 2009).

Um dos propósitos em criar um sistema de apoio ao diagnóstico em radiografias é a possibilidade do acompanhamento progressivo da evolução da doença. Em muitos casos, o especialista está impossibilitado de realizar comparações, pois não tem acesso às radiografias anteriores, por terem sido danificadas ou perdidas. A conectividade *fuzzy* contribui para a possibilidade de arquivar resultados já padronizados quanto à gravidade da FPI, facilitando o acompanhamento clínico do especialista (FURUIE et al., 1997). Ressalta-se que a avaliação da radiografia de tórax de indivíduos com FPI é realizada por uma equipe de radiologistas, logo a subjetividade pode influenciar o desfecho, sendo que a análise quali-quantitativa pela conectividade *fuzzy* em períodos pré-determinados contribuirá para a fidedignidade da análise, a baixo custo (LOPES, 2007). O sistema proposto surge como uma ferramente para validação de novos tratamentos farmacológicos, Nintendanibe e Pirfenidona, propiciando a verificação do quanto o pulmão se torna comprometido ao longo do tempo.

MOTIVAÇÃO

Atualmente, as doenças pulmonares ocorrem em grande parte da população mundial. Ribeiro (2013) utilizou um método por Conectividade *Fuzzy* e limiarização para a segmentação de vasos sanguíneos pulmonares auxiliando na detecção de cardiopatias pulmonares. A Conectividade *Fuzzy* é um assunto ainda pouco explorado no contexto das doenças pulmonares e que merece grande atenção.

A proposta corresponde a um sistema de apoio à leitura de radiografias sob a ótica *Fuzzy* que irá auxiliar no reconhecimento de padrões de gravidade da FPI pela análise radiografia de tórax em Póstero Anterior (PA), o que pode levar a minimizar a subjetividade nos diagnósticos, a baixo custo. Além de facilitar a operacionalidade diagnóstica para os especialistas.

A motivação pelo tema corresponde a contribuir para o avanço dos métodos de reconhecimento de padrão por segmentação de imagens dentro do contexto das doenças pulmonares permitindo o acompanhamento da evolução da FPI e colaborando na validação de novos tratamentos farmacológicos.

OBJETIVO GERAL

Criar um algoritmo para segmentação de imagens sob a ótica de um sistema lógico *fuzzy* no reconhecimento de padrões em imagens radiográficas para o auxilio do acompanhamento da gravidade da Fibrose Pulmonar Idiopática, a baixo custo.

Objetivo Específico

Desenvolver um sistema denominado CImages para avaliação radiográfica de Fibrose Pulmonar Idiopática com o uso do Sistema Lógico *Fuzzy*.

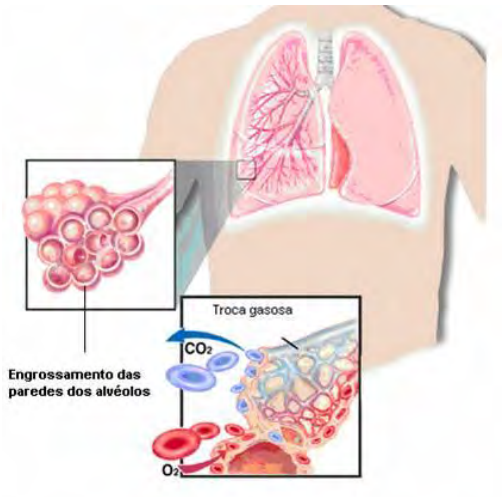
1 REVISÃO DOS CONCEITOS

1.1 FPI, Avaliação e Tratamento

A FPI é a forma mais comum dentre as chamadas doenças pulmonares intersticiais. É uma doença intersticial crônica não infecciosa, de etiologia desconhecida e limitada aos pulmões (AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2000), na qual ocorre a substituição do pulmão normal por fibrose (cicatrizes), prejudicando a sua capacidade para realização das trocas gasosas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, [201-]). Esta doença encontra-se associada ao padrão histológico de pneumonia intersticial usual (PIU), fortemente inferido pelos achados tomográficos em muitos casos (RAGHU et al., 2011).

Na FPI, os sacos de ar (alvéolos) dos pulmões tornam-se gradualmente substituídos por fibroses. Quando a cicatriz se forma, os alvéolos, por onde passa o sangue para receber o oxigênio, são perdidos, levando a uma diminuição irreversível na capacidade dos pulmões em transferir oxigênio para a corrente sanguínea. A queda de oxigênio se acentua com o esforço, causando dispneia ao realizar exercícios físicos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, [201-]) (Figura 1).

Figura 1 - Cicatrização do Pulmão.



Fonte: Google *images*.

Há uma grande variação na evolução da FPI entre os portadores, podendo a doença evoluir progressivamente durante alguns anos (DEMPSEY, 2006), tendo o tempo de história, em geral, de 6 a 24 meses até o diagnóstico. Na maioria das vezes, apresenta evolução lenta e

progressiva, porém fatal, de modo que os portadores da doença sobrevivem em média 2 a 4 anos após o diagnóstico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012).

Trabalhos oriundos de outros países relatam que a doença acomete cerca de 14 a 43 para cada 100 mil pessoas (RAGHU et al., 2006). Dr. Adalberto Rubin, um dos maiores especialistas do país, explica que ainda não existe um levantamento epidemiológico de precisão descrevendo o número de pacientes acometidos pela doença no Brasil, mas correlacionando os padrões globais e a população brasileira, estima-se que a doença atinja 13.000 a 18.000 pessoas no país (BADDINI-MARTINEZ; PEREIRA, 2015). A FPI afeta principalmente indivíduos do sexo masculino a partir da sexta e sétima década de vida (RAGHU et al., 2011), sendo a média de 67 anos (PEREIRA et al., 2006).

Os sintomas mais comuns são dispneia com piora progressiva e tosse seca por mais de seis meses. Os indivíduos podem apresentar dedos em "baqueta de tambor", quadro também conhecido como dedos hipocráticos ou baqueteamento digital (Figura 2). Isto é observado em 30-40% dos casos e indica pior prognóstico. Com o tempo, pode haver redução da oxigenação, com coloração azulada das extremidades do corpo, conhecida como Cianose (por exemplo, das pontas dos dedos), podendo haver necessidade de suplementação de oxigênio. (LEY; COLLARD; KING, 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, [201-]). A doença é mais comum em pacientes com histórico de tabagismo, sendo que a intensidade da dispneia e pacientes fumantes se correlaciona inversamente com a sobrevida, embora este fato seja de causa desconhecida. (LOPES, 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012).

Figura 2 - Baqueteamento Digital.

Fonte: Google images.

Para avaliar a progressão da FPI, a radiografia simples de tórax é um instrumento de grande valor, além de permitir identificar possíveis complicações (LOPES, 2007). O padrão

radiológico característico permite verificar que a progressão da doença leva a redução volumétrica dos pulmões e aparecimento de imagens císticas, de paredes finas, que denunciam o chamado faveolamento (AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, 2000). Para obter diagnósticos mais precisos, leva-se em conta: a história; o exame clínico; alterações identificadas em exames que avaliam a função pulmonar; e as alterações radiológicas. Quando o diagnóstico não é confirmado pelos exames anteriores, é necessária a realização de biópsia pulmonar por cirurgia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, [201-]).

Até o momento, não existe qualquer medida capaz de prevenir a ocorrência da doença. Entretanto, o fumo está fortemente associado ao problema, devendo ser evitado. Algumas comorbidades têm sido identificadas com muita frequência em pacientes com FPI: câncer de pulmão, distúrbios do sono, enfisema pulmonar, entre outras. A identificação e o tratamento dessas comorbidades contribuem para a melhora da qualidade de vida e mesmo da sobrevida. No momento oportuno, os pacientes devem ser encaminhados para avaliação da possibilidade de transplante pulmonar, que pode promover melhor qualidade e maior tempo de vida. O tratamento com suplementação de oxigênio é indicado para aqueles que apresentam redução da oxigenação sanguínea (BADDINI-MARTINEZ et al., 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, [201-]).

A possibilidade de tratamento farmacológico surgiu recentemente de estudos que mostram a eficácia no tratamento da doença com o uso do Nintedanibe e da Pirfenidona (BADDINI-MARTINEZ et al., 2015).

O Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) citou o Nintedanibe para explicar o modo como a Agência Europeia de Medicamentos avaliou o medicamento a fim de recomendar a sua autorização na União Europeia (UE). Cabe ressaltar que a aquisição é realizada mediante receita médica, e o tratamento deve ser indicado por um médico com experiência no diagnóstico e no tratamento da FPI. A funcionalidade do medicamento diz respeito a bloquear a atividade de algumas enzimas ajudando a reduzir a formação de tecido fibroso nos pulmões e consequentemente evitando o agravamento dos sintomas da FPI. O Nintedanibe foi comparado com um placebo (tratamento simulado) em dois estudos que incluíram indivíduos com FPI. E o principal parâmetro de eficácia foi o declínio da perda de funcionamento dos pulmões ao longo de 1 ano de tratamento, medido pela CVF. A CVF é a quantidade máxima de ar que um indivíduo consegue expirar com força depois de inspirar fundo, valor que diminui à medida que a doença sofre um agravamento (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2014). Os pacientes que até então não dispunham de alternativas farmacológicas de sucesso, passam a contar com

uma esperança que desacelera a velocidade de progressão da doença em 50% (RICHELDI et al., 2014).

O Nintedanibe, sob o nome comercial OFEV®, foi aprovado pela FDA (*Food and Drug Administration*) dos Estados Unidos em Outubro de 2014 (U.S FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2014b). Na Europa, a EMA (*European Medicines Agency*) aprovou esta medicação em Janeiro de 2015 (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2015), enquanto no Brasil a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) o aprovou em Outubro de 2015 (BRASIL, 2015). A Boehringer Ingelheim é a farmacêutica responsável pela fabricação do medicamento no Brasil. O OFEV® é acondicionado em caixa com 60 cápsulas que servirão para um mês, tendo em vista a posologia de dois comprimidos de 150mg por dia (BOEHRINGER..., [2015?]). Para o tratamento, será necessário dispor de aproximadamente R$9.375,00 (valor referente à consulta realizada em Setembro de 2016) por mês (OFEV). Este cenário mostra a necessidade do acompanhamento tanto pela medição do CVF quanto pela radiografia, já que o medicamento ajuda a reduzir a formação de tecido fibroso, e o CImages vem propiciar *follow-up* aos médicos, visando um acompanhamento continuo.

Em relação ao Pirfenidona, o EPAR avaliou de forma favorável a concessão de autorização para introdução no mercado consumidor. De forma análoga, o tratamento com este medicamento também deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da FPI. O mecanismo de ação da Pirfenidona não é totalmente conhecido, apesar de ter demonstrado que reduz a produção de fibroblastos e outras substâncias envolvidas na formação do tecido fibroso duro durante os processos de reparação dos tecidos do organismo, reduzindo assim a progressão da doença em doentes com FPI. A Pirfenidona foi comparada com um placebo em dois dos principais estudos que envolveram indivíduos adultos com FPI. O primeiro destes comparou também duas doses diferentes de Pirfenidona. Em ambos os estudos, o principal parâmetro de eficácia foi a alteração do funcionamento dos pulmões avaliada pela medição da CVF após 72 semanas de tratamento, e ficou demonstrada a eficácia pela redução média de 8,5% da perda da CVF nos indivíduos (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2015). Os estudos mostraram uma redução de 38% no risco de morte depois de até dois anos em tratamento (NEW ROCHE..., 2015).

A Pirfenidona, sob o nome comercial ESBRIET® foi aprovada pela norte-americana FDA, em Outubro de 2014 (U.S FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014a) e pela europeia EMA, em Fevereiro de 2011 (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2015), enquanto no Brasil o medicamento ainda não foi aprovado. Sendo um medicamento de alto custo, existe uma grande dificuldade em utiliza-lo em seus tratamentos, de modo que em muitos casos faz-

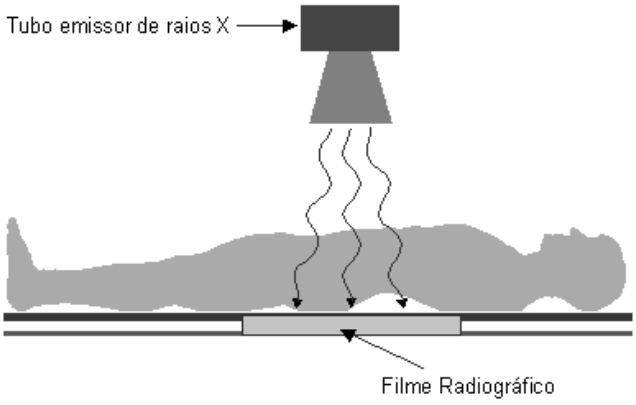
se necessária intervenção judicial para obter o custeio pelo governo. Existe uma versão genérica para este medicamento, cujo nome comercial é PIFERNEX®, que pode ser obtido também via importação direta do laboratório fabricante na Índia com um custo menor. A empresa BMS Brasil - Produtos para Saúde atua na prestação de serviços de busca e prospecção de preços de medicamentos especiais no mercado internacional, quando indisponíveis para comercialização ou ainda sem registro ANVISA no Brasil (ESBRIET..., [2015?]).

A disponibilidade de compra mais barata é na Índia, medicamento que custa $665.22, convertido para a moeda brasileira, atinge R$ 2122,00 (PIRFENIDONE..., 2016), disponibilizado em cápsulas contendo 810 unidades que servirão para nove meses. Uma vez que a prescrição corresponde a três vezes ao dia, o indivíduo deverá dispor de R$176,83 a cada mês por ano de tratamento (ESBRIET..., [2015?]), valor referente a busca de referência realizada em Setembro de 2016. Este cenário impõe gasto constante e mostra a necessidade do acompanhamento eficaz tanto pela medição do CVF quanto pela análise da radiografia, em função do baixo nível de exposição do indivíduo a radioatividade se comparado à tomografia. Assim o CImages propicia verificar o quanto o pulmão se torna comprometido ao longo do tempo, *follow-up* pelo especialista, podendo avaliar assim a eficácia do medicamento ao longo do tratamento farmacológico.

1.2 Radiografia

A interação dos fótons de Raios-X com a matéria forma a imagem na Radiografia (Figura 3). Esses fótons atravessam o objeto, sofrendo atenuações causadas pela sua absorção total ou parcial. O nível de absorção depende dos elementos constituintes desse objeto. Isso resulta em diferentes tons de cinza. É essa diferença que possibilita a formação do contraste, permitindo a identificação de estruturas anatômicas (NUNES, 2006).

Figura 3 - Esquema do trajeto da radiação em uma radiografia.



