UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FFCLRP - DEPARTAMENTO DE FÍSICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA APLICADA À MEDICINA E BIOLOGIA

GUSTAVO CANAVACI BARIZON

**Desenvolvimento de métodos de análise de imagens
para avaliação da viabilidade miocárdica,
contratilidade ventricular, inervação autonômica e
disfunção microvascular na Cardiomiopatia
Chagásica Crônica**

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das
exigências para a obtenção do título de
Doutor em Ciências, Área: Física aplicada à
Medicina e Biologia.

Ribeirão Preto - SP
2019

GUSTAVO CANAVACI BARIZON

**Desenvolvimento de métodos de análise de imagens
para avaliação da viabilidade miocárdica,
contratilidade ventricular, inervação autonômica e
disfunção microvascular na Cardiomiopatia
Chagásica Crônica**

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, como parte das
exigências para a obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Área de Concentração:

Física aplicada à Medicina e Biologia.

Orientador:

Luiz Otávio Murta Junior.

Versão original

Disponível na FFCLRP - USP

Ribeirão Preto - SP

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Barizon, Gustavo Canavaci

Desenvolvimento de métodos de análise de imagens para avaliação da viabilidade miocárdica, contratilidade ventricular, inervação autonômica e disfunção microvascular na Cardiomiopatia Chagásica Crônica / Gustavo Canavaci Barizon; orientador Luiz Otávio Murta Junior. Ribeirão Preto - SP, 2019.

170 f.:il.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-graduação em Física aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2019.

1. Doença de Chagas; 2. Segmentação Automática; 3. Contorno Ativo Geodésico; 4. Corregistro Não-Rígido; 5. Análise de textura.

Nome: BARIZON, Gustavo Canavaci

Título: Desenvolvimento de métodos de análise de imagens para avaliação da viabilidade miocárdica, contratilidade ventricular, inervação autonômica e disfunção microvascular na Cardiomiopatia Chagásica Crônica

Tese apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____.

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente meus pais Antônio Carlos e Carmen Silvia, pelo apoio e incentivo nos momentos difíceis, pelo carinho e toda educação que me deram. Ao meu irmão Rafael pelo enorme apoio, carinho e companheirismo.

Agradeço imensamente a minha esposa Renata pelo apoio, paciência, carinho, compreensão e por estar sempre ao meu lado em todos os momentos da minha vida.

Agradeço e dedico esse trabalho ao meu filho Leonardo por iluminar minha vida e me surpreender a cada dia.

Agradeço a todos os meus parentes que sempre estiveram ao meu lado.

Ao meu orientador Prof. Dr. Luiz Otávio Murta Junior, pela orientação, amizade, apoio e paciência durante o desenvolvimento do projeto e pela confiança e compreensão dispensada a mim. Sou muito grato pelas oportunidades que me ofereceu desde a graduação. O senhor é um grande exemplo!

Meu grande agradecimento ao Prof. Dr. André Schmidt e Prof. Dr. Marcus Vinícius Simões pela colaboração e apoio durante todo o desenvolvimento do projeto.

Um grande agradecimento aos meus amigos Juliano Jinzenji Duque, Antonio Carlos da Silva Senra Filho, Mehran Azimbagirad, Fabrício Simozo, Leonardo Machado, Luiz Eduardo Virgílio Silva e Anderson Rincón, pela amizade e apoio durante todos esses anos.

Agradeço a Nilza, secretária do programa, pela paciência e grande disposição.

Agradeço ainda a todos os funcionários e professores da USP, que proporcionaram as melhores condições para o desenvolvimento do trabalho.

Finalmente, agradeço a CAPES pelo apoio financeiro que possibilitou a execução deste trabalho.

“Tudo o que temos de decidir
é o que fazer com o tempo que nos é dado.”

J.R.R. Tolkien

RESUMO

BARIZON, G. C. **Desenvolvimento de métodos de análise de imagens para avaliação da viabilidade miocárdica, contratilidade ventricular, inervação autonômica e disfunção microvascular na Cardiomiopatia Chagásica Crônica.** 2019. 170 f. Tese (Doutorado - Programa de Pós-graduação em Física aplicada à Medicina e Biologia) - Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2019.

A doença de Chagas possui uma importante relevância clínica, sendo uma das principais causas de mortalidade e morbidade na América Latina. As relações entre as lesões teciduais do miocárdio, os defeitos na inervação autonômica, distúrbios microvasculares e contratilidade ventricular na doença de Chagas são pouco conhecidas. Apesar de existirem muitos métodos de avaliações quantitativas singulares das funções cardíacas, ainda não existem métodos de análises integradas, os quais podem responder questões não atendidas por métodos singulares. Este trabalho descreve o desenvolvimento e aplicação de métodos de segmentação automática, corregristo e análise de imagens capazes de prover uma análise integrada das lesões teciduais e defeitos de contratilidade ventricular através do imageamento de ressonância magnética cardíaca (RMC) de 60 pacientes, e relacionadas com a perfusão miocárdica e inervação autonômica, disponíveis através da tomografia de emissão de fótons (SPECT) de 13 pacientes. O método proposto é baseado na segmentação automática do miocárdio e corregristo não rígido por B-Spline entre imagens de RMC e imagens SPECT usando ^{99m}Tc -MIBI e ^{123}I -MIBG. O conjunto de métodos de segmentação automática do miocárdio consiste em três etapas: detecção dos contornos; definição automática de sementes; e segmentação por Contorno Ativo Geodésico. Os defeitos de contratilidade ventricular foram obtidos por meio da

técnica de correregistro não rígido Demons. A identificação de lesões miocárdicas foi obtida por meio de técnicas de limiarização, agrupamento por KMeans e por maximização da entropia de Tsallis. As aplicações de técnicas de aprendizado de máquina em imagens de RMC apresentaram excelentes valores de acurácia referentes às classificações dos padrões de fibrose a partir de atributos obtidos por meio das técnicas de box-counting diferencial, entropia amostral e de atributos extraídos do Radiomics. Os resultados de quantificação indicam forte concordância anatômica entre a presença de fibrose, denervação, distúrbios microvasculares e defeitos de contratilidade ventricular, sugerindo que essas anormalidades possam estar correlacionadas. Assim, a ferramenta desenvolvida fornece uma análise integrada de informações relacionadas com a caracterização tecidual e quantificação de lesões, permitindo uma melhor compreensão da relação entre o dano ao tecido do miocárdio, os defeitos de contratilidade ventricular, distúrbios microvasculares e da denervação autonômica causadas durante a cardiomiopatia chagásica crônica.

Palavras-chave: 1. Doença de Chagas; 2. Segmentação Automática; 3. Contorno Ativo Geodésico; 4. Correregistro Não-Rígido; 5. Análise de textura.

ABSTRACT

BARIZON, G. C. **Development of image analysis methods for evaluation of myocardial viability, ventricular contractility, autonomic innervation and microvascular dysfunction in Chronic Chagas Cardiomyopathy.** 2019. 170 f. Thesis (Ph.D. - Postgraduate program in Physics applied to Medicine and Biology) - Faculty of Philosophy, Sciences and Literature, University of São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2019.

Chagas disease is of major clinical relevance and a major cause of morbidity and mortality in Latin America. The relations between the myocardial tissue damage, myocardial perfusion, defects in autonomic innervations and ventricular contractility are poorly understood. Although there are many unique methods of quantitative cardiac function testing, there are not yet many integrated analysis methods, as these can answer questions that are unanswered by unique methods. This study proposes the development and application of automatic segmentation, registration and image analysis methods capable of providing an integrated visualization and analysis of tissue injuries and ventricular contractility through enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of 60 patients, and autonomic innervations and myocardial perfusion, available through photon emission tomography (SPECT) of 13 patients. The proposed method is based on automatic segmentation and non-rigid BSpline registration between MRI and SPECT images using ^{99m}Tc -MIBI and ^{123}I -MIBG. The proposed pipeline of the automatic segmentation consists of three steps: Image contours; Automatic Seeds Definition; and Segmentation by Geodesic Active Contour. Defects of ventricular contractility were performed by non-rigid Demons registration. Tissue damage segmentation was assessed through thresholding methods, KMeans, and Tsallis Entropy maximization. Machine

learning methods applied to MRI showed excellent accuracy results regarding fibrosis patterns by features obtained by differential box-counting, sample entropy and several features extracted by Radiomics. The results showed a strong general anatomic concordance between areas of hypoperfusion, denervation, fibrosis and ventricular contractility defects, suggesting that the abnormal features may be correlated. Thus, the developed tool provides an integrated analysis of information related to quantification and tissue characterization, contributing to a better understanding of the relationship between myocardial tissue damage, ventricular contractility defects, hypoperfusion and autonomic denervation caused by chronic Chagas cardiomyopathy.

Key-words: 1. Chagas disease; 2. Automatic Segmentation; 3. Geodesic Active Contour; 4. Non-Rigid Registration; 5. Texture Analysis.

LISTA DE FIGURAS

- 1.1 Forma tripomastigota (A) e a forma amastigota (B) do *T. Cruzi* em hospedeiros vertebrados. (Fonte: IOC/Fiocruz) 1
- 2.1 Imagem de RMC referente ao protocolo de realce tardio com injeção do contraste venoso paramagnético gadolínio. As três imagens da figura representam os cortes apical, médio cavitário e basal, respectivamente, no eixo curto do ventrículo esquerdo do miocárdio de um paciente com a Doença de Chagas. As setas com a cor verde representam a concentração do contraste gadolínio sugerindo regiões de fibrose no tecido miocárdico. 11
- 2.2 As três imagens de RMC da figura representam três padrões de fibrose (focal, difuso e transmural) no eixo curto do ventrículo esquerdo de um paciente com a Doença de Chagas. As setas com a cor verde representam a concentração do contraste gadolínio sugerindo regiões de fibrose no tecido miocárdico. 12
- 2.3 Imagens de Cine RMC ao longos dos cortes apical, médio cavitário e basal no eixo curto do ventrículo esquerdo do miocárdio de um paciente com a Doença de Chagas. 13
- 2.4 Representação de imagens reconstruídas de SPECT-^{99m}Tc-MIBI em repouso e em estresse dos cortes apical, médio cavitário e basal no eixo curto do ventrículo esquerdo de um paciente com a Doença de Chagas. As setas de cor verde representam regiões de hipocaptação de ^{99m}Tc-MIBI sugerindo defeitos de perfusão miocárdica. 15

2.5	Exemplo de imagens reconstruídas de SPECT com ^{123}I -MIBG dos cortes apical, médio cavitário e basal no eixo curto do ventrículo esquerdo de um paciente com a Doença de Chagas. As setas de cor verde representam uma expressiva redução da captação do ^{123}I -MIBG nas paredes do ventrículo esquerdo, sugerindo áreas de denervação autonômica simpática no miocárdio.	16
3.1	Conceito de um zero set em um conjunto de nível.	22
3.2	Representação das etapas presentes no correlograma de duas imagens. .	28
3.3	Representação de curvas de interpolação e de aproximação de uma spline.	29
3.4	Representação do modelo de deformação com <i>Demons</i>	34
4.1	Representação do software open-source 3DSlicer renderizando imagens de RMC de diversos protocolos de aquisição, junto com reconstruções tridimensionais e segmentação miocárdica.	39
4.2	Fluxograma das etapas e conjunto de técnicas de processamento de imagens para a obtenção da segmentação miocárdica do ventrículo esquerdo. O fluxograma é dividido em 3 etapas: Detecção da região ventricular; Detecção dos contornos dos objetos da imagem; Segmentação por Contorno Ativo Geodésico. O conjunto dos métodos apresentados nesse fluxograma permite a segmentação miocárdica automática para imagens de RMC e SPECT.	40
4.3	Etapa de pré-processamento e detecção dos contornos dos objetos das imagens. Esta etapa tem como entrada a imagem original a ser processada e como saída retorna uma imagem com os contornos. As técnicas aplicadas em sequência nesta etapa são: Filtro de Difusão Anisotrópica; Filtro de Gradiente Morfológico; Filtro Sigmoidal. . . .	41