Fonte: Google *images.*

1.2.1 Ruídos e Redução do Contraste da Imagem

O Efeito *Heel*, destacado por Curry III, Dowdey e Murry (1990) e Wilks (1987) ocorre devido à intensidade da radiação do tubo não ser uniforme em todas as regiões do campo, dependendo assim do ângulo em que os fótons são emitidos do ponto focal. Por consequência, o nível de intensidade no filme poderá variar para estruturas que têm o mesmo índice de absorção. Isso causa uma preocupação constante no processamento de imagens após a digitalização das radiografias, sendo necessário aplicar técnicas adaptativas à região (SILVA, 2008).

Outro ponto que pode constituir um problema no processamento de imagens é a característica randômica de um fóton, que pode ser desviado das suas trajetórias ideais e a radiação espalhada, de acordo com Curry III, Dowdey e Murry (1990) e Wilks (1987). Um exemplo de radiação espalhada é o Efeito Compton, onde parte da energia do fóton é absorvida pela matéria e outra parte permanece no próprio fóton, causando o desvio deste em uma direção inesperada. Seu efeito pode ser desde ruídos e diminuição do contraste da imagem até aumento da dose de radiação no paciente (JACKSON, 1993).

A imagem radiográfica é uma representação bidimensional de um objeto tridimensional. Dependendo do posicionamento das estruturas internas do corpo no momento da aquisição da radiografia, a imagem resultante pode apresentar sobreposição de objetos, se tornando este um

aspecto que exerce influência na observação e reconhecimento de padrões da mesma (SILVA, 2008).

O contraste também é uma característica das imagens que pode prejudicar o diagnóstico. Na imagem radiográfica, o contraste refere-se à diferença de densidades entre áreas, conforme afirmam Curry III, Dowdey e Murry (1990) e Dhawan e Le Royer (1988). Se o objeto cuja imagem está sendo registrada é formado por diferentes elementos com diferentes níveis de absorção dos fótons de Raios-X, então o padrão a ser registrado no filme apresentará diferentes intensidades. Quanto maior for a diferença entre as intensidades, maior será o contraste percebido, oferecendo facilidade para interpretação médica (SILVA, 2008).

1.2.2 Digitalização de Filmes Radiográficos

Para se obter um esquema computadorizado de reconhecimento de estruturas, os filmes radiográficos precisam ser digitalizados. Os equipamentos utilizados para esse processo variam muito em termos de escala de cores (ou níveis de cinza) oferecidas e resolução espacial (SILVA, 2008).

As cores (ou níveis de cinza) estão diretamente relacionadas ao contraste. Geralmente uma faixa de densidades ópticas do filme é representada por um único valor na escala de cores durante a digitalização, como mostrado por Chan (1987). A resolução espacial, por sua vez, refere-se à quantidade de pontos por unidade de medida que permite a maior ou menor percepção de detalhes na imagem. Em um filme radiográfico, a quantidade de pontos em um centímetro ou milímetro quadrado, ao final, estabelecerá o tamanho da menor unidade da imagem digitalizada: o *pixel* (SILVA, 2008).

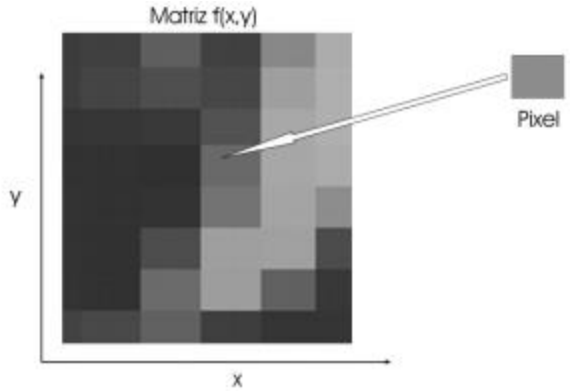
Em um sistema de auxílio a diagnósticos, as cores ou níveis de cinza serão processados a fim de informarem o tamanho e localização da estrutura reconhecida. Da mesma forma, no processamento, o tamanho do *pixel* é muito importante, principalmente na identificação de estruturas pequenas, conforme afirma Chan (1987).

1.3 Segmentação de Imagens

1.3.1 Imagem

"Uma imagem pode ser definida como uma função f(x, y), onde x e y são coordenadas planas, e a imagem de f para cada par de coordenadas é chamado de intensidade ou tom." (GONZALEZ; WOODS; EDDINS, 2004, p. 12). Em outras palavras, pode-se dizer que uma imagem digital é uma matriz, sendo que cada posição da matriz é ocupada por um número (ou conjunto de números) que representa uma cor para aquele ponto da imagem. Cada ponto da imagem é denominado *pixel* (Figura 4), a abreviatura *para "picture element" ou* elemento de uma imagem (CASTAÑÓN, 2003, p. 8). É a menor parte de uma imagem digital e cada um destes pontos contém informações que determinam suas características. O *pixel* é usado como unidade de medida para descrever a dimensão geométrica de uma imagem. Quanto mais *pixels* por polegada possuir uma imagem, melhor será sua qualidade ou resolução. Cada *pixel* carrega a informação sobre o nível de cinza ou cor que ele representa (O QUE É RADIOLOGIA..., [2000]).

Figura 4 - Representação de um *pixel.*



Fonte: O que é radiologia..., [2000].

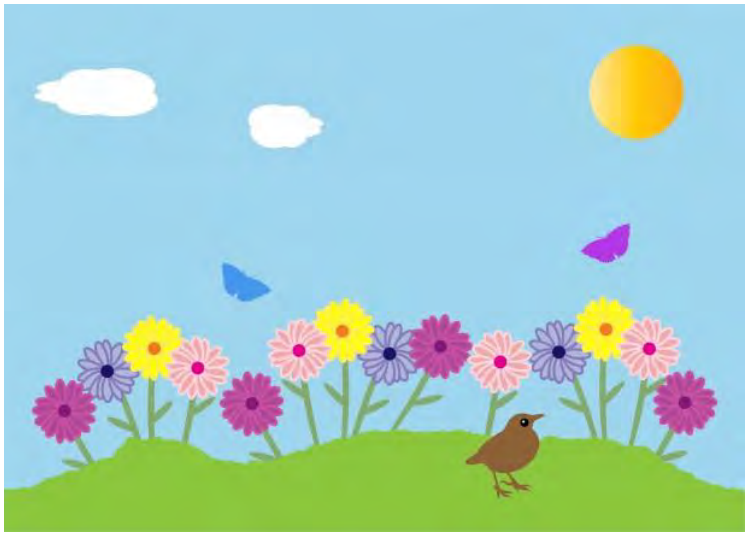
1.3.2 Segmentação

A segmentação de imagens subdivide uma imagem em suas partes ou objetos constituintes (GONZALEZ; WOODS; EDDINS, 2004). Na observação de uma cena, a mente

humana, divide essa cena em objetos, que podem ser uma simples bola em um parque ou até um objeto visualmente mais complexo, como uma flor em um jardim. A divisão de uma imagem em partes ou regiões, onde os *pixels* destas regiões compartilham algumas características comuns (como intensidade, cor ou textura), facilita o reconhecimento de padrões em aplicações computacionais (BOVIK, 2005).

A quantidade de objetos resultantes da segmentação depende do nível de abstração e detalhamento que se deseja ter da cena observada. Por exemplo, quando se observa a cena do jardim, um primeiro nível de abstração pode resultar somente nos objetos correspondentes as flores e grama. Uma observação mais detalhada da cena pode gerar objetos adicionais como orvalho, folhas e animais (Figura 5). Logo, a segmentação não possui uma única solução correta, sendo esta dependente dos objetivos desejados.

Figura 5 - Cena observada para abstração e detalhamento dos objetos.



Fonte: Google *images.*

A segmentação de imagens é geralmente um dos primeiros passos em um sistema de processamento de imagens (PAL, N; PAL, S, 1993). Ela tem um importante papel em um grande número de aplicações de processamento de imagens médicas, renderização, compressão de vídeos, dentre tantas outras aplicações que envolvem técnicas de processamento de imagens. Geralmente, a qualidade dos resultados obtidos em tais sistemas depende da qualidade da segmentação, que está relacionada à escolha das características que serão utilizadas para separar

os objetos, da confiabilidade da extração dessas características; e do critério utilizado para agrupar os elementos da imagem (ARAUJO; OLIVEIRA, 2011).

1.3.3 Segmentação de Imagens Monocromáticas

Imagens monocromáticas são imagens que possuem como único atributo a intensidade. As imagens em tons de cinza, como também são conhecidas as imagens monocromáticas, têm sua intensidade variando de preto (que é geralmente a menor intensidade) até o branco (que é geralmente a maior intensidade). A diferença entre imagens em tons de cinza e imagens preto e branco é que as últimas podem ser consideradas como imagens em tons de cinza que possuem somente dois tons: preto e branco (GONZALEZ; WOODS, 2002).

Os algoritmos para segmentação de imagens monocromáticas são baseados em uma das duas propriedades básicas das intensidades das imagens monocromáticas: descontinuidade ou similaridade (GONZALEZ; WOODS, 2002). Na primeira propriedade, a imagem é subdividida detectando-se mudanças abruptas de intensidade, como bordas em uma imagem. Já as principais técnicas baseadas em similaridade particionam as imagens em regiões que são semelhantes de acordo com um conjunto de critérios previamente definidos (ARAUJO; OLIVEIRA, 2011).

1.3.4 Binarização

A binarização ou limiarização, do inglês *thresholding*, é um método simples de segmentação de imagens que se fundamenta na separação de regiões de interesse por meio da escolha de um ponto limiar. Este método é muito utilizado quando existe a necessidade de separar o fundo da imagem dos objetos da imagem. A divisão da imagem é realizada em duas classes a partir do ponto de corte T (*treshold*), atribuindo-se uma cor para cada classe, por padrão utilizam-se as cores pretas e brancas, portanto o *pixel* com valor menor que o ponto de corte tem sua cor alterada para branco e o *pixel* com o valor acima tem sua cor alterada para preto (MARQUES FILHO; VIEIRA NETO, 1999).

Gonzalez e Woods (2007) definiram as seguintes etapas para se obter automaticamente um ponto de corte:

a) Estimar um valor de corte inicial;
b) Calcular a média dos valores de intensidade dos *pixels* que ficarem acima deste, e fazer o mesmo cálculo para os *pixels* de intensidade menor do que este valor de limiar;
c) Calcular a média dos dois valores obtidos e usá-lo como limiar;
d) Repetir os passos anteriores até que haja a convergência para um valor de limiar.

Na presente dissertação, este processo de binarização é realizado de forma automática, pelo aplicativo proposto.

1.4 Inteligência Artificial

A definição de Inteligência Artificial (IA) tem sido explicitada de várias formas, pois se baseia na tentativa de construir modelos computacionais para processos cognitivos, levando em consideração o interesse em criar sistemas que simulem a performance humana. Por anos, o domínio de diagnóstico médico tem sido estudado pela IA por cientistas que criam sistemas especialistas que permitem diagnósticos e propõem soluções para doenças específicas (THONNAT, 2002).

A lógica *fuzzy* é uma das áreas da IA (DINGLE, 2011), portanto é um caminho viável para reconhecer padrões de gravidade da radiografia de tórax de indivíduos com fibrose pulmonar idiopática, uma vez que a proposta dessa dissertação é a tentativa assemelhar-se ao comportamento do radiologista ao realizar a avaliação de radiografias pares cega em camaras escuras. Este sistema, "peer review", de avaliação por pares[1], deve ser pautado no mérito e utilizar tanto critérios qualitativos quanto quantitativos que precisam ser amplamente legitimados, e caso ocorra mudanças requerem amplo debate e a construção de consensos. (ANDRADE, 2005).

Furuie et al. (1997) cita a dificuldade em obter solução geral e robusta, tanto para segmentação, quanto para classificação por métodos automáticos e semi-automáticos em processamento de imagens médicas, pois persiste a dificuldade de delimitar o contorno do objeto, uma vez que o nível de ruído pode alterar a fidedignidade do resultado (THONNAT, 2002). A lógica *fuzzy,* surge como uma proposta para minimizar essas dificuldades.

1.5 Lógica *Fuzzy*

A primeira publicação da teoria dos conjuntos *Fuzzy* é atribuída a Zadeh, engenheiro eletrônico e professor na Universidade da Califórnia-*Berkeley*, que a define como uma modelagem semelhante a da mente humana, tendo uma capacidade notável de lidar com informações incompletas, imprecisas, incertas e ambíguas (RIMES; LANZILLOTTI, 2014).

Em contraste à lógica clássica de dois valores, a Lógica *Fuzzy,* também conhecida como Lógica Nebulosa ou Lógica Difusa, é multivalor, ou seja, não atribui a uma afirmação apenas os valor "verdadeiro" ou "falso", e sim um grau de veracidade dentro de um intervalo numérico. Além disso, é possível um tratamento das implicações lógicas seguindo regras naturais de raciocínio, analisando condições e estipulando consequências (BRAGA; BARRETO; MACHADO, 1995; KOSKO, 1997).

Atualmente, a Lógica *Fuzzy* é amplamente utilizada em diversas áreas do conhecimento como, por exemplo, no reconhecimento de padrões. Esta nova maneira de modelar problemas ligados à realidade biológica, onde as variáveis observadas são impregnados de subjetividade, vem ganhando terreno na área de biomatemática com resultados significativos e animadores (LOPES, 2007).

O princípio fundamental da Lógica *Fuzzy* é o "Postulado da Possibilidade", que estabelece que dois eventos opostos podem coexistir; assim, um elemento pode pertencer, em determinado grau, a um conjunto e, em certo grau, a outro conjunto (BELLMAN; ZADEH, 1970).

Para muitos pesquisadores, um benefício significante dos modelos baseados em Lógica *Fuzzy* é a habilidade de codificação do conhecimento, numa forma que se aproxima muito ao modo como os especialistas raciocinam em processos de decisão. Os sistemas de inferência baseados em Lógica *Fuzzy* possibilitam, assim, a captura do conhecimento próximo ao "modelo cognitivo" utilizado pelos especialistas na análise de problemas. Isto significa que o processo de aquisição do conhecimento é mais fácil, mais confiável e menos sujeito a erros não identificados (LOPES, 2007).

Segundo Lopes (2007), quando comparados aos modelos clássicos, os modelos *fuzzy* apresentam inúmeras vantagens e motivos que justificam o emprego dos sistema *fuzzy* nessa dissertação, incluindo:

a) A Lógica *Fuzzy* traduz os valores das variáveis em uma escala gradual no intervalo de 0 a 1, permitindo que evidências que apresentem importâncias relativas desiguais

recebam pesos diferentes, o que não ocorre no modelamento *booleano*, que as tratam de forma equitativa.

b) Os operadores são de simples manuseio em planilhas de cálculos.
c) Possibilidade de inferir sobre um conjunto de dados com reduzido tamanho amostral.
d) Mesmo diante de um número pequeno de observações, a Lógica *Fuzzy* propicia o reconhecimento de padrões.
e) A Lógica *Fuzzy* não exige que os valores observados convirjam para uma distribuição de probabilidade conhecida. O tipo de ordenação não é baseado em probabilidade, mas sim numa aceitação de possibilidade.