4.4	Etapa de detecção da região do ventrículo esquerdo em imagens de eixo curto. Esta etapa tem como entrada a imagem original a ser processada e como saída retorna uma imagem limiarizada com eliminação de artefatos da cavidade interna cardíaca e as coordenadas referentes às sementes inseridas automaticamente para posterior utilização na técnica de Contorno Ativo Geodésico. As técnicas aplicadas em sequência nesta etapa são: Limiarização pelo método de Otsu; Preenchimento de buracos (Fill holes); Transformada de Hough; Método de definição automática das sementes.	42
4.5	Representação do método de definição automática das sementes. Esta técnica recebe como entrada a imagem resultante da aplicação da limiarização de Otsu + Preenchimento de buracos (A) e tem como saída as coordenadas das sementes obtidas automaticamente (B). As imagens C e D representam, respectivamente, o miocárdio segmentado e as bordas epicárdica e endocárdica.	43
4.6	Representação da etapa final de segmentação por meio da técnica de Contorno Ativo Geodésico. Esta etapa de segmentação tem como entrada as coordenadas das sementes obtidas na etapa anterior e a imagem com os contornos dos objetos da imagem resultante da técnica de filtro Sigmoidal. O miocárdio segmentado e suas respectivas bordas epicárdica e endocárdica são resultantes da aplicação do Contorno Ativo Geodésico.	44
4.7	Representação das etapas de corregristo entre SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em repouso e SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em estresse.	47
4.8	Representação das etapas de corregristo entre SPECT(^{99m}Tc -MIBI) e SPECT(^{123}I -MIBG).	48
4.9	Representação das etapas de corregristo entre RMC e SPECT(^{123}I -MIBG).	49

- 4.10 Delimitação miocárdica e corregristo de slices de RMC e MIBG referente a porção basal de um paciente com CCC. Imagem A representa a identificação das bordas epicárdicas e endocárdicas (em vermelho). A imagem B representa a segmentação da fibrose por meio da técnica de maximização da Entropia de Tsallis (em amarelo). Na imagem C a delimitação dos contornos epicárdicos e endocárdicos são representados em vermelho em uma imagem de SPECT-MIBG. Na imagem D verificamos uma escala de cores no miocárdio segmentado representando a captação do MIBG, sendo a cor magenta referente às áreas de maior captação. Uma extensa região de hipocaptação de MIBG foi verificada nas regiões infero-septal, inferior, e infero-lateral. A terceira coluna da figura ilustra os resultados obtidos no corregristo das imagens. Na imagem E as imagens são visualizadas antes da aplicação do corregristo. Na imagem F é possível verificar o resultado do alinhamento inicial por meio do corregristo Affine. As cores branca, preta e cinza das imagens E e F não refletem na captação do radiotraçador, mas servem para destacar as diferenças de sobreposição entre as imagens. A quarta coluna da figura representa a etapa final de corregristo por B-Spline (imagem G) a sobreposição das imagem MIBG corregristrada sobre o slice original de RMC (image H). 50

- 4.11 Quantificação das áreas anormais e sobreposições. Na figura são apresentados slices basais de um paciente com CCC. Na linha superior da figura são apresentadas as seguintes áreas anormais: fibrose (em amarelo); hipoperfusão em repouso (azul-claro); hipoperfusão total em estresse (verde); hipoperfusão em estresse induzido (azul) e denervação (vermelho). As áreas anormais são quantificadas como a porcentagem de um único slice basal, ou seja, o número de pixels anormais dividido pelo número total de pixels do slice. Na linha inferior da figura são observados as seguintes sobreposições: hipoperfusão total em estresse de MIBI com denervação em MIBG (representada por 49% da área total denervada; sobreposição das regiões de fibrose miocárdica em relação às áreas denervado (representada na cor laranja como 15% da área denervada). 51
- 4.12 Representação da aplicação do corregristo de Demons em imagens de CINE-RMC. O corregristo é aplicado ao longo dos pares consecutivos das imagens, totalizando a execução $n - 1$ vezes, sendo n o número de imagens da sequência adquirida. As imagens obtidas em cada execução se referem à magnitude do deslocamento e ao campo de deformação. 53
- 5.1 Sequência de CINE-RMC de 20 slices consecutivos simulados gerados pelo software MRXCAT. As bordas epicárdicas e endocárdicas foram obtidas pelo método proposto neste trabalho e são identificadas pela cor verde. Podemos notar que todos os slices consecutivos apresentam uma boa definição na delimitação das bordas miocárdicas no ventrículo esquerdo. 64

5.2	Definição das bordas epicárdicas e endocárdicas (cor verde) obtidas pelo padrão-ouro por especialista (coluna à esquerda), por meio da técnica proposta neste trabalho (coluna central), e por meio da técnica de contorno ativo clássico <i>Snake</i> (coluna à direita). Cada linha da figura representa o resultado da segmentação em imagens com diferentes relações sinal-ruído. Nosso método proposto sugere uma melhor segmentação e correspondência com o padrão-ouro quando comparado com os resultados obtidos pelo método clássico para todos os níveis de SNR analisados. As bordas epicárdicas e endocárdicas obtidas por método clássico foram insatisfatórios para todos os níveis SNR aplicados.	65
5.3	Comparação dos coeficientes de similaridade (Dice, Similaridade Volumétrica e Precisão) obtidos na segmentação miocárdica em imagens simuladas. Nos três gráficos da figura foram comparados os <i>boxplots</i> dos coeficientes obtidos pelo método proposto (cor azul) e pelo método de <i>snake</i> (cor vermelha).	68
5.4	Delineação das bordas miocárdicas pelo método proposto. A figura representa os slices representativos de uma CINE-RMC de um paciente com doença de Chagas, sendo A, M e B os cortes apical, médio cavitário e basal, respectivamente.	69
5.5	Definição das bordas epicárdicas e endocárdicas (cor vermelha) obtidas pelo método proposto em três pacientes com CCC. O método sugere uma excelente delineação em diversos cenários de circularidade das bordas endocárdicas. A definição dos contornos obtidos no paciente 1 corrobora a qualidade da delineação, o qual apresenta uma forma de estrutura endocárdica menos aproximada de uma representação arredondada em relação às delineações obtidas nos pacientes 2 e 3.	70

- 5.6 Comparação dos coeficientes de similaridade (Dice, Similaridade Volumétrica e Precisão) obtidos em imagens reais. À esquerda: coeficientes obtidos em imagens segmentadas de CINE-RMC de pacientes com a doença de Chagas. À direita: coeficientes obtidos em imagens segmentadas de CINE-RMC disponibilizadas na base de imagens fornecidas pelo *Cardiac Atlas Project*. 71
- 5.7 Extensão relativa das áreas anormais nas imagens analisadas. As áreas são expressas como percentual em relação às áreas totais em três slices, i.e, nas porções apical, médio cavitário e basal do miocárdio. No boxplot da figura são observados os resultados de anormalidades em imagens (denervação, hipoperfusão total em estresse, hipocinesia, hipoperfusão em repouso e hipoperfusão em estresse induzido e fibrose). São representados em cada boxplot as seguintes informações: dados individuais, intervalos, mediana, primeiro e terceiro quartil. . . 74
- 5.8 Representação da correlação entre a denervação por MIBG (eixo Y) e a extensão de hipoperfusão por MIBI, hipocinesia e fibrose por RMC. A extensão das áreas anormais é quantificada como o número de pixels em áreas anormais em três slices. Nos gráficos são visualizadas as correlações das áreas de hipoperfusão de estresse induzido (A), das áreas fibróticas por RMC (B), das áreas de hipoperfusão em repouso (C), das áreas de hipoperfusão de estresse induzido (D) e das áreas hipocinéticas (E). 76
- 5.9 Representação da correlação entre a denervação por MIBG (eixo Y) e a extensão de fibrose por RMC obtidas por diversas técnicas. A extensão das áreas anormais é quantificada como o número de pixels em áreas anormais em três slices. Nos gráficos são visualizadas as correlações das áreas de fibrose obtidas pela técnica de KMeans (A), das áreas fibróticas obtidas a partir do thresholding com limiar de 75% (B), e das áreas de fibrose obtidas a partir do thresholding com limiar referente a maximização da entropia de Tsallis para o valor de $q = 0,8$ (C) e para o valor de $q = 1$ (D). 77

- 5.10 Representação da correlação entre os defeitos de contratilidade ventricular pela área de hipocinesia por CINE-RMC (eixo Y) e a extensão de fibrose por RMC obtidas por diversas técnicas. A extensão das áreas anormais é quantificada como o número de pixels em áreas anormais em três slices. Nos gráficos são visualizadas as correlações das áreas de fibrose obtidas pela técnica de KMeans (A), das áreas fibróticas obtidas a partir do thresholding com limiar de 75% (B), e das áreas de fibrose obtidas a partir do thresholding com limiar referente a maximização da entropia de Tsallis para o valor de $q = 0,8$ (C) e para o valor de $q = 1$ (D). 79
- 5.11 Sobreposição das áreas de hipoperfusão por MIBI e das áreas de fibrose por RMC com as áreas de denervação por MIBG. As áreas sobrepostas são quantificadas como porcentual do total da área denervada por MIBG em três slices. A sobreposição entre o total de hipoperfusão em estresse e por estresse induzido por MIBI com áreas denervadas em MIBG são significantemente maiores que em sobreposições de áreas de hipoperfusão em repouso por MIBI e de áreas fibróticas por RMC com as áreas denervadas por MIBG. 80
- 5.12 Heatmap referente aos valores obtidos para cada atributo em relação ao miocárdio segmentado em imagens RT-RMC de 60 pacientes com CCC para as porções apical, médio cavitário e basal 85
- 5.13 Heatmap referente à matriz de auto correlação e correlações cruzadas entre os valores dos 98 atributos analisados em RT-RMC. As características de textura foram reordenados após o agrupamento hierárquico para a visualização de diferentes clusters de atributos. Cinco conjuntos de atributos de textura foram evidenciados. Os círculos azuis indicam correlações positivas, enquanto os círculos vermelhos indicam correlações negativas. Quanto maior a área do círculo e mais escura a cor, maior a correlação entre as variáveis. 87
- 5.14 Heatmap referente aos valores obtidos para cada atributo em relação ao miocárdio segmentado em imagens CINE-RMC de 60 pacientes com CCC para as porções apical, médio cavitário e basal. 92

- 5.15 Heatmap referente a matriz de auto correlação e correlações cruzadas entre os valores dos 96 atributos analisados em CINE-RMC. As características de textura foram reordenados após o agrupamento hierárquico para a visualização de diferentes clusters de atributos. Cinco conjuntos de atributos de textura foram evidenciados. Os círculos azuis indicam correlações positivas, enquanto os círculos vermelhos indicam correlações negativas. Quanto maior a área do círculo e mais escura a cor, maior a correlação entre as variáveis. . . . 93
- 5.16 Comparação visual entre os Heatmaps referentes aos valores obtidos para cada atributo em relação ao miocárdio segmentado em imagens CINE-RMC e RT-RMC de 60 pacientes com CCC para as porções apical, médio cavitário e basal. Visualmente é possível verificarmos uma separação mais evidente entre o padrão de fibrose focal com os demais padrões tanto nos atributos obtidos em CINE-RMC quanto nos atributos obtidos em RT-RMC, embora de forma mais expressiva neste último. 94
- 5.17 Representação da correlação entre os defeitos de contratilidade ventricular pela área de hipocinesia por CINE-RMC (eixo Y) e a extensão de fibrose por RMC obtidas por diversas técnicas. A extensão das áreas anormais é quantificada como o número de pixels em áreas anormais em três slices. Nos gráficos são visualizadas as correlações das áreas de fibrose obtidas pela técnica de KMeans (A), das áreas fibróticas obtidas a partir do thresholding com limiar de 75% (B), e das áreas de fibrose obtidas a partir do thresholding com limiar referente a maximização da entropia de Tsallis para o valor de $q = 0,8$ (C) e para o valor de $q = 1$ (D). 96

5.18 Extensão relativa das áreas anormais nas imagens analisadas. As áreas são expressas como percentual em relação às áreas totais em três slices, i.e, nas porções apical, médio cavitário e basal do miocárdio. No boxplot da figura são observados os resultados de anormalidades de contratilidade ventricular em imagens de pacientes com padrão de fibrose difuso, transmural e focal. São representados em cada boxplot as seguintes informações: dados individuais, intervalos, mediana, primeiro e terceiro quartil.	97
--	----

LISTA DE TABELAS

5.1	Resultados da segmentação automática comparada com o padrão ouro por meio das métricas Dice, Similaridade Volumétrica e Precisão para diferentes relações sinal-ruído em 23 imagens simuladas. Os valores da tabela expressam a média de cada análise (desvio-padrão).	66
5.2	Resultados dos coeficientes de similaridade obtidos a partir do nosso método de segmentação proposto comparados com a segmentação manual por especialista. Foram utilizadas as métricas Dice, Similaridade Volumétrica e Precisão em imagens reais de RMC, obtidas de pacientes chagásicos no HCFMRP-USP e da base de imagens do <i>Cardiac Atlas Project</i> . Os valores são expressos como a média seguido do desvio padrão.	71
5.3	Comparação da performance de segmentação (DICE) entre o método proposto e as técnicas observadas na literatura atual. Os métodos foram previamente classificados em duas categorias: dependente de dados e não dependente de dados. Os valores são expressos com a média seguido do desvio-padrão.	73
5.4	Valores de acurácia obtidos para cada classificador e métodos de amostragem utilizados em todos os atributos extraídos do miocárdio em imagens de RMC com realce tardio	81
5.5	Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-RT (Todos os atributos)	81
5.6	Valores de acurácia obtidos para cada classificador e métodos de amostragem utilizados em todos os atributos extraídos do miocárdio em imagens de RMC com realce tardio	83

5.7	Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-RT (Atributos selecionados I)	83
5.8	Valores de acurácia obtidos para cada classificador e métodos de amostragem utilizados em todos os atributos extraídos do miocárdio em imagens de RMC com realce tardio	84
5.9	Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-RT (Atributos selecionados II)	84
5.10	Valores de acurácia obtidos para cada classificador e métodos de amostragem utilizados em todos os atributos extraídos do miocárdio em imagens CINE-RMC	88
5.11	Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-CINE (Todos os atributos)	88
5.12	Valores de acurácia obtidos para cada classificador e métodos de amostragem utilizados em todos os atributos extraídos do miocárdio em imagens CINE-RMC	88
5.13	Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-CINE (Atributos selecionados I)	89
5.14	Valores de acurácia obtidos para cada classificador e métodos de amostragem utilizados em todos os atributos extraídos do miocárdio em imagens CINE-RMC	90
5.15	Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-CINE (Atributos selecionados II)	90

LISTA DE ABREVIATURAS

CCC	Cardiomiopatia Chagásica Crônica
ECG	Eletrocardiograma
BRD	Bloqueio de ramo direito
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
Gd	Gadolínio
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único(<i>Single photon emission computed tomography</i>)
RT	Realce tardio
VE	Ventrículo esquerdo
^{99m}Tc	Tecnécio-99-metaestável
MIBI	metoxi-isobutil-isonitrila
^{123}I	Iodo-123
MIBG	metaiodobenzilguanidina
TVS	Taquicardia ventricular sustentada
MN	Medicina Nuclear
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons(<i>Positron Emission Tomography</i>)
ITK	Insight Toolkit
VTK	Visualization Toolkit

DICOM	Comunicação de Imagens Digitais em Medicina (<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>)
NE	Norepinefrina
MAO	Monoamino-oxidase
COMT	Catecol-orto-metil-transferase
BGS	Boltzmann-Gibbs-Shannon
RF	Rádio Frequência
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
CFS	Correlation-based Feature Selection
OSEM	Ordered Subsets Expectation Maximization
ROC	Receiver operating characteristic
VPP	Valor preditivo positivo
FFD	Deformação de Forma Livre(<i>Free Form Deformations</i>)
LBFGS	Memory-limited Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno
HCFMRP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
FFCLRP	Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

q	Índice Entrópico
T	Indicativo de unidade Tesla ou limiar para thresholding (Dependendo do contexto)
keV	Mil Elétrons-Volt
Ψ	Modelo Inicial para Contorno Ativo
Γ	Verossimilhança
λ	Vetor representando as imagens
k	Condutância ou Constante de Boltzmann (Dependendo do Contexto)
κ	Curvatura média
ς	Curva
$\alpha(s)$	Elasticidade da Snake
$\beta(s)$	Rigidez da Snake
ε_B	Erosão binária
δ_B	Dilatação binária
ϑ_l	l -ésima função base da B-Spline
Φ	Deslocamento da B-Spline
$D(p q)$	Entropia relativa ou distância de Kullback-Leibler
ρ	Coefficiente de Spearman

SUMÁRIO

Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xx
Lista de Abreviaturas	xxii
Lista de Símbolos	xxiv
1 Introdução	1
1.1 Doença de Chagas	1
1.2 Epidemiologia	2
1.3 Fases da Doença de Chagas	2
1.4 Diagnóstico	4
1.5 Justificativa	5
1.6 Objetivos	8
2 Técnicas de Imagens	10
2.0.1 Realce Tardio - Ressonância Magnética	10
2.0.2 Cine-ressonância	12
2.1 Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único	13
2.1.1 SPECT com uso de ^{99m}Tc -MIBI	14
2.1.2 SPECT com uso de ^{123}I -MIBG	16
3 Fundamentos Teóricos	18
3.1 Filtro de Difusão Anisotrópica	18
3.2 Morfologia Matemática	19
3.2.1 Preenchimento de buracos (<i>Fill holes</i>)	19

3.2.2	Gradiente morfológico	20
3.3	Limiarização em Tons de Cinza	20
3.4	Contorno Ativo Geodésico	21
3.5	Mecânica Estatística Não Extensiva	23
3.5.1	Entropia de Boltzmann-Gibbs-Shannon	24
3.5.2	Entropia de Tsallis	24
3.6	Extração de características	25
3.6.1	Dimensão Fractal Diferencial	25
3.7	Corregistro	26
3.7.1	Transformações	27
3.7.1.1	Affine	28
3.7.1.2	B-Spline	29
3.7.2	Métricas	30
3.7.2.1	Média Quadrática das Diferenças	30
3.7.2.2	Informação Mútua	31
3.7.3	Otimizadores	31
3.7.3.1	L-BFGS	32
3.7.3.2	Regular Step Gradient Descent	32
3.7.4	Interpoladores	32
3.7.4.1	Corregistro Não Rígido Demons	33
4	Materiais e Métodos	35
4.1	Protocolos de Imagens	35
4.2	Imagens simuladas	35
4.3	Imagens Cine-RMC - Cardiac Atlas Project	36
4.4	Imagens RMC - Pacientes com CCC	36
4.5	Imagens SPECT - Pacientes com CCC	36
4.6	Escolha das imagens de RMC e SPECT	37
4.6.1	Ferramentas Utilizadas	38
4.7	Segmentação	39
4.7.1	Pré-processamento	40
4.7.2	Detecção da região ventricular esquerda	41

4.7.3	Definição automática das sementes	42
4.7.4	Segmentação por Contorno Ativo Geodésico	43
4.7.5	Segmentação da Fibrose por mecânica estatística não extensiva	45
4.7.6	Segmentação da Fibrose por agrupamento k-Means	45
4.7.7	Segmentação da Fibrose por limiarização	46
4.7.8	Segmentação dos defeitos de contratilidade ventricular por limiarização	46
4.7.9	Segmentação da Hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$	46
4.7.10	Segmentação da Hipocaptação de $^{123}\text{I-MIBG}$	46
4.8	Corregistro	47
4.8.1	Corregistro SPECT($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) em repouso x SPECT($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) em estresse	47
4.8.2	Corregistro SPECT($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) x SPECT($^{123}\text{I-MIBG}$)	48
4.8.3	Corregistro RMC x SPECT($^{123}\text{I-MIBG}$)	49
4.8.3.1	Corregistro Não Rígido Demons	51
4.9	Extração de características	52
4.9.0.1	Entropia Amostral	54
4.9.0.2	Dimensão fractal por box-counting diferencial	55
4.9.0.3	Aprendizado de Máquina	55
4.9.0.4	Random Forest	56
4.9.0.5	J48	56
4.9.0.6	IBk	56
4.9.0.7	MLP	57
4.9.0.8	Logit Boost	57
4.9.0.9	Métodos de seleção de atributos	58
4.9.0.10	Métodos de amostragem	58
4.10	Análise Estatística	59
4.10.1	Validação das técnicas de segmentação	59
4.10.1.1	Análise das relações de alterações miocárdicas	61
4.10.1.2	Análise da textura miocárdica e contratilidade ventricular	61

5	Resultados e Discussão	63
5.1	Validação da segmentação miocárdica	63
5.2	Análise das relações de alterações miocárdicas	74
5.3	Análise da textura miocárdica e contratilidade ventricular	80
5.3.1	Padrão de fibrose com a técnica de Realce tardio - RMC . . .	80
5.3.2	Padrão de fibrose com a técnica CINE - RMC	86
5.3.3	Análise de contratilidade ventricular	95
6	Conclusão	99
	Referências Bibliográficas	102
	Apêndice A - Análise da textura miocárdica	112
A.0.0.1	Estatísticas de primeira ordem	112
A.0.0.2	Matriz de co-ocorrência de níveis de cinza (GLCM) .	114
A.0.0.3	Matriz de dependência de níveis de cinza (GLDM) .	116
A.0.0.4	Matriz de sequências de níveis de cinza (GLRLM) . .	117
A.0.0.5	Matriz de tamanho das zonas de níveis de cinza (GLSZM)	119
A.0.0.6	Matriz de diferenças nas proximidades de níveis de cinza (NGTDM)	121
	Anexo A - Documentos	122
A.1	Documentos do Comitê de Ética em Pesquisa	122
	Anexo B - Publicação	130
B.1	Artigo publicado na Journal of Nuclear Cardiology	130

INTRODUÇÃO

Doença de Chagas

A doença de Chagas é uma doença enzoótica predominantemente da América Latina causada pelo *Trypanosoma cruzi* (Figura 1.1). O parasita induz no hospedeiro uma intensa resposta inflamatória mediada por linfócitos T, produzindo uma extensa cicatrização e remodelamento do miocárdio, resultando em cardiomiopatia chagásica. Em torno de 30% a 40% dos pacientes chagásicos desenvolvem algum grau de comprometimento cardíaco no decorrer da infecção [1]. Este acometimento cardíaco pode incluir morte súbita, sintomas e sinais de insuficiência cardíaca, eventos cardioembólicos, arritmia e sintomas anginoides.

Figura 1.1: Forma tripomastigota (A) e a forma amastigota (B) do *T. Cruzi* em hospedeiros vertebrados. (Fonte: IOC/Fiocruz)

Epidemiologia

Calcula-se que 8 a 10 milhões de pessoas estão infectadas na América Latina, onde a doença de Chagas é endêmica, além de mais de 100 milhões de indivíduos com o risco de adquirir a doença.

Assim, ao considerar que no Brasil, cerca de 5 milhões de pessoas estão infectadas pelo *Trypanosoma cruzi*, pode-se estimar em 1 a 1,5 milhão o número de pacientes chagásicos com comprometimentos cardíacos.

Devido aos processos emigratórios na América Latina, houve o deslocamento de portadores da doença de forma indeterminada para outros continentes, principalmente a América do Norte e a Europa. Nos Estados Unidos da América, estima-se atualmente cerca de 300.000 chagásicos residindo de forma permanente, enquanto na Europa estima-se entre 68.000 a 122.000 indivíduos infectados [2][3].

Além disso, é importante considerar que mulheres em idade fértil, portadoras da doença de Chagas na forma crônica, são potenciais transmissoras por via vertical ao feto, sendo possivelmente a principal forma de transmissão em países com interrupção vetorial.

Fases da Doença de Chagas

A doença de Chagas compreende as fases aguda e crônica. Durante a fase aguda, a doença é transmitida para humanos através da picada do inseto "barbeiro" (subfamília Triatominae), que abriga o parasita em seu trato gastrointestinal. Após a infecção inicial, a fase aguda se estende de 4 a 8 semanas, sendo sintomática em apenas 10% dos pacientes infectados. As manifestações clínicas da tripanossomíase aguda incluem febre, dores musculares, sudorese, hepatosplenomegalia, miocardite com insuficiência cardíaca congestiva, e, ocasionalmente, meningoencefalite. O ECG pode revelar taquicardia sinusal, baixa voltagem dos complexos QRS e alteração da repolarização ventricular. Além disso, podem ser observadas fibrilação atrial, bloqueio do ramo direito (BRD) e arritmias ventriculares [4]. Adicionalmente, o ECG de 12 derivações detecta BRD associado ou não ao hemibloqueio anterior esquerdo, alterações difusas da repolarização ventricular e batimentos ventriculares ectópicos multiformes [5]. Após

o final da fase aguda, os indivíduos evoluem para a fase crônica, que inclui duas formas de doença: indeterminada e determinada.

A forma indeterminada se remete aos indivíduos com evidências de infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, mas sem manifestações clínicas de doença cardíaca ou do trato digestório. No entanto, exames complementares mais acurados (estudo hemodinâmico, ecocardiografia, ressonância magnética cardíaca (RMC) e angiocardiografia nuclear) podem apresentar leves alterações e anormalidades cardíacas [6].

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é a forma mais grave da doença de Chagas. É uma cardiomiopatia dilatada que acarreta em insuficiência cardíaca grave em muitos pacientes. No entanto, um intrigante aspecto da CCC é a elevada incidência de morte súbita e arritmia ventricular maligna também em indivíduos jovens na fase inicial da doença, quando a função sistólica global é normal ou apenas levemente diminuída. É observado um processo de miocardite focal de baixa intensidade, mas incessante, que resulta no desenvolvimento de fibrose miocárdica progressiva. Essa forma manifesta-se como uma cardiomiopatia dilatada, provocando a inflamação e consequente destruição progressiva do tecido cardíaco, seguido por alterações no padrão de condução dos impulsos elétricos e arritmias. Ao mesmo tempo, ocorre uma progressiva dilatação das cavidades do coração, resultando em uma incapacidade de bombeamento que é chamada de insuficiência cardíaca congestiva. Paralelamente, há evidências de que existam ainda dois mecanismos auxiliares e amplificadores da lesão miocárdica. Entre eles, podemos destacar os distúrbios da perfusão miocárdica pela presença de anormalidades da microcirculação coronária e distúrbios da inervação autonômica cardíaca [1] [7] [8].