1.5.1 Segmentação de Imagens *Fuzzy*

A segmentação *fuzzy* é uma técnica que determina, para cada elemento da imagem, um grau de pertinência (entre zero e um) indicando a certeza desse elemento pertencer ou não a um determinado objeto existente na imagem (CARVALHO; HERMAN; KONG, 2005). A partir dessas informações de pertinência, o algoritmo de segmentação pode tomar uma decisão mais flexível sobre a classificação de cada *pixel*.

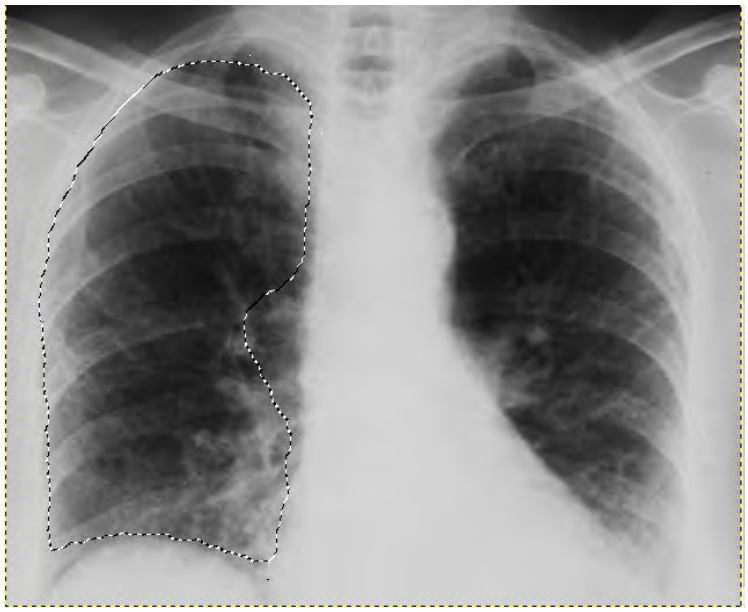
Para a segmentação *fuzzy,* utiliza-se o conceito de *fuzzy connectedness* (conectividade *fuzzy*) proposto por Rosenfeld (1979), inspirado no trabalho desenvolvido por Udupa e Samarasekera (1996).

1.6 Conectividade *Fuzzy*

A Conectividade *Fuzzy* é um método de segmentação *fuzzy* que é considerado uma abordagem emergente no trato de imagens, uma vez que estas são de natureza nebulosa, e ainda ajuda a definir como os elementos se agregam espacialmente. Assim, objetos no contexto da imagem revelam a força de conectividade entre *pixels*, inferindo possibilidades de caminhos de conexão entre eles. Há expectativa de que com a conectividade *fuzzy* consiga-se intensificar a nitidez da composição de objetos, facilitando sua visualização e contribuindo para a melhora da manipulação das imagens, sem que haja análise duvidosa (SOUZA, 2010).

Este método pode ser operacionalizado manualmente, quando o operador faz o delineamento das regiões de interesse, ou semiautomático, quando demarca alguns pontos (sementes) ou faz um contorno aproximado na área de interesse e um algoritmo finaliza a segmentação (Figura 6). Outra maneira é a automática realizada por meio de um aplicativo que segmenta as imagens com indicação do operador ou do médico (RIBEIRO, 2013).

Figura 6 - Seleção da área de interesse para segmentação.



Fonte: Autora.

No presente estudo, optou-se pelo método *fuzzy* denominado conectividade *fuzzy*, operacionalizado de forma semiautomática (UDUPA; SAMARASEKERA, 1996), que depende das características entre os *pixels* sementes (isto é, os *pixels* da região de contorno aproximada) com os *pixels* do restante da imagem. A partir das sementes ou da região de contorno aproximado, o algoritmo começa a relacionar cada *pixel* observado, denominado *spel* (*space element*), que pertence ao objeto quantificado com valores entre 0 e 1, indicando o grau de pertinência do *pixel*. Entende-se como objeto um subconjunto delineado na imagem em análise (UDUPA; SAMARASEKERA, 1996).

Seja X um conjunto de referência qualquer. Um subconjunto *fuzzy* $\mathcal{A}$ de X é um conjunto de pares ordenados

$$\mathcal{A} = \{(x, \mu_{\mathcal{A}}(x)) \mid x \in X\},$$

onde

$$\mu_{\mathcal{A}} : X \rightarrow [0,1] \tag{1}$$

é a função de pertinência de $\mathcal{A}$ em X. Usa-se μ para representar a função de pertinência do subconjunto *fuzzy*. Define-se a relação *fuzzy* ρ no produto cartesiano $S = X \times Y$, por

$$\rho = \left\{\left((x,y), \mu_\rho(x,y)\right) \middle| \, x,y \in S\right\}, \tag{2}$$

onde

$$\mu_\rho\,(x,y): S \rightarrow [0,1]$$

é dita uma função de pertinência bidimensional.

Quanto mais próximo de 1, maior a possibilidade do *pixel* estar no objeto. Na versão original criada por Rosenfeld (1979), a proposta consiste na combinação de relações locais de proximidade, similaridade e homogeneidade, embora possam ser estabelecidas novas propostas de relações de afinidade (UDUPA; SAMARASEKERA, 1996).

Uma relação *fuzzy* ρ é dita ser:

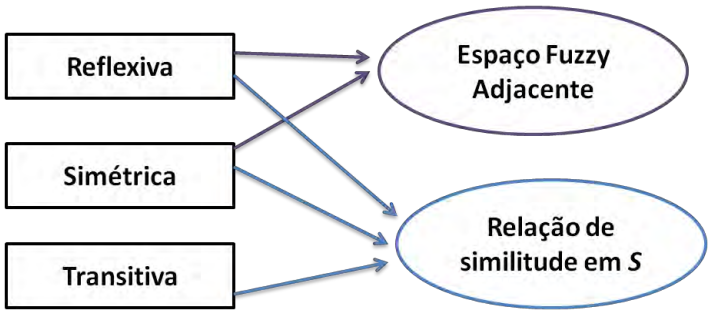
reflexiva se , $\forall x \in S;\ \mu_\rho(x,x) = 1;$

simétrica se, $\forall x,\ y \in S; \mu_\rho(x,y) = \mu_\rho(y,x);$

transitiva se, $\forall x,y,z \in S;\ \ \mu_\rho(x,z) = max\left[min\left[\mu_\rho(x,y), \mu_\rho(y,z)\right]\right].$

Ainda, ρ é chamada de relação de similitude em S quando é reflexiva, simétrica e transitiva. Se é reflexiva e simétrica, esta relação *fuzzy* é um espaço de elementos *fuzzy* adjacentes (Figura 7).

Figura 7 - Propriedades de uma relação *fuzzy*.



Fonte: Autora.

Para ilustrar um espaço de elementos *fuzzy* adjacentes, Udupa e Samarasekera (1996) utilizaram a relação *fuzzy w* definida por:

$$\mu_w(c,d) = \begin{cases} \dfrac{1}{1+K_1\left(\sqrt{\sum_{i=1}^{n}(c_i-d_i)^2}\right)} & , \ se\ \sum_{i=1}^{n}|c_i - d_i| \leq n \\ 0\ ,\ caso\ contrário \end{cases} \tag{3}$$

sendo K_1 uma constante não negativa, $c=(c_1,...,c_m)$, $d=(d_1,...,d_m)$ representam *pixels* adjacentes.

A chamada afinidade do espaço de elementos *fuzzy* é uma relação *fuzzy* ξ definida segundo

$$\mu_\xi(c,d) = \frac{\mu_w(c,d)}{1+K_2 d^2} \tag{4}$$

onde $\mu_w(c,d)$ é explicitado em (3), $d^2(c,d)$ é a distância quadrática de Mahalanobis entre os pixels adjacentes (c;d) e K_2 é uma constante positiva.

O princípio de extensão de Zadeh (1965) é uma ferramenta estatístico-matemática que facilita a obtenção das funções de Pertinência, da Adjacência e da Afinidade *Fuzzy*. Entende-se por esse princípio uma ferramenta matemática para estender noções da matemática clássica às operações que convergem para a nebulosidade (ZADEH, 1965). Nesta dissertação, foram utilizadas a distância de Mahalanobis (MORRISON, 1976) e a distância Euclidiana.

Um caminho não vazio p_{cd} de *c* para *d* é uma sequencia $< c^1, c^2, \dots, c^m >$ com $m \geq 2$, de modo que $c^1 = c$ e $c^m = d$. O passeio entre *pixels* consecutivos traça uma trajetória de caminhos alternativos $\mathcal{N}$ denominada rede fuzzy com pertinência

$$\mu_{\mathcal{N}}(p) = \min\left[\mu_k\left(c^{(1)}, c^{(2)}\right), \mu_k\left(c^{(2)}, c^{(3)}\right), \dots, \mu_k\left(c^{(m-1)}, c^{(m)}\right)\right], \tag{5}$$

.

Existem inúmeros caminhos possíveis p_{cd} entre *c* e *d,* e ao longo deles são encontrados elos mais fracos e mais fortes, sendo que a conectividade *fuzzy K* é definida pelo elo mais forte da rede *fuzzy* expressa por

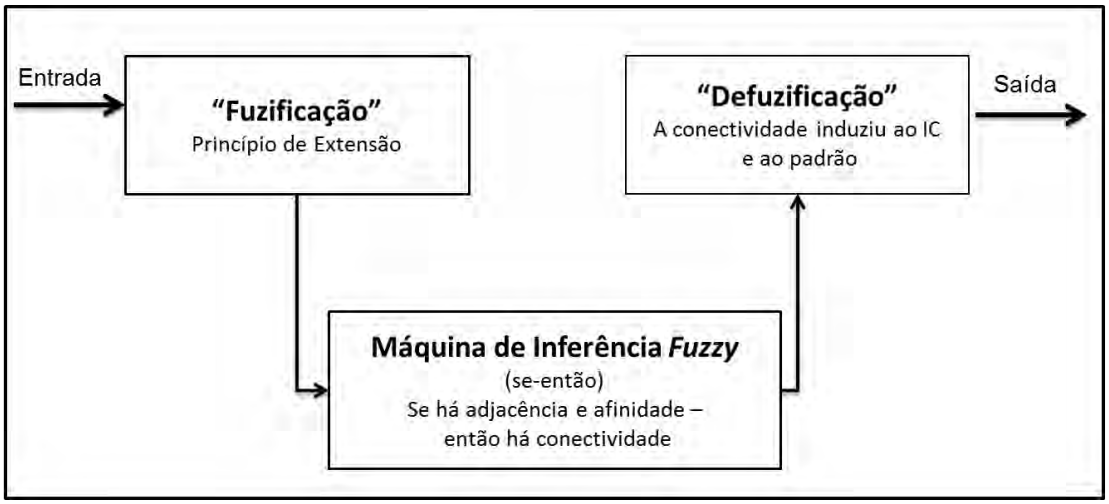
$$\mu_K(c,d) = \max[\mu_{\mathcal{N}}(p)] \tag{6}$$

ou seja, pelo elo mais forte, que avalia a força da junção entre os *pixels*. "Se há adjacência e afinidade então há conectividade".

Sistemas *fuzzy* têm uso em sistemas dinâmicos complexos, de comportamento não linear e, em geral, atuam em três estágios: entrada, processamento, e saída. Seguindo esta sequência, o raciocínio *fuzzy* pode ser dividido em três etapas: 1) transformação das variáveis do problema em valores *fuzzy* ("fuzificação"); 2) inferência (ou lógica da tomada de decisões), em que são aplicadas as regras de inferência; 3) transformação do resultado *fuzzy* em um resultado nítido ("defuzificação") (BRAGA; BARRETO; MACHADO, 1995; KOSKO, 1997; NEMOTO et al.,

1999). Assim, pode-se descrever a composição do sistema Lógico *Fuzzy* por meio de três blocos funcionais, conforme ilustra a Figura 8.

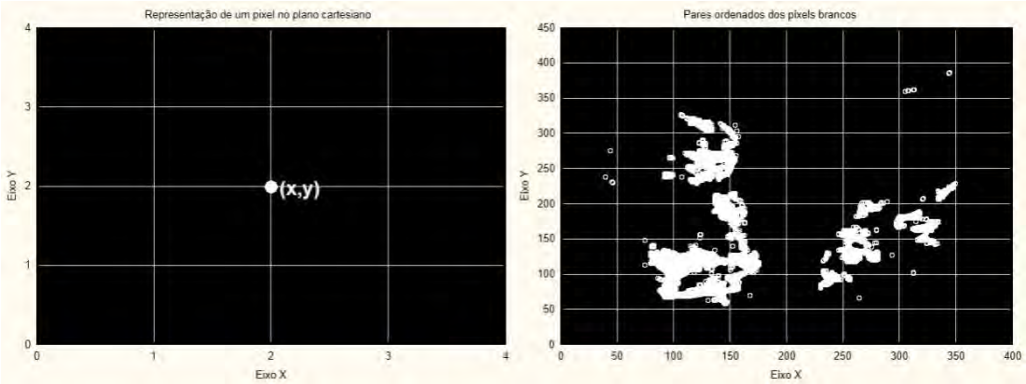
Figura 8 - Sistema *fuzzy* CImages.



Fonte: Autora.

No caso de uma imagem radiográfica, o conjunto de *pixels* estrutura uma imagem por pontos, atribuindo uma cor, no caso, preto ou branco. A representação gráfica no plano cartesiano (Figura 9) configura os pares ordenados (x,y) obtidos, nesta dissertação, com o uso da biblioteca "*awt*" do Java, que permitiu a segmentação em objetos, simplificando a análise gráfica das radiografias.

Figura 9 - *Pixels* no plano cartesiano.



Fonte: Autora.

O principal entrave encontrado na concepção de algoritmos de segmentação tem sido atribuído à inflexibilidade em distinguir objetos. Uma alternativa vem pela conectividade

fuzzy,que propicia verificar a aglutinação dos *pixels* em um objeto (NUNES, 2006), por meio da afinidade, compreendida como uma relação de adjacência entre *pixels* - uma das ideias chaves da conectividade *fuzzy*. Quando muito afastados, a força de relacionamento torna-se nula; quando mais próximos, pode ser dimensionada a pertinência da conectividade no intervalo entre 0 e 1 (UDUPA; SAHA, 2003).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A proposta desta dissertação é reconhecer padrões de gravidade em imagens radiográficas de portadores de FPI por meio do sistema desenvolvido denominado CImages, propiciando a dinamização do seu acompanhamento com custos minimizados. Para isto, desenvolveu-se um algoritmo de segmentação de imagens sob a ótica de um sistema lógico *fuzzy* utilizando como método a Conectividade *Fuzzy*.