Na fase crônica da doença, até 40% dos pacientes podem sofrer com doenças cardíacas e até 10% podem apresentar problemas digestivos e comprometimento neurológico [3]. Estima-se que a morte súbita seja a principal causa de mortalidade ao longo das diversas fases da CCC, correspondendo entre 55 a 65 % dos óbitos.

Ainda que exista uma forte repercussão clínica e epidemiológica, ainda existem lacunas na compreensão da fisiopatologia desta complexa doença.

Diagnóstico

O diagnóstico de cardiopatia chagásica crônica fundamenta-se em epidemiologia sugestiva, que requer confirmação da infestação com provas sorológicas (ELISA, imunofluorescência indireta, hemaglutinação ou quimioluminescência), além da evidência de acometimento cardíaco. De forma complementar aos testes sorológicos, diversos tipos de exames de diagnóstico por imagem são realizados, fornecendo informações relevantes a respeito do estado da doença.

A avaliação da função biventricular, usualmente com ecocardiografia bidimensional, costuma ser realizada pela angiocardiografia nuclear ou de contraste radiológico, e também por meio da ressonância magnética [9]. As arritmias são mais bem avaliadas através da monitorização eletrocardiográfica contínua (Holter), onde são registrados usualmente 24 horas. Adicionalmente, tais arritmias também podem ser detectadas através de testes ergométricos.

Pela cintilografia miocárdica de perfusão, distúrbios transitórios e irreversíveis são detectáveis em pacientes com síndromes anginoides. Essas alterações da perfusão miocárdica regional ocorrem na vigência de normalidade coronária subepicárdica pela angiografia realizada mediante cateterismo cardíaco, e provavelmente decorrem de disfunção microcirculatória ou de fibrose localizada [9].

As lesões difusas no miocárdio por processo inflamatório devido à doença de Chagas são visíveis através de RMC com o uso do contraste gadolínio (Gd). O padrão de acometimento fibrótico é variado, sendo encontrados padrões de distribuição difuso, focal e transmural, simulando áreas de fibrose usualmente observadas no infarto do miocárdio por doença obstrutiva coronariana. Além disso, a RMC permite uma análise morfofuncional cardíaca, com alto grau de detalhamento bidimensional e cálculo acurado da quantificação de volume e fração de ejeção ventricular.

As terminações nervosas, por outro lado, são visíveis através de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) com a utilização de metaiodobenzilguanidina (^{123}I -MIBG). Os defeitos de perfusão miocárdica são visíveis através de SPECT com utilização de ^{99m}Tc -MIBI.

Justificativa

Diversos estudos demonstraram que a ressonância magnética com realce tardio pode ser uma técnica não invasiva para o reconhecimento de lesões e inflamações no miocárdio [10] [11]. A técnica de realce tardio por ressonância magnética cardíaca (RT-RMC) baseia-se numa sequência de pulsos do tipo gradiente-eco rápida ponderada em T1 (T1 Turbo Field Echo), com um pré-pulso de inversão-recuperação e um tempo de inversão (TI) ajustado para anular o sinal do miocárdio normal. É visto que nas imagens adquiridas com essa técnica, o miocárdio íntegro aparece com intensidade de sinal muito baixa (escuro). O gadolínio é o meio de contraste mais utilizado em ressonância magnética [12], o qual permite o encurtamento do tempo T2 dos tecidos que passam a emitir sinais com maior intensidade (hiperintenso).

A Cinerressonância magnética (CINE-RMC) é uma técnica amplamente utilizada para avaliação da função ventricular, usualmente com aquisição das imagens acoplada ao traçado eletrocardiográfico. Essa técnica permite a obtenção de múltiplos quadros ao longo do ciclo cardíaco em um plano de corte, sendo possível visualizar o coração durante todo o seu ciclo em movimento [13]. O Tagging miocárdico é um subtipo de Cinerressonância que permite a avaliação objetiva e quantificada da contratilidade ventricular, onde pulsos de saturação são aplicados imediatamente após a onda R e antes do método de aquisição multifásico. Este pulso de excitação suprime partes específicas do miocárdio a partir da anulação da magnetização. Dessa forma, o tecido marcado produzirá uma intensidade de sinal com uma redução acentuada durante certo período, após a aplicação do pulso de saturação. Em uma aquisição multifásica, a posição desta marcação pode ser traçada [14].

A presença de fibrose miocárdica contribui nos estudos da fisiopatologia da CCC. No estudo realizado por Rochitte et al [15] foi investigada a técnica de RT-RMC para quantificar a fibrose do miocárdio em 51 pacientes com a doença de Chagas (15 assintomáticos, 26 com doença coronariana conhecida e 10 com taquicardia ventricular). A fibrose no miocárdio esteve presente em 84% dos pacientes chagásicos com algum grau de comprometimento miocárdico e em 100%

dos pacientes com episódios prévios de taquicardia ventricular sustentada. A quantificação de fibrose no miocárdio aumentou progressivamente em relação a gravidade e severidade da doença. Dessa forma, foi observado que o realce tardio possibilita a quantificação de fibrose no miocárdio e pode fornecer informações exclusivas para o estágio clínico da doença de Chagas.

Acerca da análise do padrão de fibrose miocárdica na CCC, foi observado no estudo realizado por Volpe et al [6], que a presença de lesão em pacientes com CCC é um forte preditor de morte súbita e taquicardia ventricular sustentada. A lesão miocárdica observada pela técnica de RMC é vista com mais frequência na parede inferolateral do VE, sendo que o padrão de distribuição de fibrose pareceu ser mais especificamente correlacionado com a patogênese da doença ou a ocorrência de desfechos clínicos.

No estudo realizado por Simões et al [7] foi detectado os distúrbios da inervação simpática ventricular e as anormalidades de perfusão do miocárdio em vários estágios da cardiomiopatia chagásica. A população do estudo consistiu em 37 indivíduos de regiões endêmicas que tiveram testes sorológicos positivos para a doença de Chagas. Estes pacientes foram divididos em 3 grupos de acordo com a gravidade da disfunção miocárdica. Os indivíduos foram submetidos à cintilografia por ^{123}I -MIBG (metaiodobenzilguanidina) para a avaliação da inervação simpática cardíaca, sendo que as imagens foram adquiridas duas horas após a injeção do ^{123}I -MIBG. Para a análise da perfusão foi realizada a segmentação das paredes do ventrículo esquerdo, divididas em 17 regiões. Foram detectadas anormalidades na captação de ^{123}I -MIBG em pacientes com doença de Chagas, que indicaram claramente a presença de distúrbios anatômicos e/ou funcionais no ventrículo esquerdo. Esses resultados confirmaram a primeira demonstração de distúrbios marcantes da inervação autônoma do miocárdio em pacientes em diversas fases da doença cardíaca de Chagas. Além disso, foi encontrado um número significativo na correlação entre a extensão da área de captação reduzida da ^{123}I -MIBG e o grau de disfunção ventricular, o que sugere que o distúrbio da inervação simpática está correlacionado com a progressão da cardiopatia chagásica. No estudo também foi demonstrado que a extensão da severidade da anormalidade de perfusão é paralela à progressão da lesão miocárdica, que se reflete no comprometimento da função

ventricular [7]. De forma complementar, o estudo realizado por Gadioli et al [16] indica que a ocorrência de arritmias ventriculares de diferentes graus de gravidade correlaciona-se quantitativamente com a extensão da denervação simpática cardíaca, a qual possui um papel desencadeante no processo de arritmia ventricular na CCC.

Há evidências em modelos experimentais de infecção por *T. cruzi* de alterações microvasculares, sendo observada a formação de microtrombos associados à espasmo microcirculatório, disfunção endotelial e aumento da atividade plaquetária [17]. Nota-se que essas alterações microcirculatórias, causadas pela inflamação ligada ao *T. cruzi*, potencializam os efeitos inflamatórios e produzem isquemia miocárdica [8]. Além disso, é visto que muitos pacientes com CCC apresentam sintomas anginoides e alterações eletrocardiográficas, sugerindo disfunção microvascular [7][18].

No estudo realizado por Miranda et al [19] foi avaliada quantitativamente a associação entre a denervação simpática cardíaca e a taquicardia ventricular sustentada (TVS) em pacientes com CCC. Os pacientes foram submetidos a cintilografia com ^{123}I -MIBG para a avaliação da inervação simpática e cintilografia de perfusão miocárdica em repouso usando ^{99m}Tc -MIBI para avaliação da viabilidade miocárdica. A partir dos resultados foi observado que o miocárdio denervado viável está associado com a ocorrência de TVS e que a denervação simpática do miocárdio pode participar no desencadeamento de arritmia ventricular maligna em pacientes com CCC.

Anormalidades anatômicas e funcionais da circulação coronária têm sido descritas na teoria vascular da patogênese da CCC. As alterações microvasculares são observadas em pacientes chagásicos crônicos com coronárias angiograficamente normais, sendo que esses distúrbios podem ter relação causal com a disfunção contrátil regional detectada em regiões com hipoperfusão crônica, sugerindo a ocorrência de áreas de "hibernação" miocárdica [18]. As imagens CINE e Tagging de MR são usadas para o aprimoramento de modelos de detecção de contratilidade anormal do miocárdio [20], permitindo uma melhor compreensão da correlação de doenças coronárias com anormalidades de contratilidade, fornecendo informações que favorecem o entendimento dos efeitos de tratamentos após um infarto do miocárdio e para a detecção de isquemia miocárdica [21].

Objetivos

O objetivo principal do presente projeto consiste em desenvolver métodos computacionais de processamento e análise de imagens cardíacas capazes de extraírem informações relacionadas às características teciduais do miocárdio a partir de RMC e SPECT, de forma a esclarecer questões ainda em aberto sobre o complexo mecanismo fisiopatológico da doença de Chagas. Os algoritmos desenvolvidos têm o objetivo de segmentar, quantificar e prover uma visualização integrada de eventos relacionados à doença, entre eles, a fibrose, denervação autonômica, disfunção microvascular e defeitos relacionados com a contratilidade ventricular que são associados com a apresentação de episódios de arritmias ventriculares.

Os objetivos específicos principais dentro do projeto são:

- Desenvolver método de segmentação automática em imagens de RT-RMC, CINE-RMC e de imagens SPECT;
- Desenvolver método para quantificar e identificar automaticamente a fibrose presente no miocárdio em imagens de Realce Tardio de RMC;
- Desenvolver método para quantificar e identificar automaticamente a denervação presente no miocárdio em imagens ^{123}I -MIBG SPECT;
- Desenvolver método para quantificar e identificar automaticamente a hipoperfusão presente no miocárdio em imagens ^{99m}Tc -MIBI SPECT;
- Desenvolver métodos de análise de textura do tecido miocárdico em imagens de RT-RMC e CINE-RMC;
- Desenvolver métodos para quantificar e identificar a anormalidade da contratilidade ventricular no miocárdio em CINE-RMC;

A execução das etapas de desenvolvimento tem como finalidade fornecer um conjunto de características análogo aos conceitos de *Radiomics* [22, 23], permitindo uma visualização e análise integrada à respeito da extração de características anatômicas e fisiológicas provenientes de imagens de RMC e SPECT. A partir dessas informações extraídas em conjunto com as informações clínicas do indivíduo,

serão realizadas diversas análises com o objetivo de elucidar como os eventos estão correlacionados e associados. Com isso, será possível estimar com mais precisão, a extensão da viabilidade miocárdica, apontando de forma mais exata as regiões onde são encontrados defeitos estruturais e/ou funcionais. Dessa forma, com este trabalho será possível compreendermos melhor os mecanismos fisiopatológicos da Doença de Chagas e oferecer um maior suporte ao diagnóstico e na realização de procedimentos nos pacientes de forma a contribuir em um melhor prognóstico.

TÉCNICAS DE IMAGENS

As imagens que foram processadas e analisadas nesse trabalho são provenientes da Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) e da Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT). Nesse capítulo são abordados de forma introdutória os princípios das técnicas de RMC e SPECT relevantes no contexto deste trabalho.

Realce Tardio - Ressonância Magnética

Diversos estudos demonstraram que a ressonância magnética com realce tardio pode ser uma técnica não invasiva para reconhecimento de lesões e inflamações no miocárdio [10] [11] [24] [25] [26]. A técnica de realce tardio (Figura 2.1) se baseia numa sequência de pulsos do tipo gradiente-eco rápida ponderada em T1 (T1 Turbo Field Echo), com um pré-pulso de inversão-recuperação e um tempo de inversão (TI) ajustado para anular o sinal do miocárdio normal. É visto que nas imagens adquiridas com essa técnica, o miocárdio íntegro aparece com intensidade de sinal muito baixa (escuro). Outra característica da técnica de realce tardio é a utilização do contraste endovenoso gadolínio, que não penetra nas membranas celulares íntegras e, portanto, tem distribuição extracelular.

O gadolínio é um elemento da família dos íons de transição e constitui-se o meio de contraste paramagnético mais utilizado em ressonância magnética [27] [12]. Os meios de contraste à base de gadolínio produzem contraste por T1 nas imagens. O gadolínio encurta o tempo T2 dos tecidos que passam a emitir sinal com maior intensidade (hiperintenso). As principais indicações para o uso do gadolínio estão

nos exames em que há suspeita ou confirmação de tumores, metástases, processos inflamatórios, áreas de infarto, áreas de fibrose no pós-operatório e nos estudos funcionais e de perfusão nos diversos órgãos. O gadolínio é usado como contraste paramagnético de administração endovenosa, sendo um agente de distribuição extravascular. Dessa forma, no infarto miocárdico, a quebra da membrana do miócito induz ao extravasamento do contraste para o espaço intersticial, local onde é observado aumento do seu tempo de trânsito em relação às áreas normoperfundidas. Isso mostra a delimitação da área de infarto em imagens obtidas por volta do quinto ao vigésimo minuto após a administração periférica do gadolínio.

Figura 2.1: Imagem de RMC referente ao protocolo de realce tardio com injeção do contraste venoso paramagnético gadolínio. As três imagens da figura representam os cortes apical, médio cavitário e basal, respectivamente, no eixo curto do ventrículo esquerdo do miocárdio de um paciente com a Doença de Chagas. As setas com a cor verde representam a concentração do contraste gadolínio sugerindo regiões de fibrose no tecido miocárdico.

Nas regiões de fibrose no miocárdio ocorre ruptura das membranas dos miócitos necróticos e, portanto, o gadolínio pode se distribuir livremente (maior volume de distribuição). A necrose dos miócitos também causa uma alteração da cinética de distribuição do contraste, de modo que a saída do gadolínio das áreas de infarto ocorre mais lentamente (delayed washout). Estes dois fatores fazem com que a concentração do contraste, cerca de 10 a 15 minutos após a injeção, seja muito maior nas regiões necróticas do que no tecido miocárdico normal, tornando as áreas de infarto brancas (sinal intenso) nas imagens de realce tardio.

Na CCC, a fibrose miocárdica é associada à progressão da doença e o elevado risco de morte súbita e arritmias ventriculares [28]. A ressonância magnética cardíaca permite a identificação precoce do envolvimento cardíaco, a partir da

Figura 2.2: As três imagens de RMC da figura representam três padrões de fibrose (focal, difuso e transmural) no eixo curto do ventrículo esquerdo de um paciente com a Doença de Chagas. As setas com a cor verde representam a concentração do contraste gadolínio sugerindo regiões de fibrose no tecido miocárdico.

captação de regiões de realce tardio que indicam fibrose (Figura 2.2). Isso permite uma definição mais precisa sobre os estágios de gravidade da doença. A extensão da fibrose correlaciona-se diretamente com o estágio de evolução da doença e, inversamente, com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) [15].

Cine-ressonância

A cine-ressonância é reconhecida como a técnica mais acurada para avaliação da função segmentar e global, além da massa ventricular esquerda. Essa técnica permite obter múltiplos quadros ao longo do ciclo cardíaco em um determinado plano de corte (Figura 2.3). A visualização do coração durante todo o seu ciclo de forma dinâmica é permitida devido à aquisição acoplada ao traçado eletrocardiográfico. Diferente de outras técnicas de RMC, a cine-ressonância fornece ótima resolução temporal, além de obter um ótimo e nítido delineamento das bordas endocárdicas e epicárdicas [14].

Devido as características citadas acima, esta técnica é ideal para a avaliação seriada da função do ventrículo esquerdo em pacientes que possuem alterações das cavidades ventriculares e consequentemente dos volumes e fração de ejeção ventricular. Além disso, a cine-ressonância permite determinar de forma precisa a espessura regional da parede ventricular esquerda e o espessamento sistólico nos segmentos com disfunção miocárdica em pacientes com fibrose [29].

Figura 2.3: *Imagens de Cine RMC ao longos dos cortes apical, médio cavitário e basal no eixo curto do ventrículo esquerdo do miocárdio de um paciente com a Doença de Chagas.*

Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único

A Medicina Nuclear (MN) é uma especialidade médica que emprega radionuclídeos com a finalidade em diagnóstico e terapia. Os radionuclídeos são administrados *in vivo* em pacientes e podem estar ligados a compostos químicos, constituindo os radiofármacos. Em MN, empregam-se duas formas de tomografia computadorizada de emissão [30]: a Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT, de Single Photon Emission Computerized Tomography), que utiliza radionuclídeos emissores de fótons, como o ^{99}TC , e a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET, de Positron Emission Tomography), que utiliza emissores de pósitrons, como o ^{18}F .

Em sistemas SPECT é utilizada uma câmara cintilográfica, que gira em torno de um objeto de interesse, coletando projeções da distribuição radioativa em uma sequência de ângulos. A partir dessas projeções, cortes tomográficos

são reconstruídos de maneira que as regiões adjacentes possam ser analisadas separadamente, ou seja, sem sobreposição.

Após a injeção do radiotraçador escolhido, o isótopo é extraído do sangue pelos miócitos viáveis e retido dentro do miócito por certo período de tempo. Os fótons são emitidos a partir do miocárdio em proporção à magnitude da captação do radioisótopo. A gama-câmara captura os fótons de raio gama e converte a informação em dados digitais representando a magnitude de captação e a localização da emissão. Os fótons emitidos colidem ao longo do trajeto de voo com um detector de cristal, onde os fótons gama são absorvidos e convertidos em eventos luminosos visíveis. Os raios gama emitidos são selecionados para captura e quantificação por meio de um colimador acoplado à face de um sistema câmara-detector. Os tubos fotomultiplicadores percebem os eventos de cintilação luminosa e convertem esses eventos em um sinal elétrico para ser processado posteriormente. O resultado final da imagem SPECT é a criação de múltiplos cortes do órgão de interesse, compondo uma apresentação digital que representa a distribuição do radioisótopo pelo órgão [1].

Geralmente, imagens clínicas de SPECT são reconstruídas em uma matriz de 64x64 ou 128x128 pixels.

SPECT com uso de ^{99m}Tc -MIBI

Vários compostos marcados com tecnécio (^{99m}Tc) tem sido desenvolvidos para cintilografia miocárdica. No momento, tanto o ^{99m}Tc -MIBI quanto o ^{99m}Tc -tetrafosmin são amplamente utilizados. O ^{99m}Tc é um isótopo radioativo que emite radiações gama na faixa de 140 keV e possui meia-vida física de 6h. O cátion lipofílico 2-metoxi-isobutil-isonitrila (^{99m}Tc -MIBI) é o agente mais utilizado nos estudos de perfusão miocárdica (Figura 2.4). Uma vez administrado por via venosa, o ^{99m}Tc -MIBI é captado pelo miócito em processo de difusão passiva dependente do potencial elétrico transmembrana, concentrando-se predominantemente nas mitocôndrias [31].

A cintilografia de perfusão miocárdica apresentam déficits de perfusão segmentares em até 30% dos pacientes com CCC e dor anginosa, indicando alterações da microcirculação coronariana, que se correlacionam com a deterioração progressiva

Figura 2.4: Representação de imagens reconstruídas de SPECT- ^{99m}Tc -MIBI em repouso e em estresse dos cortes apical, médio cavitário e basal no eixo curto do ventrículo esquerdo de um paciente com a Doença de Chagas. As setas de cor verde representam regiões de hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI sugerindo defeitos de perfusão miocárdica.

da função ventricular [32] [33].

Para qualquer tipo de interpretação de imagem, visual ou quantitativa, os elementos-chave a serem relatados incluem a presença e a localização das hipocaptações e se as mesmas em imagens de estresse são reversíveis nas imagens de repouso (implicando isquemia induzida pelo estresse) ou se as hipocaptações são irreversíveis ou "fixas" (muitas vezes implicando infarto no miocárdio). Uma literatura substancial documentou que a extensão e a intensidade da anormalidade de perfusão estão associadas de forma independente com o prognóstico clínico e, portanto, contribuem com importância para a informação sobre a estratificação de risco a ser conduzida pelo clínico avaliador. A extensão da anormalidade da perfusão refere-se à quantidade do miocárdio que é anormal, enquanto a intensidade refere-se à magnitude da redução de captação do traçador na zona anormal com relação à zona normal.

SPECT com uso de ^{123}I -MIBG

O sistema nervoso autonômico é dividido em sistemas simpático e parassimpático, sendo o sistema autonômico controlado por centros reguladores do mesencéfalo, hipotálamo e medula. Os principais neurotransmissores do sistema simpático e parassimpático são a noradrenalina e a acetilcolina, que definem a estimulação e os efeitos fisiológicos inibidores de cada sistema [34].

As inervações simpática e parassimpática do coração regulam a função miocárdica, frequência cardíaca e fluxo sanguíneo miocárdico em indivíduos normais e portadores de doenças cardíacas. Entre essas, se destacam as síndromes isquêmicas, insuficiência cardíaca, morte súbita e diabetes. A meta-iodo-benzil-guanidina (^{123}I -MIBG) é um análogo da guanetidina, um falso neurotransmissor, que é captado pelos neurônios adrenérgicos à semelhança da norepinefrina, mas que não participa do metabolismo intracelular. A guanetidina é um potente agente de bloqueio neural que age nas terminações nervosas simpáticas, sendo que através da modificação deste composto para ^{123}I -MIBG, a capacidade de captação é aumentada.

Durante o exame de cintilografia miocárdica com ^{123}I -MIBG (Figura 2.5), são adquiridas imagens planares nas projeções anterior e oblíqua anterior esquerda, e tomográficas precoces (20 minutos) e tardias (4 horas), após a administração do radiofármaco.

Figura 2.5: Exemplo de imagens reconstruídas de SPECT com ^{123}I -MIBG dos cortes apical, médio cavitário e basal no eixo curto do ventrículo esquerdo de um paciente com a Doença de Chagas. As setas de cor verde representam uma expressiva redução da captação do ^{123}I -MIBG nas paredes do ventrículo esquerdo, sugerindo áreas de denervação autonômica simpática no miocárdio.

Para a realização de imagens com ^{123}I -MIBG, é necessário que o paciente se submeta a um preparo prévio, que consiste em suspensão dos fármacos que interferem com a captação. É necessário também, o bloqueio para a proteção da tireoide com iodeto ou lugol, pelo fato de que ^{123}I -MIBG é marcada com iodo radioativo, sendo mais frequente com o iodo-123.

O coração normal é densamente innervado pelo sistema nervoso autônomo, sendo possível avaliar a atividade adrenérgica cardíaca, de forma não invasiva, pela cintilografia miocárdica com (^{123}I -MIBG). Após a estimulação adrenérgica, a ^{123}I -MIBG é liberada na fenda sináptica, entretanto não é metabolizada pelas enzimas monoamino-oxidase (MAO) e catecol-orto-metil-transferase (COMT), apresentando baixa afinidade pelos receptores pós-sinápticos sem ação farmacológica. Quando marcado com iodo 123, o ^{123}I -MIBG permite a avaliação da captação adrenérgica do miocárdio [35].

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Neste capítulo estão abordadas as principais fundamentações teóricas da metodologia utilizada neste trabalho. São apresentados os fundamentos relacionados com as etapas de pré processamento, segmentação e correção de imagens de RMC e SPECT.

Filtro de Difusão Anisotrópica

O espaço de escala faz parte das teorias utilizadas para a análise multi-escala de imagens e sinais. A técnica do espaço de escala linear gera as imagens em resoluções grossas pela convolução da imagem original com um kernel (núcleo) gaussiano. Essa técnica possui uma grande desvantagem, pois é difícil obter a localização precisa das bordas importantes nas escalas grossas. Para contornar essa desvantagem, foi proposta a criação do filtro de difusão anisotrópica [36]. Os coeficientes de difusão que são utilizados têm como objetivo encorajar a suavização intra-região e evitar a suavização inter-região. Dessa forma, é possível remover ruídos e simplificar a imagem mantendo as bordas nítidas. A motivação para difusão anisotrópica é que uma imagem suavizada por Gaussiana é um intervalo de tempo único da solução para a equação de calor, que tem a imagem original como suas condições iniciais. Assim,

$$\frac{\partial g(x, y, t)}{\partial t} = \nabla^2 g(x, y, t) \quad (3.1)$$

Onde $g(x, y, 0) = f(x, y)$ é a imagem de entrada, e $g(x, y, t) = G(\sqrt{2t}) \otimes f(x, y)$, onde $G(\sigma)$ é uma Gaussiana com desvio padrão σ . A difusão Anisotrópica

inclui um termo de condutância variável, que por sua vez, depende da estrutura diferencial da imagem. Dessa forma, a condutância pode ser formulada para limitar o alisamento em bordas da imagem, tal como medido pelo gradiente de magnitude elevado.

$$g_t = \nabla c(\nabla_g) \nabla_g \quad (3.2)$$

Onde $c(\nabla_g)$ é um corte fuzzy que reduz a condutância em áreas de grande $|\nabla_g|$ e pode ser qualquer um de um número de funções.

$$c(|\nabla_g|) = e^{-\frac{|\nabla_g|^2}{2k^2}} \quad (3.3)$$

É visto que o termo condutância introduz um parâmetro livre k , que controla a sensibilidade do contraste das bordas do processo. Dessa forma, a difusão anisotrópica implica dois parâmetros livres: o parâmetro de condutância, k , e o parâmetro de tempo, t .