2.1 Materiais

2.1.1 Base de dados

Os dados correspondem a radiografias compartilhadas do banco de imagens do Serviço de Pneumologia e do Serviço de Radiologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

As imagens selecionadas para avaliação do método são de um grupo de pacientes com FPI e as respectivas fichas de "Avaliação subjetiva de imagens por especialista/ II. Radiografia de Tórax", que serviram para verificar a concordância da classificação, usual com a classificação *fuzzy*.

A base de dados corresponde a um conjunto de 34 radiografias simples de tórax em PA de indivíduos portadores de FPI. Optou-se pela radiografia, por este ser o primeiro exame solicitado na maioria dos casos, considerado de baixo custo e que apresenta resultados satisfatórios na maioria dos casos. Lopes (2007) colecionou um conjunto de radiografias pacientes não tabagistas portadores de FPI, que tem sido disponibilizado em de estudos anteriores, coletânia tratada no CImages.

Ressalta-se que todas as imagens da base de dados foram obtidas por técnicas tradicionais, com o emprego de equipamentos convencionais, e armazenadas em meio físico (filmes). Por esse motivo, necessitou-se da realização prévia da conversão das imagens para arquivos digitais.

2.1.2 Equipamentos de Desenvolvimento

Todos os códigos foram desenvolvidos e testados em dois computadores. As configurações são respectivamente: processador Intel Core i5 2.30 GHz com 6 Gigabytes de memória RAM e 500 Gigabytes de memória em disco; Intel Core i5 3.20 GHz com 8 Gigabytes de memória RAM e 2 Terabytes de memória em disco.

2.1.3 Plataforma

A proposição de novas abordagens com finalidade de processamento de imagens exige uma etapa de teste. Para tal, algumas plataformas de desenvolvimento são disponibilizadas, simplificando e agilizando esse processo. Nesta dissertação, foi utilizada a ferramenta GIMP como ambiente para o pré-processamento da imagem e a plataforma Eclipse como ambiente de desenvolvimento do algoritmo para testar o método proposto.

2.1.3.1 GIMP

O GIMP é uma ferramenta livre multi-plataforma de manipulação de fotos. GIMP é um acrônimo para GNU *Image Manipulation Program* (Programa de Manipulação de Imagens GNU). É adequado para várias tarefas de manipulação de imagens, incluindo retoque de fotos, composição e construção de imagens (GIMP, 2014).

O GIMP tem muitos recursos, como a ferramenta de seleção com tesouras inteligentes. Esta ferramenta permite a seleção de um contorno à mão livre e utiliza algoritmos de reconhecimento de bordas para delimitar o objeto. Essa ferramenta é muito utilizada quando se precisa separar o objeto de uma imagem de seu fundo, podendo ter o objeto em um fundo de cor lisa, ou manter o fundo transparente para que se possa usá-lo em um fundo já existente. (GIMP, 2014) A versão utilizada no projeto proposto foi a versão 2.8.18 para Microsoft Windows. Ressalta-se que, nesta proposta, o operador deve ser um especialista em análise

radiográfica com experiência na avaliação cega em pares, minimizando o ruído que pode ser observado com o uso do método semiautomático.

2.1.3.2 Eclipse

O Eclipse é uma plataforma gratuita que permite o desenvolvimento de códigos de computação em algumas linguagens de programação, com especial destaque à programação em Java (BAIXAKI, 2015).

As ferramentas deste SDK (*Software Development Kit*), dão liberdade de escolha de idiomas, plataformas e ambientes de desenvolvimento. O Eclipse fornece um *plug-in* baseado em *framework* que torna fácil criar, integrar e utilizar ferramentas - economizando tempo e dinheiro. A plataforma Eclipse é escrita em linguagem Java e dispõe de vários *kits* de construção de *plug-ins* e exemplos (BAIXAKI, 2015). A versão utilizada pra esse projeto foi *Luna Service Release* 1a (4.4.1).

2.1.3.2.1 Bibliotecas

Quando se escreve um algoritmo usando uma linguagem de programação, existe a possibilidade de se usar um conjunto de funções pré-escritas por outros desenvolvedores que resolvem problemas sem que haja necessidade de “reinventar a roda”. A esse conjunto de funções, dá-se o nome de biblioteca, do inglês *library* (JARBAS, 2015).

As bibliotecas básicas usadas para interface gráfica e manipulação das imagens de entrada são *Swing*, AWT, *ImageIO*. A biblioteca *JFreeChart* é utilizada nas classes para gerar o gráfico ao final do fluxo, enquanto a biblioteca *Commons Math: The Apache Commons Mathematics Library* é usada nos cálculos de Desvio Padrão, Variância e Covariância. Por fim, a biblioteca *Inverse* é usada para fazer cálculos que retornam matrizes inversas.

2.1.4 Desenvolvimento do CImages

Faz parte dessa proposta a criação do algoritmo CImages que foi construído em linguagem JAVA sob os conceitos teóricos do método proposto por Rosenfeld (1979) e inspirado no trabalho de Udupa e Samarasekera (1996), denominado *Fuzzy* C*onnectedness.*

Inicialmente foi utilizado o *software* Microsoft Excel para viabilizar o emprego do método segundo as funções matemáticas e estatísticas sugeridas pelos trabalhos correlatos com base no princípio de extensão *fuzzy* (FURUIE et al, 1997; RIBEIRO, 2013; UDUPA; SAHA, 2003). As funções de pertinência dos antecedentes, entradas do sistema, aqui tratadas como adjacência e afinidade, e também do consequente, saída do sistema, conectividade *fuzzy* foram obtidas neste aplicativo. Em seguida, foi iniciado o desenvolvimento do sistema na linguagem Java, que se baseia na orientação a objetos, permite portabilidade, recursos de rede (segurança), possui similaridade com a sintaxe da linguagem C, suporta caracteres *Unicode* lhe permitindo uma internacionalidade, possui vasto conjunto de bibliotecas, entre outras vantagens (SIERRA; BATES, 2010). Nesta opção, foi calculado o Índice de Comprometimento (IC) com base na plataforma gráfica da aglutinação dos *pixels* brancos, sendo que as funções de pertinências também fizeram parte deste aplicativo.

2.2 Métodos

2.2.1 Pré-Processamento

A fim de transformar as radiografias obtidas em dados computacionais que pudessem ser utilizados no sistema proposto, foi necessário realizar algumas operações de manipulação digital. Esta fase é denominada pré-processamento. O pré-processamento constitui a primeira etapa prática do desenvolvimento do trabalho e recebe esse nome por não fazer parte diretamente do processamento principal dos dados. (AMBRÓSIO, 2007)

A fase de pré-processamento apresenta duas etapas: i) Digitalização; ii) Segmentação Pulmonar.

2.2.1.1 Digitalização

Para a entrada do sistema computacional, fez-se necessário a transformação das imagens originais (obtidas por meio de equipamentos convencionais analógicos e armazenadas em filmes radiográficos) em imagens digitais por meio de um processo de digitalização. (AMBRÓSIO, 2007).

A digitalização é a transformação da imagem analógica de um objeto físico em um conjunto de dados digitais, que podem ser tratados e manipulados em computador, por meio de equipamentos especiais chamados digitalizadores. Um digitalizador é um dispositivo que converte o sinal elétrico analógico produzido na saída do sensor em um sinal digital (SAWAYA, 1999).

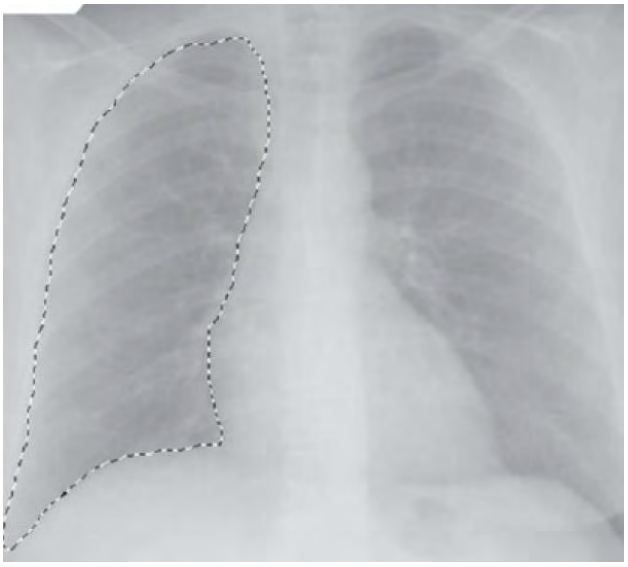
Esse processo foi realizado no Núcleo de Atendimento em Computação de Alto Desempenho (NACAD) da COPPE-UFRJ por meio do projeto TIPIRx, financiado pela Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP). Neste projeto, foi desenvolvido um software de costura de imagens otimizado que permite digitalização de filmes radiográficos de todos os tamanhos padrões, com maior efetividade em filmes radiográficos de tórax. Este software costura imagens que são adquiridas por um *scanner* A4 com adaptador de transparências tirando proveito da geometria do *scanner* e da área de captura constante, bem como do conhecimento das dimensões dos filmes radiográficos padrões. A digitalização, processo operacionalizada pelo equipamento ScanMaker i800; Microtek, Hsinchu, Taiwan proporcionando imagens finais, em formato apropriado para imagens médicas (DICOM). (VELA et al., 2011). Para utilizar essas imagens, foi necessário convertê-las para o padrão jpeg por meio do *software* Sante DICOM Viewer Free, que é um visualizador de imagens médicas DICOM e permite exportar estas imagens para outros formatos de imagens: jpeg, jpeg2000, tiff, png, e bmp (SANTESOFT, 2016).

2.2.1.2 Segmentação Pulmonar

A segmentação das imagens foi realizada de forma semi-automática, dividida em três etapas: i) seleção da área de interesse; ii) extração da área de interesse; iii) divisão da imagem inspirada no modelo proposto por Martins et al. (2005).

Na primeira etapa da segmentação, o contorno de cada pulmão foi demarcado manualmente, nas imagens digitais por meio do software GIMP (Figura 10). Ressalta-se que, para a presente dissertação, foi removido o coração e o hilo pulmonar da área de interesse.

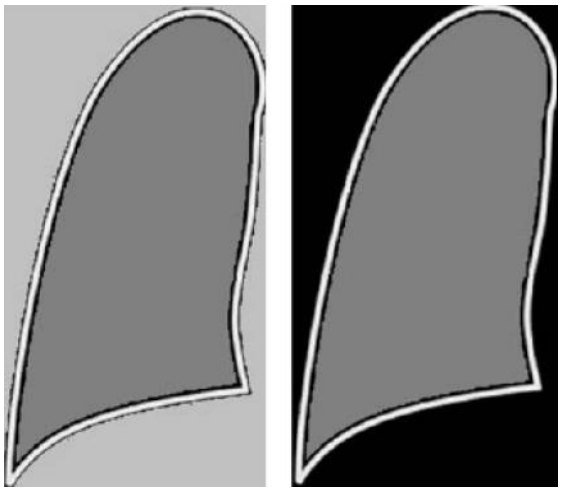
Figura 10 - Seleção da área de interesse pulmonar.



Fonte: Martins, 2005.

Depois de estabelecida a demarcação do contorno dos pulmões, é realizada a etapa de extração da área de interesse, ou seja, a região interna ao contorno (pulmão) é extraída da imagem original e colada sobre um fundo preto, representado por elementos (*pixels*) de valor igual a zero (AMBRÓSIO, 2007). (Figura 11).

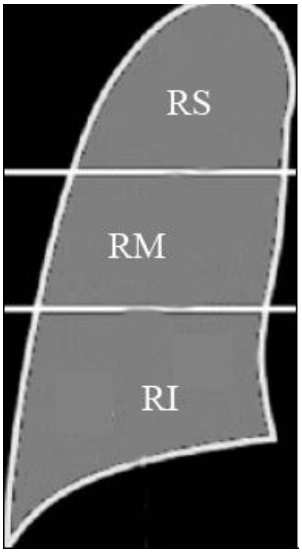
Figura 11 - Extração da área de interesse pulmonar.



Fonte: Martins, 2005.

A etapa final da segmentação, executada automaticamente, não depende de qualquer interação com o usuário. A orientação médica sugere a divisão da imagem em partes menores de tamanho iguais, de acordo com os campos normalmente analisados, a saber: região superior (RS), região média (RM) e região inferior (RI) (Figura 12).

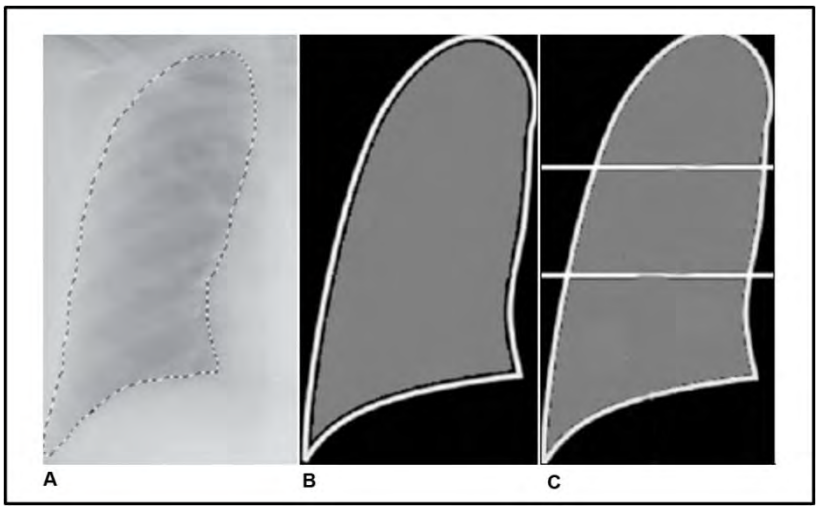
Figura 12 - Divisão da imagem em regiões.



Fonte: Modificado de Martins, 2005.

Na Figura 13, é apresentado um exemplo completo do processo de segmentação, com suas três etapas.

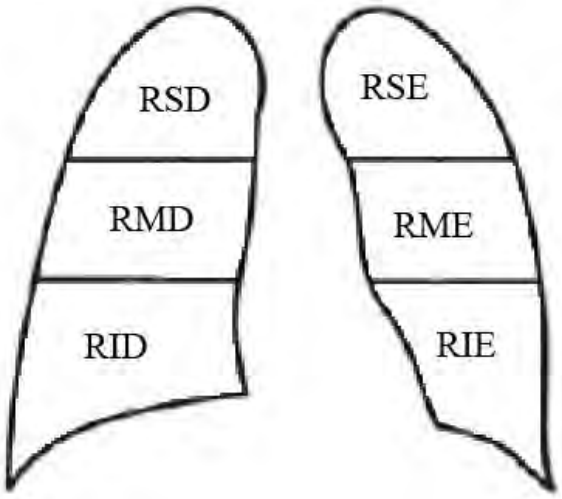
Figura 13 - Etapas do processo de segmentação. A: contorno do pulmão; B: subtração da região externa ao contorno; C: divisão da imagem em três partes.



Fonte: Modificado de Martins, 2005.

Uma vez que cada imagem original é formada pelo exame completo dos dois pulmões, ao final do processo tem-se um total de seis imagens de trabalho para cada imagem original. Na Figura 14 é apresentado um esquema dessa divisão, com a indicação das três partes de cada imagem utilizada no trabalho.

Figura 14 - Esquema da divisão das imagens originais em seis regiões.



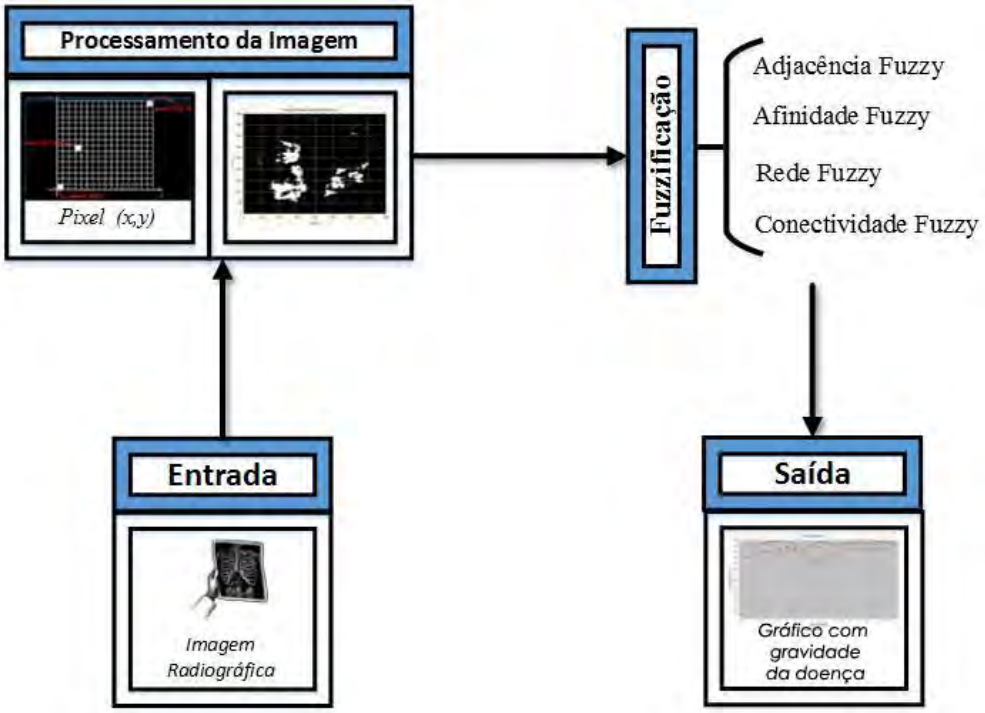
Fonte: Modificado de Martins, 2005.

A divisão das imagens foi idealizada pensando-se em dois objetivos: facilitar a descrição das observações dos especialistas, identificando a localização do acometimento; e reduzir custo computacional do sistema, trabalhando-se individualmente com imagens de dimensões menores.

2.2.2 Processamento

O processamento das regiões do pulmão foi desenvolvido sob um sistema lógico *fuzzy* e sua arquitetura pode ser visualizada no fluxograma (Figura 15), que expõe quatro etapas. As duas primeiras tratam do pré-processamento da imagem. A terceira trata da fuzzificação, e a última exibe o gráfico de saída com a gravidade da doença para cada região do pulmão.

Figura 15 - Fluxograma do projeto.



Fonte: Autora.

O procedimento seguinte, corresponde aos resultados da implementação do sistema proposto para um conjunto de radiografias em PA de pacientes acometidos pela FPI.

Cabe ressaltar que o diagnóstico em função da imagem radiológica é uma prática médica muito utilizada em função do baixo custo e da acessibilidade em hospitais. Assim, optou-se em tratar as imagens sob a forma digitalizada (Figura 16), separando a região do pulmão direito do pulmão esquerdo.

Figura 16 - Radiografia digitalizada.

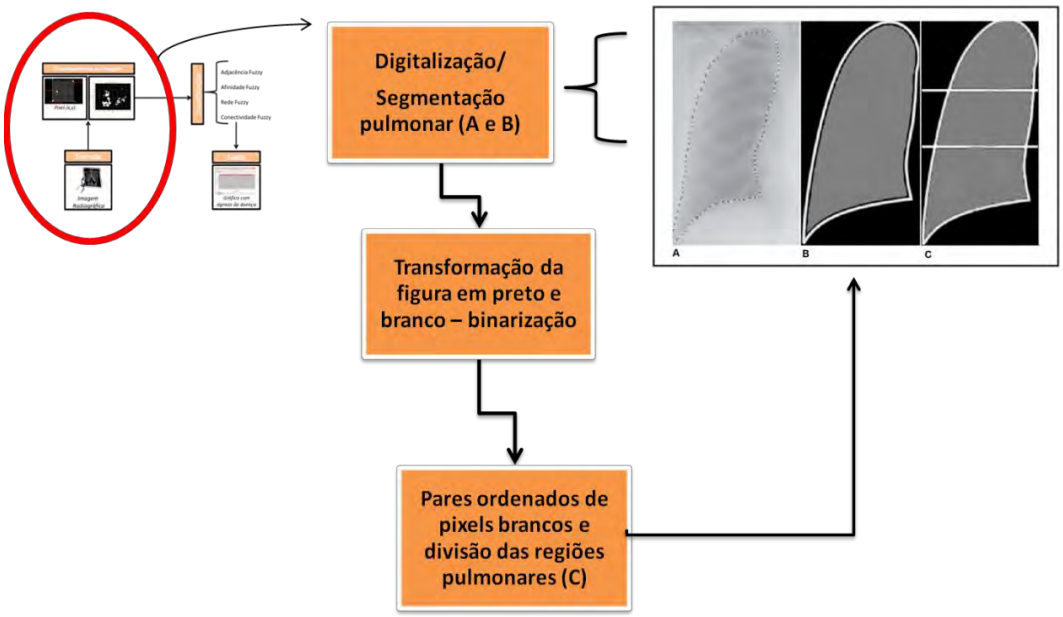
Fonte: Autora.

Com o auxílio do *software* GIMP, utiliza-se o recurso das tesouras inteligentes para delimitar o contorno que objetiva remover o fundo da imagem e manipular o contraste, pois o sistema proposto consiste em apenas dois tons, preto e branco.

A etapa do pré-processamento seguiu o procedimento descrito na Subseção 2.2.1 (Pré-Processamento) e na Subseção 1.3.4 (Binarização), como ilustra a Figura 17.

.

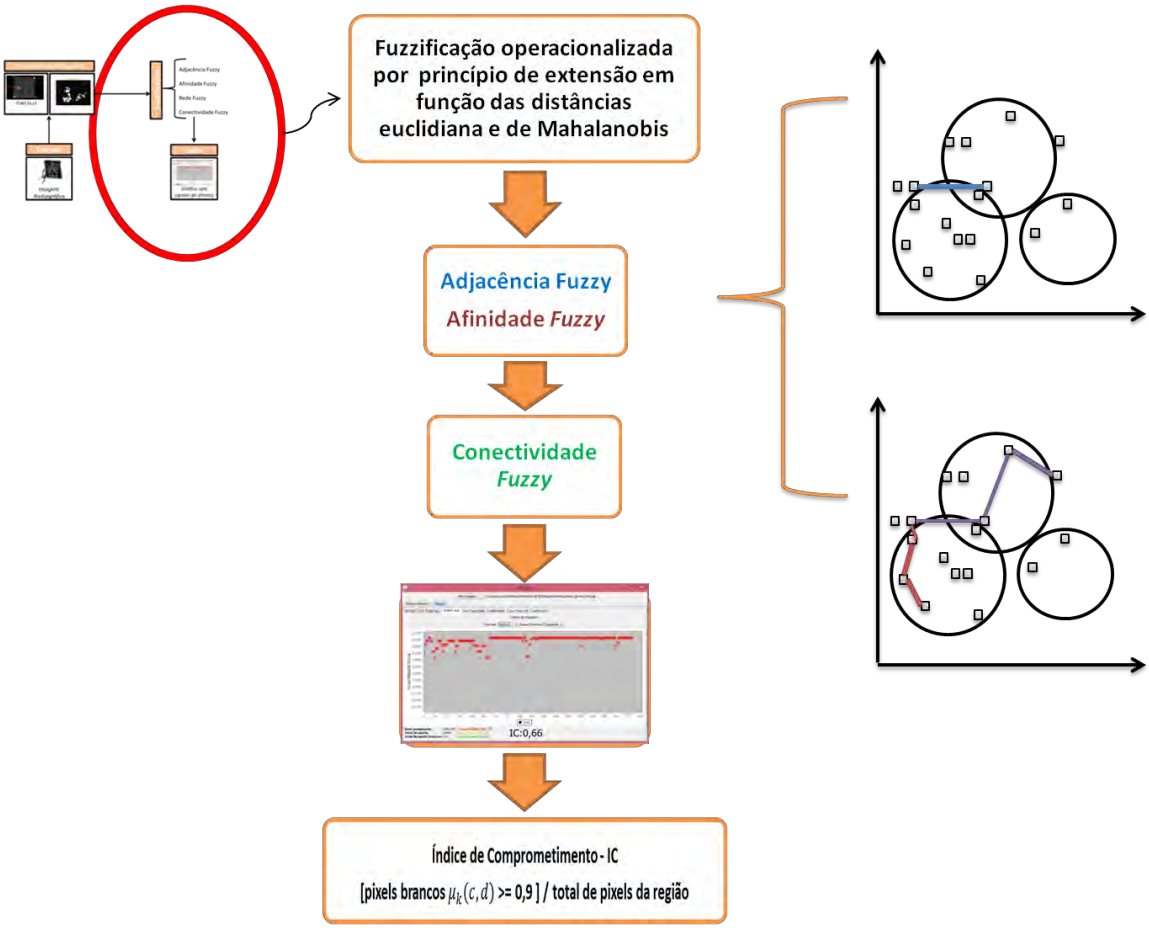
Figura 17 - Pré-Processamento.



Fonte: Autora.

A etapa seguinte corresponde ao processamento das informações obtidas na etapa anterior. A fuzzificação por região, detalhadamente descrita na Subseção 1.6 (Conectividade *Fuzzy*), seguiu o fluxograma considerando-se os antecedentes e consequentes (Figura 8), isto é, "se há adjacência e afinidade então induz-se a conectividade". O método de fuzzificação inferiu as pertinências tanto para os antecedentes (adjacência e afinidade) quanto para o consequente (conectividade), traduzido como o elo mais forte entre os possíveis caminhos de dois pares de *pixels*. Os círculos inseridos no fluxograma (Figura 18) servem para visualizar a adjacência e a afinidade dos *pixels* pertinentes a um objeto. A aglutinação dos *pixels* brancos evidenciada pelas pertinências de conectividade sugeriu um corte na pertinência 0,9, área que delimita a intensidade do acometimento da FPI. O IC desta região delimitada pelo corte foi estabelecido pela proporção de *pixels* brancos da região em relação aos totais de *pixels* observados na região.

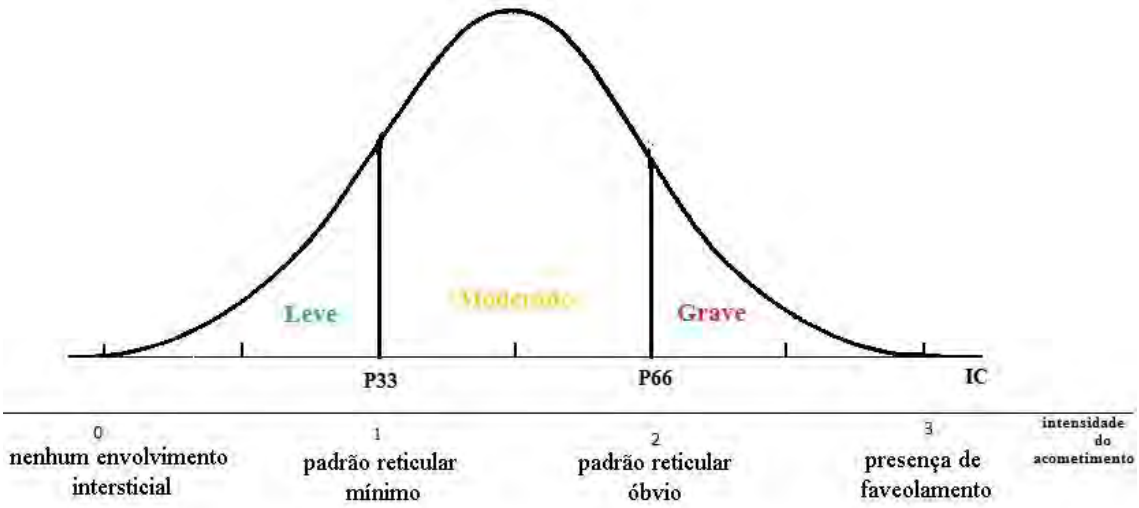
Figura 18 - Processamento CImages.



Fonte: Autora.

O documento de "Avaliação subjetiva de imagens por especialista /II. Radiografia de Tórax", avaliação cega por pares, estabelece a hierarquia crescente de 0-3, que facilitou classificar a gravidade das radiografias de tórax segundo associação desta escala à curva normal padrão para uma distribuição de IC (Figura 19).

Figura 19 – Escala categórica da FPI consubstanciada na escala intensidade do acometimento.



Fonte: Autora.

Os limites adotados para os cortes classificatórios do IC foram obtidos mediante os valores reduzidos correspondentes a curva normal padrão. O limite inferior do intervalo para a classificação leve correspondeu ao valor padronizado negativo que corresponde ao Percentil 33 (-0,44), enquanto para o limite superior para classificação grave foi o valor padronizado positivo, Percentil 66 (0,41).