Morfologia Matemática

A linguagem da morfologia matemática é a teoria dos conjuntos, os quais representam os objetos encontrados em uma imagem. No contexto deste trabalho, a morfologia matemática é utilizada como uma ferramenta para extrair componentes das imagens que são úteis na representação e na descrição da forma de uma região, como fronteiras e buracos.

Preenchimento de buracos (*Fill holes*)

Em morfologia matemática aplicada em imagens, um buraco pode ser definido como uma região de fundo rodeada por um contorno de pixels de frente conectados. Este método combina uma série de operadores morfológicos dentro de um *loop*. A expressão 3.4 define a técnica de preenchimento de buracos.

$$X_k = (X_{k-1} \oplus b) \cap A^c, k = 1, 2, 3, \dots \quad (3.4)$$

onde $X_0 = p$ e b é um elemento estruturante morfológico simétrico. O algoritmo finaliza no passo da iteração k se $X_k = X_{k-1}$. O conjunto X_k contém todos

os buracos preenchidos, e a união de X_k e A contém todos os buracos preenchidos e suas fronteiras.

Gradiente morfológico

O cálculo do gradiente de uma imagem é uma operação muito comum no processamento de imagens. A técnica de gradiente morfológico é amplamente utilizada na análise da imagens, especialmente para auxiliar na determinação dos contornos dos objetos e na separação das regiões homogêneas. Esta técnica combina uma série de operadores morfológicos, destacando principalmente a erosão e a dilatação. A erosão e a dilatação podem ser utilizadas em conjunto com a subtração de imagens para a obtenção do gradiente morfológico da imagem, conhecido como g , em que

$$g = (f \oplus b) - (f \ominus b) \quad (3.5)$$

sendo f a imagem e b o elemento estruturante morfológico. A dilatação engrossa as regiões da imagem, enquanto a erosão afina-as. As diferenças entre esses resultados destacam as fronteiras entre as regiões. As áreas homogêneas não são afetadas, sendo eliminadas pela operação de subtração. Desta forma, as imagens geradas após a aplicação do gradiente morfológico apresentam as bordas dos objetos em destaque, favorecendo a detecção dos contornos e as fronteiras entre as regiões das imagens.

Limiarização em Tons de Cinza

A limiarização em tons de cinza é uma das abordagens primitivas mais simples para a segmentação de imagens. Suponha que o histograma de níveis de cinza corresponda a uma imagem $f(x, y)$, composta por objetos iluminados sobre um fundo escuro, de maneira que os pixels do objeto e os do fundo tenha seus níveis de cinza agrupados em dois grupos dominantes [37]. Uma maneira simples de extrair os objetos do fundo é através da seleção de um limiar T que separe os dois grupos. Então, qualquer ponto (x, y) na imagem em que $f(x, y) > T$ é chamado de ponto de objeto; caso contrário, o ponto é chamado ponto de fundo. Dessa forma, a

limiarização pode ser vista como uma operação que envolve o teste de uma função T da forma

$$g(x, y) = \begin{cases} 1, & \text{se } f(x, y) > T, \\ 0, & \text{se } f(x, y) \leq T. \end{cases}$$

Em que $f(x, y)$ é o nível de cinza do ponto (x, y) e $g(x, y)$ denota alguma propriedade local desse ponto, como o nível de cinza médio em uma vizinhança centrada em (x, y) .

O método Otsu [37] é uma das principais técnicas de limiarização automática de imagens. Este método seleciona o limiar ótimo que maximiza a variação entre classes. O algoritmo assume que a imagem contém duas classes de pixels seguindo o histograma bi-modal (com pixels de primeiro plano e pixels de fundo). Dessa forma, é calculado o limite ótimo separando as duas classes para que a variância intra-classes seja mínima e a variação inter-classes seja máxima.

Contorno Ativo Geodésico

O paradigma de Level Set (conjunto de nível) é um método de representação numérica para rastrear a evolução de contornos e superfícies. O método Curvas de Nível criado por Osher e Sethian [38] possibilita que a curva inicial sofra mudanças topológicas. Ao invés de manipular o contorno de forma direta, o contorno é incorporado como um conjunto de nível zero (Figura 3.1) de uma função chamada *Level-Set*. Essa função evolui sob o controle de uma equação diferencial. Em qualquer momento, o contorno em evolução pode ser obtido extraíndo o conjunto de nível zero $\Gamma((X), t) = \{\Psi(X, t) = 0\}$ a partir da saída. A vantagem desse paradigma é que as formas complexas podem ser modeladas e mudanças topológicas tais como fusão e divisão são tratadas implicitamente. Numa abordagem comum, um contorno é inicializado por um usuário e em seguida esse contorno evolui até que ele se encaixe na forma de uma estrutura anatômica.

$$\frac{d}{dt}\Psi = -\alpha A(x)\nabla\Psi - \beta P(x)|\nabla\Psi| + \gamma Z(x)\kappa|\nabla\Psi| \quad (3.6)$$

Onde A é um termo de advecção, P é um termo de propagação (expansão) e

Z é um modificador espacial para curvatura média k . A maioria dos filtros requerem duas imagens como entrada, um modelo inicial $\Psi(X, t = 0)$ e uma imagem, que pode ser a imagem em que se deseja segmentar ou alguma imagem pré-processada.

Figura 3.1: Conceito de um zero set em um conjunto de nível.

O Contorno Ativo Geodésico é uma técnica de segmentação de imagens amplamente utilizada nas últimas décadas. Essa técnica baseia-se na evolução de contornos ativos no tempo de acordo com medidas geométricas intrínsecas da imagem, sendo que essa evolução permite a detecção simultânea de várias bordas de objetos. Essa abordagem é realizada a partir da relação entre contornos ativos e o cálculo de curvas de distâncias geodésicas ou mínimas. A curva de distância mínima é estabelecida em um espaço Riemannian cuja métrica é definida pelo conteúdo da imagem [39]. A abordagem clássica (*Snakes* ou contorno ativo) é baseada na deformação de um contorno inicial C_0 , referente à borda do objeto a ser detectado. A deformação é obtida para tentar minimizar uma função de modo que seu valor mínimo seja obtido na fronteira do objeto. No modelo original proposto por Kass et al [40] existem três funcionais de energia: externa, interna e da imagem. Dessa forma pode-se definir o funcional de energia para a *Snake* através da seguinte equação:

$$E(snake) = E_{interna} + E_{externa} + E_{imagem} \quad (3.7)$$

Onde E representa o funcional de energia para cada componente . A

abordagem clássica de *Snakes* [40] associa a curva ζ com uma dada energia por

$$E(\zeta) = \alpha \int_0^1 |\zeta'(q)|^2 dq + \beta \int_0^1 |\zeta''(q)|^2 dq - \lambda \int_0^1 |\nabla I(\zeta(q))| dq \quad (3.8)$$

Onde α , β , e λ são constantes positivas reais.

Os fundamentos matemáticos das *snakes* resultam da confluência da geometria, física e teoria da aproximação. A geometria permite a representação da forma do objeto, a física impõe restrições à variação da forma ao longo do espaço e do tempo e a teoria da aproximação permite formalizar os mecanismos que possibilitam o ajuste do modelo aos dados. A energia interna expressa o grau de regularidade da *snake* e pode ser expressa como:

$$E_{int} = \alpha(s) \left| \frac{dv}{ds} \right|^2 + \beta(s) \left| \frac{d^2v}{ds^2} \right| \quad (3.9)$$

Onde $\alpha(s)$ e $\beta(s)$ especificam a elasticidade e a rigidez da *Snake* [40].

Por outro lado, a energia externa expressa a maximização do gradiente ao longo da curva. Além disso, a abordagem clássica não é capaz de lidar com as mudanças na topologia do contorno quando as implementações são executadas, enquanto o contorno ativo geodésico procura lidar com essas mudanças. Esse modelo apóia-se na teoria de evolução das curvas e fluxos geodésicos, ou seja, a curva inicial é modelada através de uma equação diferencial parcial e a deformação dessa curva em direção às bordas é feita pelas técnicas de evolução de uma curva no espaço bidimensional. Devido ao fato de oferecer um grande suporte a problemas de segmentação das bordas ventriculares [41], o contorno ativo geodésico foi utilizado neste trabalho com a finalidade de segmentar o miocárdio do ventrículo esquerdo em imagens de RMC e SPECT.

Mecânica Estatística Não Extensiva

A mecânica estatística não extensiva, também chamada de mecânica estatística não aditiva, é uma generalização da mecânica estatística de Boltzmann-Gibbs (BG), proposta por Constantino Tsallis. Essa teoria tem sido aplicada em vários sistemas em áreas da física, química, economia, biociências, ciência da computação, entre outros [42].

Entropia de Boltzmann-Gibbs-Shannon

A mecânica estatística é uma teoria física construída sobre os conceitos de energia e entropia. A entropia, definida no século XIX por Clausius para a termodinâmica, conecta o mundo microscópico ao mundo macroscópico. Essa abordagem foi introduzida por Boltzmann, contendo a função logarítmica em sua forma, e posteriormente foi refinada por Gibbs, Neumman e Shannon.

A entropia de BGS (Boltzmann-Gibbs-Shannon) referente a um conjunto finito discreto de probabilidades p_i é dada por:

$$S_{BG} = -k \sum_{i=1}^W (p_i) \ln(p_i) \quad (3.10)$$

Sendo que

$$\sum_{i=1}^W (p_i) = 1$$

A entropia é geralmente utilizada para indicar a quantidade de informação que está presente em uma fonte, embora possa ser utilizada para graduar a incerteza (desordem) de um conjunto de dados. O método de maximização da entropia é aplicado ao histograma da imagem equalizada. Neste caso, o limiar é encontrado como a intensidade que maximiza a soma das entropias de duas partes diferentes da imagem. O algoritmo baseado nesse método testa todos os limiares possíveis para encontrar um limiar de máxima entropia. Dessa forma, os pixels são classificados em dois tipos de acordo com a intensidade. Um tipo para intensidade entre 0 e t e o outro tipo entre $t+1$ e 255 (ou o maior nível) [43].

Entropia de Tsallis

Para sistemas considerados complexos, existem limitações do formalismo de BGS. Exemplos típicos incluem sistemas não lineares no limiar do caos, turbulência e sistemas com interações de longo alcance, como os gravitacionais. Portanto, há a necessidade de meios alternativos para descrever a estatística destes sistemas. O conceito de entropia é um ingrediente essencial na teoria da informação e na mecânica estatística. Inspirado por conceitos multifractais, Tsallis propôs uma generalização

das estatísticas de Boltzmann-Gibbs-Shannon (BGS), que se baseia numa forma entrópica generalizada [43, 44]. Essa entropia é caracterizada pelo parâmetro q , tal que para $q = 1$ recupera-se a entropia clássica de BGS. O valor do índice q é referenciado como sendo uma característica do sistema. A entropia de Tsallis é dada por

$$S_q = \frac{1 - \sum_{i=1}^k (p_i)^q}{1 - q} \quad (3.11)$$

Sendo que

$$\sum_{i=1}^W (p_i) = 1$$

A expressão (3.11) representa a base da teoria conhecida por mecânica estatística não extensiva, onde k é o número total de possibilidades do sistema, enquanto o número real, q , é um índice entrópico que caracteriza o grau de não aditividade. Quando o limite $q \rightarrow 1$, essa expressão converge à entropia BGS. A q -entropia de Tsallis é definida pela seguinte regra entrópica não aditiva:

$$S_q(H_b + H_w) = S_q(H_b) + S_q(H_w) + (1 - q)S_q(H_b)S_q(H_w) \quad (3.12)$$

Neste caso, a entropia S_q (para $q \neq 1$) é não aditiva e também não extensiva.

Essa estatística é utilizada para descrever propriedades de sistemas não extensivos que apresentam memórias de longo alcance e comportamento fractal.