A concordância entre o método proposto e a avaliação dos especialistas foi tratada segundo o intervalo de confiança para os limites de concordância proposto pelo método de Bland-Altman (HIRAKATA; CAMEY, 2009) para a média das diferenças (viés), $\bar{d}$, verificadas na atribuição de escores para cada uma das propostas, onde se estabeleceu 1, 2 e 3 para designação, respectivamente, Leve, Moderado e Grave. O intervalo de confiança dos limites de concordância estabelecido por:

$$\bar{d} \pm t \times EP_{\bar{d}} \tag{7}$$

onde o erro padrão, $(EP_{\bar{d}}) = s_d/\sqrt{n}$, sendo n o tamanho da amostra, s_d o desvio padrão das diferenças e t, o valor tabelado da distribuição t-Student para n-1 graus de liberdade .

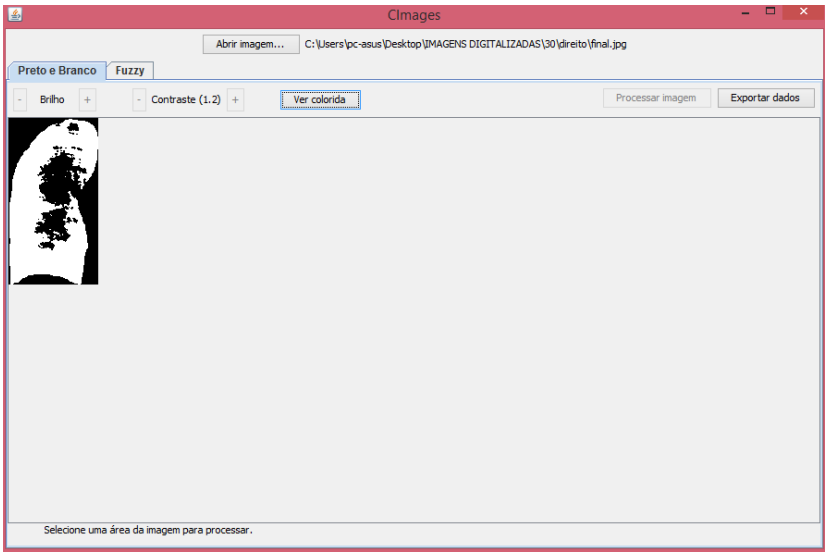
A visualização é realizada em função do gráfico de dispersão, onde o eixo das abcissas corresponde à média dos escores atribuídos pelos métodos, e o eixo das ordenadas remete à

diferença desses escores. O intervalo de confiança para os limites de concordância foram explicitados neste gráfico em linhas tracejadas e a média das diferenças em linha contínua.

Hirakata e Camey (2009) indicaram que o método Bland-Altman sugere que em amostra de tamanho 100 é possível estimar os valores da média das diferenças e limites com o intervalo de confiança para o limite de concordância de 95% aproximado de ± 0,34 s_d e para uma amostra de tamanho 200 um intervalo de ± 0,24 s_d.

A exemplificação do CImages para uma radiografia de tórax em PA (Figura 6) inicia-se pelo reconhecimento das cores de cada *pixel* e a transformação da figura para preto e branco (Figura 20). Seleciona-se a área de interesse que fornece o subconjunto de 5.664 pares ordenados de *pixels* para cada região do pulmão direito. Os *pixels* brancos (manchas) são os considerados de interesse, pois inferem a gravidade da doença em função da aglutinação das manchas. Observa-se 2.716 pares ordenados na região superior, 3.120 na região média e 4.010 na região inferior.

Figura 20 - Transformação da figura para preto e branco.



Fonte: Autora.

A etapa de adjacência *fuzzy*, expressão (3), permite o cálculo das distâncias euclidianas para os pontos que compõem o objeto. Em seguida, parte-se para a etapa da afinidade *fuzzy*, expressão (4), operacionalizada pelo principio de extensão *fuzzy* em função da distância quadrática de Mahalanobis (MORRISON, 1976). Essas duas etapas permitem obter os caminhos viáveis para conectividade, expressão (5), designada como "rede *fuzzy*". O elo mais forte no caminho evidencia a aglutinação dos *pixels* brancos, impondo a relevância da conectividade. A pertinência da conectividade *fuzzy*, expressão (6), aglutinação dos *pixels*

brancos, corresponde à pertinência máxima da afinidade, que facilita a discriminação do quão conectados estão os *pixels* da área de interesse, na progressão da gravidade da doença.

A imagem da região inferior direita da radiografia, exibida na Figura 20, conta com 5.664 *pixels*. Adotando a pertinência de conectividade de 0,9 encontram-se 4.010 *pixels* brancos, logo o índice de comprometimento corresponde a 70,80% (4.010/5.664). A respectiva visualização gráfica (Figura), conduz a classificação Grave, que confrontada com a avaliação cega por pares realizada pelos especialistas em radiologia também foi categorizada como Grave, pois foi atribuído grau 3 no intervalo entre 0 e 3, adotado por esses especialistas. O resultado completo para esta radiografia pode ser observado na Tabela 2 da Seção 3 (Análises e Resultados), respectivo ao indivíduo do sexo feminino com 73 anos.

Figura 21 - Gráfico com a gravidade da doença e seu respectivo IC.

Fonte: Autora.

3 ANÁLISES E RESULTADOS

Esta dissertação valeu-se das radiografias de tórax de 41 pacientes não tabagistas diagnosticados com FPI, cedidas pelo Serviço de Pneumologia do HUPE/UERJ. Em função da observação dos filmes radiográficos realizada em 2005 e algumas destas radiografias serem de perfil, restaram 34 que poderiam ser tratadas nesta dissertação. O fato de esta coleção corresponder a indivíduos não tabagistas, a torna especial, pois elimina todo o efeito do cigarro sob a radiografia, o qual confunde a imagem. Sabe-se que todos os indivíduos já vieram a óbito.

A distribuição destes pacientes segundo faixa etária e sexo pode ser observada na tabela de contingência a seguir (Tabela 1).

Tabela 1 - Tabela de contingência.

Faixa etária	**Sexo**		**Total**
	Masculino	**Feminino**	
50 a 59 anos	2	2	4
60 a 69 anos	4	5	9
70 a 79 anos	4	8	12
80 a 89 anos	1	8	9

Das 34 radiografias de tórax PA, em função da disponibilidade do equipamento de digitalização da COPPE-UFRJ, avaliaram-se, pelo sistema CImages, 15 radiografias, sendo oito delas de indivíduos do sexo masculino e sete elas de indivíduos do sexo feminino. A publicação Jornal Brasileiro de Pneumologia (BADDINI-MARTINEZ et al., 2015) aponta que a FPI é uma doença rara e a distribuição por sexo apresenta corte de aproximadamente 50%, portanto optou-se em tratar este conjunto de radiografias apenas por faixa etária.

Iniciou-se com o uso do aplicativo GIMP, que permitiu delimitar o contorno da área de interesse (objeto) pelo manuseio das tesouras inteligentes. Em sequência, o CImages permitiu reconhecer o padrão das radiografias de tórax em PA para três radiografias de indivíduos da faixa etária de 50 a 59 anos e quatro radiografias em cada uma das demais faixas etárias.

Os resultados obtidos na aplicação do CImages para cada indivíduo e em cada região do pulmão estão descriminadas na Tabela 2 com indicação da idade e sexo. A média, o Desvio Padrão e o Coeficiente de Variação (CV) foram obtidos para se estabelecer os cortes referentes às classificações Leve, Moderado e Grave segundo os valores reduzidos inerentes aos Percentis 33 e 66 da Curva Normal Padrão. Os Coeficientes de Variação mostraram que as regiões do

pulmão apresentam variabilidade diferenciada em torno dos valores médios, o que conduz a trata-las separadamente. Os limites inferidos para seccionar a classificação da gravidade da FPI foram expressos em valores inteiros.

Tabela 2 – Índices de Comprometimento – CImages.

CImages							
Indivíduos							
Sexo	**Idade**	**RSD**	**RSE**	**RMD**	**RME**	**RID**	**RIE**
F	69	8,99	6,39	19,63	29,1	37,2	31,66
F	81	54,11	27,54	53,25	43,95	73,55	52,11
F	80	0,8	8,77	46,05	33,45	71,57	38,09
M	80	53,21	53,74	58,64	56,59	62,48	64,56
F	56	0,08	0	47,72	2,77	53,45	34,78
F	74	44,46	25,84	60,98	53,74	65,67	57,43
M	71	1,18	1,54	15,71	34,44	65,67	40,67
M	76	3,58	36,86	36,64	45,7	62,44	38,55
M	66	12,44	18,78	68,52	39,89	65,35	60,35
M	56	43,27	6	52,96	2,34	58,94	54,32
F	64	52,27	38,78	61,62	65,82	70,2	65,99
F	73	47,88	42,56	55,08	53,34	70,88	65,4
M	54	52,82	44,35	56,43	56,9	72,67	65,75
M	80	45,16	54,86	57,66	56,19	71,57	59,97
M	63	37,77	37,99	56,3	50,18	58,78	57,5
Média		30,53	26,93	49,81	41,63	64,03	52,48
Desvio Padrão		21,84	18,32	14,50	18,19	9,17	11,92
CV		0,72	0,68	0,29	0,44	0,14	0,23
Reduzido Normal P33		-0,44	-0,44	-0,44	-0,44	-0,44	-0,44
Reduzido Normal P66		0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41
P33 NORMAL		**21**	**19**	**43**	**34**	**60**	**47**
P66 NORMAL		**40**	**34**	**56**	**49**	**68**	**57**

Nota: RSD = Região Superior Direita; RSE = Região Superior Esquerda; RMD = Região Média Direita; RME = Região Média Esquerda; RID = Região Inferior Direita; RIE = Região Inferior Esquerda.

A classificação da gravidade do FPI segundo a análise radiográfica do CImages está descriminadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Classificação CImages.

Classificação CImages							
Indivíduos							
Sexo	**Idade**	**RSD**	**RSE**	**RMD**	**RME**	**RID**	**RIE**
F	69	Leve	Leve	Leve	Leve	Leve	Leve
F	81	Grave	Moderado	Moderado	Moderado	Grave	Moderado
F	80	Leve	Leve	Moderado	Leve	Grave	Leve
M	80	Grave	Grave	Grave	Grave	Moderado	Grave
F	56	Leve	Leve	Moderado	Leve	Leve	Leve
F	74	Grave	Moderado	Grave	Grave	Moderado	Grave
M	71	Leve	Leve	Leve	Moderado	Moderado	Leve
M	76	Leve	Grave	Leve	Moderado	Moderado	Leve
M	66	Leve	Leve	Grave	Moderado	Moderado	Grave
M	56	Grave	Leve	Moderado	Leve	Leve	Moderado
F	64	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave
F	73	Grave	Grave	Moderado	Grave	Grave	Grave
M	54	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave
M	80	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave
M	63	Moderado	Grave	Grave	Grave	Leve	Grave

Nota: RSD = Região Superior Direita; RSE = Região Superior Esquerda; RMD = Região Média Direita; RME = Região Média Esquerda; RID = Região Inferior Direita; RIE = Região Inferior Esquerda.

A classificação advinda dos especialistas em radiologia, por análise em pares cegos, estão apontadas na Tabela 4

Tabela 4 - Classificação especialista radiologista.

Classificação Especialista Radiologista							
Indivíduos							
Sexo	**Idade**	**RSD**	**RSE**	**RMD**	**RME**	**RID**	**RIE**
F	69	Leve	Leve	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
F	81	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave
F	80	Leve	Leve	Moderado	Moderado	Grave	Grave
M	80	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave
F	56	Leve	Leve	Moderado	Leve	Moderado	Moderado
F	74	Moderado	Moderado	Grave	Grave	Grave	Grave
M	71	Leve	Leve	Leve	Moderado	Grave	Grave
M	76	Leve	Moderado	Moderado	Moderado	Grave	Grave
M	66	Leve	Leve	Grave	Grave	Grave	Grave
M	56	Moderado	Leve	Grave	Leve	Grave	Grave
F	64	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave
F	73	Moderado	Moderado	Grave	Grave	Grave	Grave
M	54	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave
M	80	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave
M	63	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Grave	Grave

Nota: RSD = Região Superior Direita; RSE = Região Superior Esquerda; RMD = Região Média Direita; RME = Região Média Esquerda; RID = Região Inferior Direita; RIE = Região Inferior Esquerda.

Cabe confrontar o resultado exposto na "Avaliação subjetiva de imagens por especialista/ II. Radiografia de Tórax" (Tabela 4) e a proposta pertinente o aplicativo CImages (Tabela 3), porém adotando-se os escores 1, 2 e 3 para as classificações Leve, Moderado e Grave, respectivamente, conforme aludido na metodologia (Tabela 5).

Tabela 5 - Confronto entre as classificações do Cimages e do especialista radiologista.

Indivíduos							
Sexo	**Idade**	**RSD**	**RSE**	**RMD**	**RME**	**RID**	**RIE**
				CImages			
F	69	1	1	1	1	1	1
F	81	3	2	2	2	3	2
F	80	1	1	2	1	3	1
M	80	3	3	3	3	2	3
F	56	1	1	2	1	1	1
F	74	3	2	3	3	2	3
M	71	1	1	1	2	2	1
M	76	1	3	1	2	2	1
M	66	1	1	3	2	2	3
M	56	3	1	2	1	1	2
F	64	3	3	3	3	3	3
F	73	3	3	2	3	3	3
M	54	3	3	3	3	3	3
M	80	3	3	3	3	3	3
M	63	2	3	3	3	1	3
				Especialista			
F	69	1	1	2	2	2	2
F	81	3	3	3	3	3	3
F	80	1	1	2	2	3	3
M	80	3	3	3	3	3	3
F	56	1	1	2	1	2	2
F	74	2	2	3	3	3	3
M	71	1	1	1	2	3	3
M	76	1	2	2	2	3	3
M	66	1	1	3	3	3	3
M	56	2	1	3	1	3	3
F	64	3	3	3	3	3	3
F	73	2	2	3	3	3	3
M	54	3	3	3	3	3	3
M	80	3	3	3	3	3	3
M	63	2	2	2	2	3	3

Nota: RSD = Região Superior Direita; RSE = Região Superior Esquerda; RMD = Região Média Direita; RME = Região Média Esquerda; RID = Região Inferior Direita; RIE = Região Inferior Esquerda.

Na adoção da proposta de Bland-Altman, foram obtidas as diferenças dos escores atribuídas pelo CImages e avaliação dos especialistas radiologistas para cada individuo por região do pulmão, calculadas as médias (viés) e os Desvios Padrões (DP) respectivamente, pois

eram estatísticas requeridas para estimar o Intervalo de Confiança da Média das Diferença (ICMD) (Tabela 6).

Tabela 6 – Diferença dos escores atribuídos no CImages e pelo especialista radiologista.