Extração de características

Dimensão Fractal Diferencial

Entre as técnicas utilizadas para a análise de forma e textura em imagens, podemos descrever a Dimensão Fractal, que aborda a análise de complexidade como base para a análise de formas e texturas. Para a análise de formas, a dimensão fractal permite a extração da medida do nível de complexidade existente em determinado objeto, sendo o grau de complexidade de um objeto diretamente associado com o seu formato. Para a análise de texturas, a Dimensão Fractal atua como a complexidade da organização dos pixels que definem a textura, permitindo relacionarmos o grau de complexidade com a homogeneidade [45].

Diversas técnicas são encontradas na literatura para análise de textura. Uma dessas técnicas é o *Differential Box Counting*, ou *Box Counting Diferencial (DBC)* [46]. O DBC de uma imagem define a complexidade da distribuição dos níveis de cinza em determinada imagem, definindo a sua rugosidade a partir de um número real.

A fórmula padrão para o cálculo da dimensão fractal a partir do método de *box counting* é expresso pela equação 3.13.

$$FD_B = \frac{\log(N_r)}{\log(1/r)}, r \neq 1 \quad (3.13)$$

onde, N_r , é o número de caixas distintas de escala r que são necessárias para cobrir o objeto B . O número total de caixas, N_r , com escala r necessária para cobrir a superfície de intensidade de uma imagem é calculada pela equação 3.14.

$$N_r = \sum_{i,j} n_r(i,j) \text{ onde, } \frac{2}{M} \leq r \leq \frac{1}{2} \quad (3.14)$$

O número total de caixas de tamanho $s \times s \times h$ necessárias em cobrir a superfície de intensidade na (i,j) ésima caixa de tamanho $s \times s$, é definido por:

$$n_r = \lceil \frac{g_{max}}{h} \rceil - \lceil \frac{g_{min}}{h} \rceil + 1 \quad (3.15)$$

As expressões g_{max} e g_{min} são os valores de níveis de cinza máximos e mínimos presentes na (i,j) ésima caixa, respectivamente. O elemento $\lceil \frac{g_{max}}{h} \rceil$ representa o número da caixa que contém o valor de g_{max} . Por outro lado, o elemento $\lceil \frac{g_{min}}{h} \rceil$ representa o número da caixa que contém o valor de g_{min} .

A altura da caixa é definida pela seguinte equação:

$$h = \frac{s \times G}{M} \quad (3.16)$$

sendo M o tamanho da largura da imagem e G o número total de níveis de cinza da imagem a ser analisada.

Corregistro

O corregistro é um procedimento por meio do qual uma imagem alvo é alinhada a uma imagem modelo de modo que haja correspondência entre seus

pontos, sendo que o alinhamento é feito por meio de uma transformação geométrica. O corregistro rígido pode ser definido por quatro tipos de operações aplicadas à imagem que são: rotação, translação, escala e cisalhamento.

Para determinadas situações o corregistro rígido não é capaz para o alinhamento correto, pois a imagem apresenta deformações elásticas. Nesses casos deve ser aplicado algum procedimento corregistro não rígido ou elástico.

O corregistro não rígido é, junto com a segmentação, um dos principais desafios na área de análise e processamento de imagens médicas. O processo consiste em estabelecer correspondência espacial entre diferentes imagens adquiridas. Os termos não rígido ou deformável são utilizados para denotar o fato de que os sinais observados são associados através de uma transformação não linear, ou um modelo de deformação espacial.

Geralmente o corregistro pode ser realizado em duas ou mais imagens, sendo uma imagem referenciada como imagem fonte ou em movimento (source or moving image), enquanto a outra é referenciada como imagem fixa ou alvo (target or fixed image) [47].

As etapas de corregistro entre duas imagens envolvem a aplicação de uma métrica, uma transformação, um otimizador e um interpolador (Figura 3.2). As métricas fornecem uma medida de quanto a imagem fixa coincide com a imagem em movimento transformada, quantificando o quão similares são as imagens fixas e em movimento. Os otimizadores realizam a otimização das medidas obtidas nas métricas em todo o espaço de busca definidas pelos parâmetros das transformadas. As transformadas representam o mapeamento espacial dos pontos do espaço da imagem fixa para os pontos do espaço da imagem em movimento. A interpolação é necessária para avaliar a intensidade da imagem na posição mapeada.

Transformações

O mapeamento espacial dos pontos do espaço da imagem fixa para os pontos do espaço da imagem em movimento pode ser feito a partir de transformadas rígidas ou não rígidas. Neste trabalho foi utilizada a transformação rígida Affine e a transformação não rígida B-Spline.

Figura 3.2: Representação das etapas presentes no corregistro de duas imagens.

Affine

A transformada Affine é uma das mais populares transformações utilizadas em aplicações de corregistro de imagens, sendo a sua principal vantagem ser representada por uma transformação linear. Uma transformação Affine corrige algumas distorções globais nas imagens registradas, assumindo uma transformação linear φ [48] da forma:

$$\varphi(x) = \varphi_a(x) = \begin{bmatrix} \varphi_{a1}(x) \\ \varphi_{a2}(x) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_1 & a_2 \\ a_4 & a_5 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} a_3 \\ a_6 \end{bmatrix} = Ax + b \quad (3.17)$$

Onde $A = \begin{bmatrix} a_1 & a_2 \\ a_4 & a_5 \end{bmatrix}$ e $b = \begin{bmatrix} a_3 \\ a_6 \end{bmatrix}$ são as matrizes de transformação Affine e o

vetor de translação, respectivamente, para todos os valores de $x \in \Omega$.

Os modelos de transformação Affine ou lineares são frequentemente utilizados para o corregistro de imagens onde os parâmetros de aquisição são desconhecidos, como por exemplo o tamanho do voxel, ou para acomodar uma quantidade limitada na variabilidade das formas [49].

A transformada Affine preserva a linearidade das linhas, garantindo assim, a planaridade das superfícies e o paralelismo. É uma classe de transformação apropriada quando a imagem pode ser distorcida durante a aquisição [50].

B-Spline

Uma curva spline é uma representação matemática para a qual é fácil construir uma interface que permite que o usuário projete e controle a complexidade de forma das curvas e superfícies. A abordagem geral é que o usuário entre com uma sequência de pontos, de forma a construir uma curva. Os pontos são chamados de pontos de controle, enquanto a curva que passa através de cada um desses pontos de controle é chamada de curva de interpolação. A curva que passa perto do ponto de controle, mas não necessariamente por meio deles, é chamado de curva de aproximação (Figura 3.3).

Figura 3.3: Representação de curvas de interpolação e de aproximação de uma spline.

As deformações de forma livre ou *Free Form Deformations* (FFDs) é um tipo de modelo de transformação em corregistro de imagens médicas. Uma grade retangular $G = K_x \times K_y \times K_z$ é sobreposta na imagem que fica deformada sob a influência dos pontos de controle. A deformação é dada como uma soma de produtos tensoriais de splines univariadas. FFDs foram popularizados e ganharam ampla aceitação na comunidade de análise de imagens médicas quando combinada com splines cúbicas [47]. As deformações baseadas em funções controladas localmente, tais como a B-Spline são ferramentas poderosas para a modelagem de objetos 3D deformáveis e têm sido utilizadas para o corregistro entre imagens.

Uma Spline baseada em FFD é definida no domínio da imagem $\Omega = \{(x, y, z) | 0 \leq x < X, 0 \leq y < Y, 0 \leq z < Z\}$, onde Φ representa uma malha de pontos de controle $\Phi_{i,j,k}$ com espaço uniforme δ [49]. O campo de deslocamento é

dado por

$$u(x, y, z) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 \sum_{n=0}^3 \theta_l(\mu_x) \theta_m(\mu_y) \theta_n(\mu_z) \Phi_{i+l, j+m, k+n} \quad (3.18)$$

Na expressão acima, θ_l representa a l -ésima função base da B-Spline:

$$\theta_0(s) = (1 - s)^3/6$$

$$\theta_1(s) = (3s^3 - 6s^2 + 4)/6$$

$$\theta_2(s) = (-3s^3 + 3s^2 + 3s + 1)/6$$

$$\theta_3(s) = s^3/6$$

e Φ representa o deslocamento. Esse modelo de transformação é simples e pode prover deformações suaves de maneira eficiente.

Métricas

Entre os procedimentos de corregistro, a métrica pode ser considerada um dos componentes mais críticos para se obter resultados desejáveis. Ao se comparar duas imagens I_A e I_B , é necessária a definição de uma métrica que quantifique o quão similares são.

Média Quadrática das Diferenças

A média quadrática das diferenças pode ser utilizada quando é realizado o corregistro de duas imagens da mesma modalidade, devido ao fato de possuírem similaridade entre os níveis de cinza.

A média quadrática pode ser calculada do seguinte modo

$$S(p|F, M, T) = \frac{1}{N} \sum_i^N [F(x_i) - M(T(x_i, p))]^2 \quad (3.19)$$

Onde F é a imagem fixa, M é a imagem em movimento, T é a função de transformação espacial, x_i é o i -ésimo pixel da região da imagem fixa onde é computada a métrica e N é o número total de pixels da região [51] [52]. Quanto mais similares as imagens forem, menor será o valor da métrica.

Informação Mútua

O conceito de informação mútua está relacionado à entropia relativa. A entropia relativa, também denominada de distância de Kullback-Leibler entre duas distribuições de probabilidade $p(x)$ e $q(x)$ é definida como

$$D(p||q) = \sum_{x \in \chi} p(x) \log \frac{p(x)}{q(x)} \quad (3.20)$$

A informação mútua $I(A, B)$ é definida como a entropia relativa entre a distribuição conjunta $p(a, b)$ e o produto das distribuições marginais $p(a)p(b)$ [49]. É representada do seguinte modo:

$$I(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B) \quad (3.21)$$

A entropia de A é definida da seguinte forma:

$$H(A) = - \sum_a p_A^T(a) \log p_A^T(a) \quad (3.22)$$

Enquanto a entropia de B é definida como:

$$H(B) = - \sum_b p_B^T(b) \log p_B^T(b) \quad (3.23)$$

Assim, o valor da Informação Mútua deve atingir seu máximo conforme a similaridade das imagens aumenta.

Otimizadores

A utilização de otimizadores em técnicas de corregistro de imagens é justificada pela necessidade da otimização das medidas obtidas nas métricas em todo o espaço de busca definido pelos parâmetros das transformadas. A partir de um conjunto inicial de parâmetros, o procedimento de otimização busca iterativamente por uma solução ótima para a avaliação da métrica em diferentes posições do espaço de busca dos parâmetros das transformadas [51].

L-BFGS

O otimizador Memory-limited Broyden - Fletcher - Goldfarb - Shanno (L-BFGS) é um método de otimização não linear de memória limitada quasi-Newton para limites simples [53]. Esse método é descrito com base do método de projeção de gradiente e utiliza uma matriz BFGS para aproximar a matriz Hessiana da função objeto.

A proposta do algoritmo L-BFGS-B é minimizar uma função não linear de n variáveis, $\min f(x)$, sujeito a limites simples $l \leq x \leq u$, onde os vetores l e u representam os limites inferiores e superiores das variáveis.

Regular Step Gradient Descent

O otimizador Regular Step Gradient Descent é um método baseado no otimizador tradicional Gradient Descent. Esse método procura os mínimos ao longo da direção aposta do gradiente, se diferenciando do gradiente descendente no fato de que o comprimento da etapa de busca será reduzido pela metade quando o ângulo formado pelos dois gradientes for maior que 90° [54].

Interpoladores

Quando um ponto é mapeado a partir de um espaço da imagem para outro, geralmente é mapeado para uma posição fora da grade. Dessa forma, os métodos de interpolação são necessários para obter um valor de intensidade para o ponto mapeado usando a informação a partir das posições da grade vizinha [51]. Nos procedimentos de corregistro, o interpolador tem duas funções: computar o valor de intensidade interpolada em uma posição desejada e detectar se uma dada posição se situa ou não dentro do domínio da imagem em movimento.

Em várias aplicações surge a necessidade de se conhecer ou estimar um valor de uma função $f(x, y)$ em que x e y assumam valores desconhecidos. A solução para este problema consiste em aproximar o valor do ponto por um valor de um ponto da vizinhança mais próximo possível ou buscar um método de interpolação de pontos. Interpolador pontos significa encontrar um valor para um novo ponto entre os pontos que já existem.

Uma abordagem mais apropriada é a interpolação bilinear, na qual utilizamos os quatro vizinhos mais próximos para estimar a intensidade de uma dada posição. Nessa abordagem, (x, y) expressa as coordenadas da posição na qual queremos atribuir um valor de intensidade, enquanto $i(x, y)$ corresponde o valor da intensidade. Na interpolação bilinear o valor atribuído é obtido a partir da seguinte equação

$$i(x, y) = ax + by + cxy + d \quad (3.24)$$

Onde os coeficientes são determinados a partir das quatro equações com quatro incógnitas que podem ser escritas utilizando os quatros vizinhos mais próximos do ponto (x, y) .