Indivíduos		RSD CImages - Espec.	RSE. CImages - Espec.	RMD CImages - Espec.	RME CImages - Espec.	RID CImages - Espec.	RIE CImages - Espec.
Sexo	**Idade**						
F	69	0	0	1	1	1	1
F	81	0	1	1	1	0	1
F	80	0	0	0	1	0	2
M	80	0	0	0	0	1	0
F	56	0	0	0	0	1	1
F	74	1	0	0	0	1	0
M	71	0	0	0	0	1	2
M	76	0	1	1	0	1	2
M	66	0	0	0	1	1	0
M	56	1	0	1	0	2	1
F	64	0	0	0	0	0	0
F	73	1	1	1	0	0	0
M	54	0	0	0	0	0	0
M	80	0	0	0	0	0	0
M	63	0	1	1	1	2	0
Média		0,20	0,27	0,40	0,33	0,73	0,67
DP		0,41	0,46	0,51	0,49	0,70	0,82
Erro Padrão		0,11	0,12	0,13	0,13	0,18	0,21
t-Student 14gl		1,78	1,78	1,78	1,78	1,78	1,78
ICMD: LIC		**0,01**	**0,06**	**0,17**	**0,11**	**0,41**	**0,29**
ICMD: LSC		**0,39**	**0,48**	**0,63**	**0,56**	**1,06**	**1,04**

Nota: RSD = Região Superior Direita; RSE = Região Superior Esquerda; RMD = Região Média Direita RME = Região Média Esquerda; RID = Região Inferior Direita; RIE = Região Inferior Esquerda; Espec. = Especialista; gl = Grau de Liberdade; ICMD: LIC = Intervalo de Confiança da Média das Diferenças para o Limite Inferior de Concordância; ICMD: LSC = Intervalo de Confiança da Média das Diferenças para o Limite Superior de Concordância.

Na atribuição de escores 1, 2 e 3, cabe ressaltar que a maior diferença entre duas pontuações corresponde a 2, diferença entre o maior e o menor escore e seguida da diferença 1, entre escores adjacentes.

Da observação da Tabela 6, a média das diferenças está aquém da metade da menor diferença é zero nas quatro primeiras regiões pulmonares e nas duas restantes se aproximou de uma unidade. Os intervalos de confiança obtidos pela concordância de Bland-Altman não ultrapassaram a amplitude 1, o que remete a suposição da convergência entre a Análise

Computacional e a Análise Subjetiva, embora os radiologistas sejam considerados especialistas, tendo experiência nos procedimentos de identificar a intensidade da gravidade da FPI .

Finalmente a visão de concordância, no tocante à convergência entre a classificação do Análise Computacional (Tabela 3) e a análise pela experiência dos especialistas (Tabela 4), construiu a Tabela 7, que mostra as convergências dos resultados.

Tabela 7 – Concordância entre o CImages e a análise do especialista.

Indivíduos		**RSD CImages X Espec.**	**RSE CImages X Espec.**	**RMD CImages X Espec.**	**RME CImages X Espec.**	**RID CImages X Espec.**	**RIE CImages X Espec.**
Sexo	**Idade**						
F	69	Converge	Converge	-	-	-	-
F	81	Converge	-	-	-	Converge	-
F	80	Converge	Converge	Converge	-	Converge	-
M	80	Converge	Converge	Converge	Converge	-	Converge
F	56	Converge	Converge	Converge	Converge	-	-
F	74	-	Converge	Converge	Converge	-	Converge
M	71	Converge	Converge	Converge	Converge	-	-
M	76	Converge	-	-	Converge	-	-
M	66	Converge	Converge	Converge	-	-	Converge
M	56	-	Converge	-	Converge	-	-
F	64	Converge	Converge	Converge	Converge	Converge	Converge
F	73	-	-	-	Converge	Converge	Converge
M	54	Converge	Converge	Converge	Converge	Converge	Converge
M	80	Converge	Converge	Converge	Converge	Converge	Converge
M	63	Converge	-	-	-	-	Converge
Frequência de Convergência		12	11	9	10	6	8

Nota: RSD = Região Superior Direita; RSE = Região Superior Esquerda; RMD = Região Média Direita; RME = Região Média Esquerda; RID = Região Inferior Direita; RIE = Região Inferior Esquerda; Espec. = Especialista.

Ressalta-se a importância de replicar o método para um número maior de radiografias por região, pois pode vir a ocorrer maior concordância entre os métodos.

A utilização do método semiautomático reveste-se de ruídos em relação aos órgãos no instante em que se delimita o objeto, pois acredita-se que as áreas superpostas de elementos fisiológicos, como coração e hilo pulmonar, ainda possam influenciar na efetiva classificação, o que talvez tenha sido observado nas duas últimas regiões pulmonares (RID e RIE). No conjunto de radiografias, percebeu-se que, em mulheres, o método semiautomático reduz a área inferior delimitada na determinação do objeto, pois foram excluídos os seios no processo de segmentação.

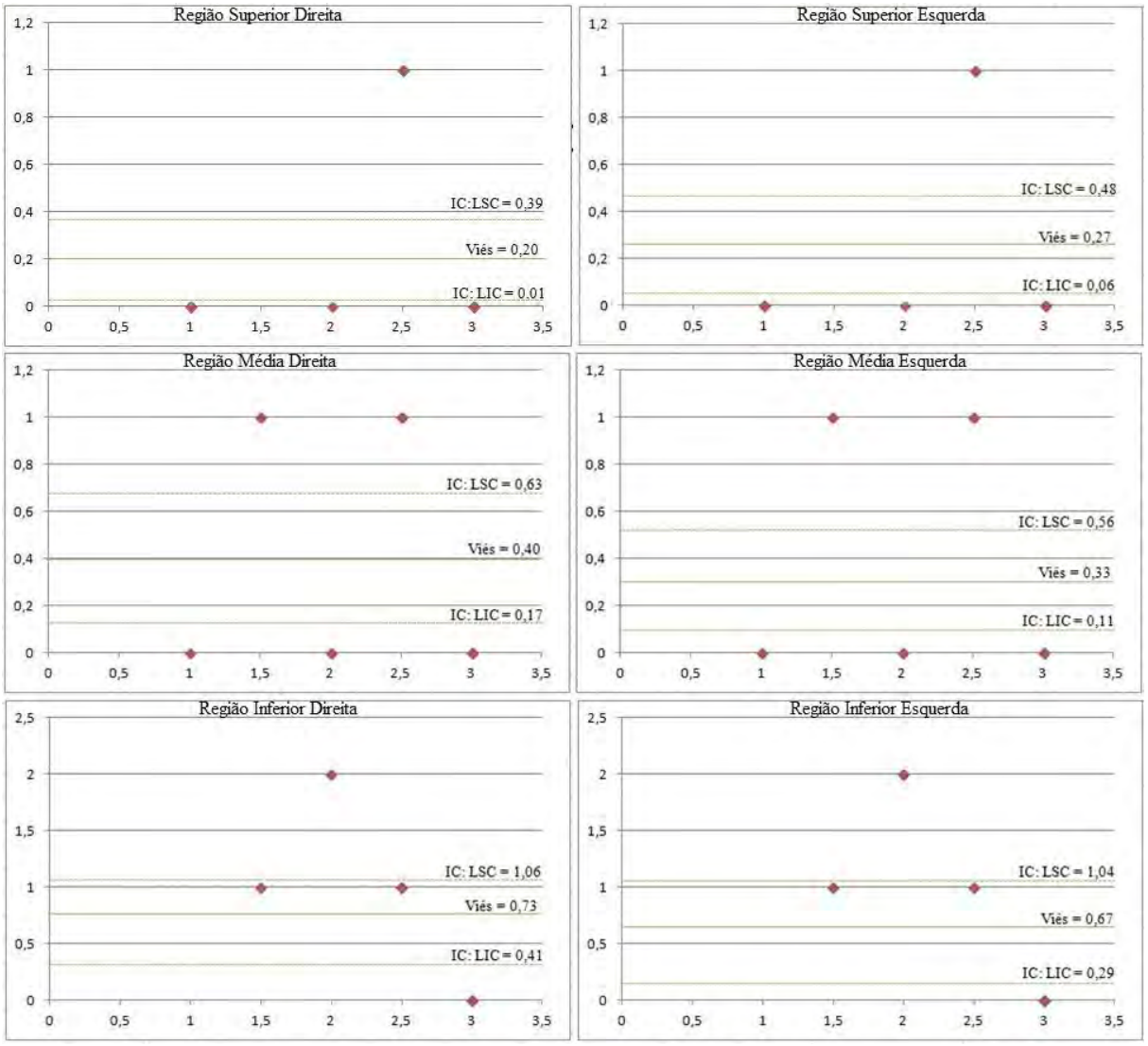
O gráfico de dispersão seguiu a proposta de Hirakata e Camey (2009), adotado para cada região e mostra a média das diferenças (viés) e o respectivo intervalo de confiança para os limites de concordância inferior e superior (Figura 22). A melhor concordância da gravidade da FPI pela análise do especialista e o resultado do CImages ocorreu para a Região Superior Direita pois das 15 radiografias tratadas, 12 convergiram com concordância. Observa-se no intervalo de confiança para os limites de concordância (linhas tracejadas) variabilidade menor do que para os demais. Dos 15 pares ordenados (diferença de escores, média dos escores), seis encontram-se na posição (1;0), um na (2;0), cinco na (3;0) e três na (1;2,5).

A Região Superior Esquerda mostrou a segunda melhor concordância, 11 escores concordantes, embora o intervalo de confiança para os limites de concordância tenha apresentado maior dispersão. A posição apontou seis pares ordenados na posição (1;0), quatro em (2,5;1) e em (3;0) e um em (2;0).

A variabilidade do intervalo de confiança dos limites de concordância para Região Média Direita é bem similar a variabilidade da Região Média Esquerda, embora apresente apenas 9 concordâncias. A visualização indicou dois pares nas posições (1,5;1) e (2;0) e, ainda, quatro em (2,5;1), seis em (3;0) e um em (1,0).

Nas Regiões Inferior Esquerda e Direita (que apresentam avaliações de 8 e 6 concordâncias entre os métodos, respectivamente), a variabilidade observada no intervalo de confiança dos limites de concordância foi maior para Região Inferior Esquerda do que para Região Superior Direita. Cabe lembrar que o método semiautomático pode conduzir a uma falha na segmentação da região inferior devido a delimitação do objeto. A distribuição dos pares ordenados para Região Inferior Esquerda ocorreu da seguinte forma: dois pares na posição (1,5;1) e (2,5;1), três pares em (2;2) e oito em (3,0). Na Região inferior direita: dois pares na posição (1,5;1) e (2;2), cinco pares em (2,5;1) e seis em (3;0), o que enfatiza a diferença da variabilidade.

Figura 22 - Gráficos de dispersão para a média das diferenças com o respectivo intervalo de confiança dos limites de concordância para regiões pulmonares.



Fonte: Autora.

DISCUSSÕES E CONCLUSÃO

A literatura tem apontado que o aumento da idade agrava a FPI (BADDINI-MARTINEZ et al., 2015). No levantamento das 15 radiografias, observou-se a incidência de concordância para todos os quatro indivíduos nas faixas etárias de 60 a 69 anos para a região superior direita, de 70 a 79 anos para a região média esquerda, de 80 a 89 anos para região superior direita e concordância para todos os três indivíduos na faixa etária de 50 a 59 anos para as regiões superior esquerda e média esquerda. Do exposto, a região superior direita apresentou melhor resultado, o que pode ser explicado pelo fato de que no ato de delimitar o objeto nesta região, o ruído é reduzido (Tabela 8).

Tabela 8 - Tabela de Contingência referente às concordâncias segundo faixa etária e regiões pulmonares.

Faixa etária	**Região do Pulmão**					
	RSD	**RSE**	**RMD**	**RME**	**RID**	**RIE**
50 a 59 anos	2	**3**	2	**3**	1	1
60 a 69 anos	**4**	3	2	1	1	3
70 a 79 anos	2	2	2	**4**	1	2
80 a 89 anos	**4**	3	3	2	3	2
Total	12	11	9	10	6	8

Nota: RSD = Região Superior Direita; RSE = Região Superior Esquerda; RMD = Região Média Direita; RME = Região Média Esquerda; RID = Região Inferior Direita; RIE = Região Inferior Esquerda.

A criação do algoritmo CImages, construído na linguagem JAVA sob os conceitos teóricos do método proposto denominado *Fuzzy* C*onnectedness* corresponde a contribuição na área do conhecimento da informática médica, facilitador para acompanhar a evolução da gravidade da FPI a custos acessíveis.

Este estudo de caso desenvolvido com uso de 15 radiografias por meio do algoritmo CImages sob a ótica *fuzzy* para o reconhecimento de padrões em imagens radiográficas ainda não atendeu integralmente a convergência nas classificações da FPI para o especialista, uma vez que as regiões inferiores não apresentaram o resultado esperado. Cabe elucidar que, no método semiautomático, a delimitação do objeto fica prejudicada em função da sobreposição de órgãos e áreas afetadas pela FPI, que neste estudo não foram levadas em consideração. Uma vez que optou-se pelos níveis de cinza “preto e branco”, esta escolha pode conduzir a ruídos, que seriam minimizados caso se fizesse o uso de todos os tons de cinza.

Considerando a sugestão de Bland-Altman no dimensionamento de amostra para análise de concordância, adotando-se erro de estimativa de ± 0,34 S_d e ± 0,24 S_d, e a distribuição t-Student com 14 graus de liberdade, o tamanho de amostra seria 27 e 54 radiografias, mantendo-se a proporcionalidade do tamanho de amostra sugerido de 100 e 200 (HIRAKATA; CAMEY, 2009).

A opção pelo uso da radiografia se deu pelo fato deste ser o primeiro exame solicitado, considerado acessível em relação ao custo e à demanda em unidades hospitalares públicas.

O avanço do CImages consiste em incluir uma verificação da concordância entre a avaliação computacional e a avaliação do especialista por meio da visualização do gráfico de dispersão sugerido no método Bland-Altman, destacando-se o intervalo de confiança dos limites de concordância, prefixado nível de significância.

O avanço no tratamento da FPI evidencia-se pelos medicamentos Nintendanibe e Perfinidona, embora o último, ainda não se encontre disponibilizado no Brasil. Acresce enfatizar que nem todos os indivíduos têm acesso a estes medicamentos, devido ao custo e, mesmo aqueles que possam obtê-lo, é imperioso que seja realizado o acompanhamento radiológico, evitando tomografias, para comprovar o sucesso do tratamento farmacológico.

Verificou-se que ainda há necessidade de replicar o método proposto para um número maior de radiografias, que venha a dinamizar a classificação, minimizando o subjetivismo e que poderá agilizar o acompanhamento da gravidade das radiografias de tórax de indivíduos com FPI.

Esta proposta se direcionou apenas para duas tonalidades. Todavia, para a realização de estudos futuros com maior abrangência, seria interessante utilizar o gradiente da tonalidade de cinza que compreende 4.096 níveis de cinza. Nesta vertente, o custo computacional seria maximizado em função do uso de um computador com maior recurso, memória e processador. Destaca-se que, com o uso do gradiente da tonalidade de cinza, o método proposto poderia ser operacionalizado de forma automática, sem a necessidade de delimitar o contorno manual do objeto, pois os objetos seriam segmentados pela tonalidade característica de cada elemento.

As radiografias minimizam a exposição da radiação quando comparadas à tomografias computadorizadas, inclusive sendo uma prática de acompanhamento médico de baixo custo. Não pode haver negligênciamento de exames de volumetria e de imagens em 3D, pois o acompanhamento do tamanho do pulmão indica avanço da FPI. A proposta de criar um algoritmo para segmentação de imagens sob a ótica de um sistema lógico *fuzzy* para reconhecimento de padrões auxilia na aferição da gravidade da Fibrose Pulmonar Idiopática.

REFERÊNCIAS

AMBRÓSIO, P. E. *Redes Neurais auto-organizáveis na caracterização de lesões intersticiais de pulmão em radiografia do tórax*. 2007. 118 p. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

AMERICAN THORACIC SOCIETY; EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* v. 161, n. 2, p. 646-664, Feb. 2000.

ANDRADE, J. B. de. A avaliação por pares. *Química Nova*, v. 28, n. 6, p. 939, 2005.

ARAUJO, L. M.; OLIVEIRA, F. L. Estudo dos descritores de características primitivas. In: ENCONTRO DE ESTUDANTES DE INFORMÁTICA DO TOCANTINS, 13., 2011, Palmas. *Anais*, 2011.

BADDINI-MARTINEZ, J. et al. Atualização no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, São Paulo, v. 41, n. 5, p. 454-466, set./out. 2015.

BADDINI-MARTINEZ, J.; PEREIRA, C. A. Quantos pacientes com fibrose pulmonar idiopática existem no Brasil? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 41, n. 6, p. 560-561, nov./dez. 2015.

BAIXAKI. *Eclipse SDK*. 2015. Disponível em: < http://www.baixaki.com.br/download/eclipse-sdk.htm>. Acesso em: 25 agosto 2015.

BELLMAN, R. E.; ZADEH, L. A. Decision-making in a fuzzy environment. *Management Science*, v. 17, n. 4, p. 141-164, Dec. 1970.

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÊUTICA LTDA. *Ofev (esilato de nintedanibe).* Bula profissional. [2015?]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11971472016&pIdAnexo=3063727>. Acesso em: 4 set. 2016.

BOVIK, A. C. (Ed). *Handbook of Image and Video Processing*. 2. ed. Academic Press, 2005.

BRAGA, M. J. F.; BARRETO, M. J.; MACHADO, M. A. S. *Conceitos da Matemática Nebulosa na Análise de Risco*. 1. ed. Rio de Janeiro: Artes & Rabiskus, 1995.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RE nº 2.954, de 23 de outubro de 2015. *Diário Oficial da União*, Brasília, n. 204, seção 1, p. 35-36, 26 out. 2015. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1010&pagina=35&data=26/10/2015>. Acesso em 4 set. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a política nacional de atenção integral às pessoas com doenças raras... *Diário Oficial da União*, Brasília,

n. 30, seção 1, p. 44-54, 12 fev. 2014. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=12/02/2014&jornal=1&pagina=44&totalArquivos=120> Acesso em: 4 set. 2016.

CARVALHO, B. M.; HERMAN, G. T.; KONG, T. Y. Simultaneous fuzzy segmentation of multiple objects. *Discrete Applied Mathematics*, v. 151, n. 1-3, p. 55-77, out. 2005.

CASTAÑÓN, C. A. B. *Recuperação de imagens por conteúdo através de análises multiresolução por wavelets*. 2003. 112 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Computação e Matemática Computacional) - Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação, Universidade de São Paulo, São Carlos.

CAVALCANTE, T. S. *Técnica para segmentação automática de vias aéreas em imagens de tomografia computadorizada do tórax*. 2010. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Teleinformática) - Centro de Tecnologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

CHAN, H-P. Image feature analysis and computer-aided diagnosis in digital radiography. I. Automated detection of microcalcifications in mammography. *Medical Physics*, v. 14, n. 4, p.538-548. Aug. 1987.

CURRY III, T. S.; DOWDEY, J. E.; MURRY, R.C, Jr. *Christensen's Physics of Diagnostic Radiology.* 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990.

DEMPSEY, O. J. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Q.J. Med.,* v. 99, n. 10, p. 643-654, Oct. 2006.

DHAWAN, A. P.; LE ROYER, E. Mammographic feature enhancement by computerized image processing. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 27, n. 1, p. 23-35, July/Aug. 1988.

DINGLE, N. *Artificial intelligence*: fuzzy logic explained. 2011. Disponível em: <http://www.controleng.com/single-article/artificial-intelligence-fuzzy-logic-explained/8f3478c13384a2771ddb7e93a2b6243d.html>. Acesso em: 4 set. 2016.

DOUGHERTY, G. *Digital Image Processing for Medical Applications*. Cambridge University Press, 2009.

ESBRIET (PIRFENIDONA), MEDICAMENTO INDICADO PARA TRATAMENTO DE FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA. [2015?]. Disponível em: <http://www.bluemedicalstore.com/index.php/blog/104-esbriet-pirfenidona-medicamento-indicado-para-tratamento-de-fibrose-pulmonar-idiopatica>. Acesso em: 4 set. 2016.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Esbriet*: pirfenidona. 2015. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002154/WC500102979.pdf>. Acesso em: 4 set. 2016.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *Ofev*: nintedanib. Jan. 2015. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003821/WC500182477.pdf>. Acesso em 4 set. 2016.

FLAHERTY, K. R. et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *European Respiratory Journal*, v. 19, n. 2, p. 275-283, Feb. 2002.

FRANQUET, T. Imaging of pulmonary viral pneumonia. *Radiology*, v. 260, n. 1, p. 18-39, July 2011.

FURUIE, S. S. et al. *Segmentação do miocárdio do ventrículo esquerdo em ressonância magnética usando conectividade fuzzy e expansão de camadas*. In: Simpósio Brasileiro de Computação Gráfica e Processamento de Imagens, 10, 1997, Campos do Jordão. Disponível em: <http://sibgrapi.sid.inpe.br/col/dpi.inpe.br/ambro/1998/06.08.10.41/doc/art64.pdf>. Acesso em: 4 set. 2016.

GIMP. Programa de Manipulação de Imagens GNU. *Manual do Usuário*. 2014. Disponível em: <http://docs.gimp.org/2.9/pt_BR/>. Acesso em: 23 agosto 2016.

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. *Digital image processing*. 2. ed. Uppler Saddle River: Prentice Hall, 2002.

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. *Digital image processing*. 3. ed. [S.l.; s.n.], 2007.

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E.; EDDINGS, S. L. *Digital image processing using MATLAB.* Uppler Saddle River: Prentice Hall, 2004. 609 p.

HIRAKATA, V. N.; CAMEY, S. A. Análise de concordância entre métodos de bland-altman. *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre*, v. 29, n. 3, p. 261-268, 2009.

JACKSON, V. P. Imaging of the radiographically dense breast. *Radiology*, v. 188, n. 2, p. 297-301. ago. 1993.

JAN, J. *Medical image processing, reconstruction, and restoration:* concepts and methods. Boca Raton: Taylor & Francis, 2006.

JARBAS, J . *O que é biblioteca de programação | library | lib? O que é API | Application Programming Interface?* [2010?]. Disponível em: <https://jarbasjacome.wordpress.com/o-que-e-biblioteca-de-programacao-library-lib-o-que-e-api-application-programming-interface/>. Acesso em: 25 agosto 2015.

KAFTAN, J. N. et al. Fuzzy pulmonary vessel segmentation in contrast enhanced CT data. *Medical Imaging 2008*: Image Processing, San Diego, v. 6914, p. 69141Q-1-12, Feb. 2008.

KING, T. E., Jr. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 164, n. 6, p. 1025-1032, Sept. 2001a.

KING, T. E., Jr et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 164, n. 7, p. 1171-1181, Oct. 2001b.

KOSKO, B. *Fuzzy engineering*. Uppler Saddle River: Prentice-Hall, 1997. p. 3-38.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. *Robbins e Cotran*: Patologia - bases patológicas das doenças. 7. ed. Rio de Janeiro: Saunders Elsevier, 2005.

LEY, B.; COLLARD, H. R.; KING, T. E., Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 183, n. 4, p. 431-440, 2011.

LOPES, A. J. *Proposta de classificação da fibrose pulmonar idiopática baseada na interação dos parâmetros de função pulmonar com os achados da tomografia computadorizada de alta resolução do tórax*. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. 2007.

MARQUES FILHO, O.; VIEIRA NETO, H. *Processamento digital de imagens*. Rio de Janeiro: Brasport, 1999. p. 55-56.

MARTINS, E. et al. Caracterização de lesões intersticiais de pulmão em radiograma de tórax utilizando análise local de textura. *Radiologia Brasileira*, v. 38, n. 6, p 421-426, 2005.

MÁXIMO, A. A. *Importância do mapeamento da criminalidade utilizando-se tecnologia de sistema de informação geográfica para auxiliar a segurança pública no combate à violência*. 2004. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção e Sistemas) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

MORRISON, D. F. *Multivariate statistical methods*. McGraw-Hill International Editions, 1976.

NEMOTO, T. et al. Automatic control of pressure support mechanical ventilation using *fuzzy* logic. *American Journal of Respiratory and Critical Care* Medicine, v. 160, n. 2, p. 550-556, Aug. 1999.

NEW ROCHE ESBRIET DATA SHOW CLINICAL BENEFITS OF CONTINUED AND LONG-TERM TREATMENT IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS (IPF). Sept. 2015. Disponível em: <http://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2015-09-29.htm>. Acesso em: 4 Set. 2016.

NUNES, F. L. S. Introdução ao processamento de imagens médicas para auxílio a diagnóstico: uma visão prática. In: *Livro das Jornadas de Atualizações em Informática*. 2006. p. 73-126.

O QUE É RADIOLOGIA DIGITAL? [200-]. Disponível em: <http://www.tecnologiaradiologica.com/digital.htm#_ftnref2>. Acesso em: 4 set. 2016.

OFEV. 2016. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/ofev/p#offers>. Acesso em: 4 set. 2016.

OLIVEIRA, L. M. *Segmentação fuzzy de imagens e vídeos*. 2007. 106 f. Dissertação (Mestrado em Ciência da Computação) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2007.

PAL, N.R.; PAL, S.K. A review on image segmentation techniques. *Pattern Recognition Society*, v. 26, n. 9, p. 1277-1294, Sept. 1993.

PEREIRA, C. A. et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis-cytotoxic agents compared to corticosteroids. *Respiratory Medicine*, v. 100, n. 2, p. 340-347, 2006.

PIRFENIDONE 200MG PRICES: generic version. 2016. Disponível em: <http://www.pharmacychecker.com/generic/price-comparison/pirfenidone/200+mg/>. Acesso em: 4 set. 2016.

RAGHU, G. et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 183, n. 6, p. 788-824, 2011.

RAGHU, G. et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. American *Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 174, n. 7, p. 810-816, Oct. 2006.

RIBEIRO, A. B. N. *Segmentação dos vasos sanguíneos pulmonares em imagens de tomografia computadorizada do tórax*. 2013. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Teleinformática) - Centro de Tecnologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza.

RICHELDI, L. et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, v. 370, p. 2071-2082, May 2014.

RIMES, I. O. M.; LANZILLOTTI, R. S. *Contribuição na avaliação quali-quantitativa do desempenho em curso de graduação*. In: CONGRESSO NACIONAL DE MATEMÁTICA APLICADA E COMPUTACIONAL (CNMAC), 35, 2014.

ROSENFELD, A. Fuzzy digital topology. *Information and Control*, v. 40, n. 1, p; 76-87, Jan. 1979.

SANTESOFT. *DICON viewer free*. Versão 5.0.4. Atenas, 2016. Disponível em: <http://www.santesoft.com/win/sante_dicom_viewer_free/sante_dicom_viewer_free.html>. Acesso em: 4 set. 2016.

SAWAYA, M. R. *Dicionário de Informática e Internet*. São Paulo: [s. n.] 1999.
SIERRA, K.; BATES, B. *Use a cabeça! Java.* Rio de Janeiro: Alta Books, 2010.

SILVA, F. C. *Um estudo sobre algoritmos genéticos, lógica fuzzy e técnicas para segmentação e classificação em imagens médicas*. 2008. Dissertação (Mestrado em Informática) - Centro Politécnico, Universidade Católica de Pelotas.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Fibrose pulmonar idiopática. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 38, n. 2, p. 52-62, jun. 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Programa Saúde Respiratória. *Fibrose Pulmonar Idiopática*. [201-] Disponível em: <http://bkpsbpt.org.br/arquivos/COM_DPI/Fibrose_Pulmonar_Idiopatica.pdf/>. Acesso em: 27 maio 2015.

SOUZA, A. F. L. *Abordagens para a segmentação de coronárias em ecocardiografia*. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Eletricidade) - Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

THONNAT, M. Knowledge-based techniques for image processing and for image understanding. *Journal de Physique*, Les Ulis, v. 12, n. 1, p. 189-236, 2002.

U. S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. *FDA approves esbriet to treat idiopathic pulmonary fibrosis*. 2014a. Disponível em: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm418991.htm>. Acesso em: 4 set. 2016.

U. S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. *FDA approves ofev to treat idiopathic pulmonar fibrosis*. 2014b. Disponível em: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm418994.htm>. Acesso em: 4 set. 2016.

UDUPA, J. K.; SAHA, P. K. *Fuzzy connectedness* and image segmentation. *Proceedings of the IEEE*. v. 91, n. 10, p. 1649-1669, Oct. 2003.

UDUPA, J. K.; SAMARASEKERA, S. Fuzzy connectedness and object definition: theory, algorithms, and applications in image segmentation. *Graphical Models and Image Processing*, v. 58, n. 3, p. 246-261, May 1996.

VELA, J. G. et al. Digitalization of x-ray films with image stitching. *Radiologia Brasileira*, v. 44, n. 4, p. 233-237, jul./ago. 2011.

WILKS, R. J. *Principles of Radiological Physics*. 2. ed. rev. New York: Churchill Livingstone, 1987.

ZADEH, L. A. Fuzzy sets. *Information and control*, v. 8, n. 3, p.338-353, June 1965.