Na interpolação não linear os pontos existentes são ligados por uma curva não linear. Para o corregistro não rígido foi utilizado a interpolação por B-Spline.

Corregistro Não Rígido Demons

O método de corregistro não rígido *Demons* proposto por Thirion [55] foi utilizado como a base para a identificação, extração de características e quantificações referentes à contratilidade ventricular. Thirion formulou o conceito de *Demons* por meio do modelo de difusão baseado nos demônios de Maxwell visando a quantificação de deformação de objetos em imagens sequenciais.

Neste método, cada imagem é vista como um conjunto de contornos de isointensidade. A idéia central da técnica é que uma grade regular de forças deforma a imagem, deslocando os contornos na direção normal, sendo que a orientação e magnitude do deslocamento são derivados a partir da equação *Optical Flow*:

$$D(X)\nabla f(x) = -(m(X) - f(X)) \quad (3.25)$$

Sendo $f(X)$ a imagem fixa, $m(X)$ a imagem em movimento que será corregistrada e $D(X)$ representando o deslocamento ou fluxo óptico entre as imagens. Para resolver problemas de instabilidade do gradiente, Thirion renormalizou a equação original, adotando:

$$D(X) = -\frac{(m(X) - f(X))\nabla f(X)}{\|\nabla\|^2 + (m(X) - f(X))^2}/K \quad (3.26)$$

onde K é o fator de normalização que explica o desequilíbrio das unidades entre intensidades e gradientes. Este fator pode ser calculado como o valor médio quadrático dos espaçamentos de pixels, permitindo que o método seja invariante à escala de pixels das imagens. A partir de um campo de deformação inicial $D^0(X)$, o algoritmo "Demons" realiza iterativamente a atualização do campo (Figura 3.4).

Figura 3.4: Representação do modelo de deformação com Demons.

MATERIAIS E MÉTODOS

Protocolos de Imagens

Neste trabalho foram utilizadas imagens de três fontes diferentes: 1. Imagens de RMC simuladas; 2. Imagens de CINE-RMC de uma fonte pública (Cardiac Atlas Project); 3. Imagens de RT-RMC, CINE-RMC e SPECT de pacientes chagásicos provenientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP).

As imagens simuladas e as imagens referentes ao Cardiac Atlas Project foram utilizadas com a finalidade de validação do conjunto de métodos para segmentação automática do miocárdio.

As imagens de RMC e SPECT dos pacientes com doença de Chagas foram obtidas retrospectivamente no banco de imagens da Ressonância Magnética (60 indivíduos) e da Medicina Nuclear (13 indivíduos) do HCFMRP. Os 13 pacientes que realizaram exames de SPECT fazem parte dos 60 pacientes que realizaram RMC.

O projeto de pesquisa foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FFCLRP-USP, sob o processo CAAE n.º 09783919.0.0000.5407 e parecer n.º 3.279.132 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP, sob o processo CAAE n.º 09783919.0.3001.5440 e parecer n.º 3.304.650.

Imagens simuladas

De modo a realizarmos a validação do conjunto de métodos de segmentação miocárdica, foram utilizados 23 slices consecutivos de imagens de RM simuladas pela

framework MRXCAT [56]. Esta framework permite a geração de imagens simuladas de CINE-RMC, que incorpora a contração cardíaca e movimento respiratório.

Imagens Cine-RMC - Cardiac Atlas Project

Foram utilizadas 45 imagens selecionadas aleatoriamente de pacientes com doença arterial coronariana e com disfunção ventricular esquerda. Essas imagens estão disponibilizadas de forma pública por meio do *challenge Cardiac Atlas Project* [57]. A aquisição dessas imagens incluem retrospectivamente, imagens CINE SSFP com espessamento $\leq 10\text{mm}$, gap $\leq 2\text{mm}$, tempo de repetição (TR) entre 30-50 ms, tempo de eco (TE) de 1.6 ms e flip angle de 60° .

Imagens RMC - Pacientes com CCC

As imagens de RT-RMC foram adquiridas no tomógrafo de ressonância magnética de 1.5 Tesla no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto na Universidade de São Paulo (Philips Achieva). Os parâmetros utilizados foram: resolução de 1.6 pixels por mm, tamanho do pixel de $0.625 \times 0.625\text{ mm}^2$, tamanho da imagem de 512×512 , espaçamento entre os cortes de 10 mm e espessura do corte de 8 mm. O tempo de eco (TE) foi de 3 ms e o tempo de repetição (TR) foi de 6.12 ms.

As imagens de CINE-RMC foram obtidas também no tomógrafo de ressonância magnética de 1.5 Tesla no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto na Universidade de São Paulo (Philips Achieva). O protocolo inclui imagens CINE-RMC SSFP (*steady-state free precession*) no eixo curto, com uma pilha de aquisição de 9 a 12 slices. O TE foi de 1.6 ms, TR de 3.8 ms, matriz da imagem de 256×160 , espessura do slice de 8 mm com gap de 2 mm e aquisição em 30 fases.

Imagens SPECT - Pacientes com CCC

As projeções de SPECT(^{99m}Tc -MIBI) foram adquiridas no tomógrafo de emissão de fóton único (BrightView) no Hospital das Clínicas da Faculdade de

Medicina de Ribeirão Preto na Universidade de São Paulo. Os parâmetros utilizados foram: resolução de 0.1565 pixels por mm, tamanho do voxel de $6.391 \times 6.391 \times 1 \text{ mm}^3$, tamanho da imagem de 64×64 e 32 frames. Todos os pacientes receberam injeção de 370 MBq de Tc-99m-sestamibi. As imagens SPECT foram adquiridas 60 minutos após a injeção do radiofármaco.

As projeções de SPECT(^{123}I -MIBG) foram adquiridas no tomógrafo de emissão de fóton único (BrightView) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto na Universidade de São Paulo. Os parâmetros utilizados foram: resolução de 0.1565 pixels por mm, tamanho do voxel de $6.391 \times 6.391 \times 1 \text{ mm}^3$, tamanho da imagem de 64×64 , 32 frames e 60 s/projeção. Todos os pacientes receberam injeção intravenosa com 185 MBq de MIBG, e as imagens foram adquiridas 10 minutos e 3 horas após a injeção do radiotraçador.

Escolha das imagens de RMC e SPECT

Para cada paciente, foram escolhidas uma imagem de corte apical, uma imagem de corte medial e uma imagem de corte basal, em cada modalidade de imagens. Para RMC, foram utilizadas as imagens de realce tardio e cine no eixo curto.

Para obter as imagens dos cortes apical, medial e basal no eixo curto de SPECT(^{99m}Tc -MIBI em repouso e estresse) e no eixo curto de SPECT(^{123}I -MIBG) foi necessária a aplicação do método de reconstrução OSEM [58]. Esse método foi aplicado na própria workstation, permitindo a geração das imagens a partir das projeções adquiridas na aquisição.

A definição das imagens dos cortes apical, medial e basal em RMC e SPECT foram realizadas por um médico especialista em Cardiologia. As imagens em SPECT foram escolhidas a partir da visualização dos cortes de ^{99m}Tc -MIBI em repouso e estresse alinhados. A partir da escolha das cortes em SPECT(^{99m}Tc -MIBI), foram realizadas as escolhas dos cortes em SPECT(^{123}I -MIBG), RT-RMC e CINE-RMC.

Ferramentas Utilizadas

Para tanto utilizamos uma plataforma de prototipagem rápida baseada em toolkits: VTK, ITK, Qt e 3DSlicer [59]. O VTK, ou Visualization Toolkit, é um conjunto de ferramentas dedicadas à visualização de dados e imagens, o qual faz uso de técnicas modernas de computação gráfica e visualização científica [60]. As tarefas de processamento de imagens foram realizadas com a utilização do pacote ITK (Insight Toolkit), o qual possui um extensivo conjunto de algoritmos para quase todos os tipos de processamentos de imagens médicas [61]. Já o Qt é um ambiente de programação que permite escrever aplicações em C++ de forma ágil e independente da plataforma [62]. O 3DSlicer, ou simplesmente Slicer, é um software gratuito para visualização e análise de imagens e está disponível em múltiplas plataformas, incluindo Windows, Linux e Mac OS X. Além disso, possui capacidades robustas de manipulação de imagens DICOM, segmentação interativa, renderização volumétrica, corregristo rígido e não rígido de volumes, visualizador de imagens 4D, interface gráfica com layouts e gerenciador de extensão para a exploração e instalação de plug-ins.

Para o presente trabalho a opção pela plataforma 3DSlicer com Qt, ITK e VTK se justifica pela necessidade de algoritmos eficientes de código aberto em ambiente que permita prototipagem rápida. O 3DSlicer [63] foi utilizado como front-end para os métodos desenvolvidos (Figura 4.1).

A extração da maior parte dos descritores de textura do tecido miocárdica em imagens RT-RMC e CINE-RMC foi obtida por meio da biblioteca PyRadiomics do projeto Radiomics. O PyRadiomics é uma biblioteca de código aberto em python para a extração de dados de imagens médicas [64].

A aplicação das técnicas de classificação e amostragem foram realizadas no software Weka (Waikato Environment for Knowledge Analysis). O Weka tem o objetivo de agregar algoritmos provenientes de diferentes paradigmas na área de inteligência artificial aplicados em aprendizagem de máquina.

A proposta de desenvolvimento aqui colocada consiste no desenvolvimento de uma ferramenta de software capaz de realizar as seguintes funcionalidades:

- Segmentação do miocárdio no ventrículo esquerdo de forma automática;

- Segmentação e quantificação das áreas de fibrose miocárdica de forma automática;
- Segmentação e quantificação das áreas de denervação autonômica miocárdica de forma automática;
- Segmentação e quantificação das áreas de disfunção microvascular do miocárdio de forma automática;
- Extração de características (descritores) de textura miocárdica;
- Caracterização das lesões teciduais;
- Quantificação e caracterização de contratilidade ventricular.

Figura 4.1: Representação do software open-source 3DSlicer renderizando imagens de RMC de diversos protocolos de aquisição, junto com reconstruções tridimensionais e segmentação miocárdica.

Segmentação

A segmentação do miocárdio tem como objetivo tornar possível a identificação das bordas endocárdicas e epicárdicas, assim como quantificar a área do

miocárdio no ventrículo esquerdo. Na Figura 4.2 observamos o fluxograma referente ao conjunto de métodos utilizados para a automatização do processo de segmentação miocárdica em imagens de RMC e SPECT.

O fluxograma pode ser dividido em 4 etapas:

- Pré-processamento;
- Detecção da região ventricular esquerda;
- Definição automática das sementes;
- Segmentação por contorno ativo geodésico.

Figura 4.2: Fluxograma das etapas e conjunto de técnicas de processamento de imagens para a obtenção da segmentação miocárdica do ventrículo esquerdo. O fluxograma é dividido em 3 etapas: Detecção da região ventricular; Detecção dos contornos dos objetos da imagem; Segmentação por Contorno Ativo Geodésico. O conjunto dos métodos apresentados nesse fluxograma permite a segmentação miocárdica automática para imagens de RMC e SPECT.

Pré-processamento

Em aplicações de segmentação de imagens, artefatos de imagens de RMC e SPECT podem influenciar na qualidade da segmentação miocárdica e posteriores

quantificações. De modo a reduzir os ruídos e artefatos nas imagens, foi utilizada uma etapa de pré-processamento. Inicialmente, foi aplicado o filtro de Difusão Anisotrópica com a equação de difusão de curvatura modificado. A difusão anisotrópica inclui um termo de condutância variável dependente da estrutura diferencial da imagem. Trabalhos anteriores mostraram que a difusão anisotrópica oferece vantagens quantificáveis para detecção de bordas em imagens médicas [65] [66] [67].

Figura 4.3: Etapa de pré-processamento e detecção dos contornos dos objetos das imagens. Esta etapa tem como entrada a imagem original a ser processada e como saída retorna uma imagem com os contornos. As técnicas aplicadas em sequência nesta etapa são: Filtro de Difusão Anisotrópica; Filtro de Gradiente Morfológico; Filtro Sigmoidal.

Após a filtragem por difusão anisotrópica, foram aplicados os filtros Gradiente Morfológico e Sigmoidal, de modo a obtermos os contornos das imagens. A diferença entre a dilatação e a erosão de uma imagem nos fornece gradiente morfológico, o qual foi utilizado para a detecção de bordas. O filtro sigmoidal é amplamente utilizado como um mecanismo para direcionar em um determinado conjunto de valores de níveis de cinza, sendo normalmente utilizado como uma transformada de intensidade [68]. A aplicação do gradiente morfológico e do filtro sigmoidal tem como objetivo a detecção das bordas da imagem.

Detecção da região ventricular esquerda

Uma das etapas fundamentais para obtermos um processo de segmentação automática do miocárdio é a localização automática do ventrículo esquerdo. A

transformada de Hough foi utilizada para a detecção dos potenciais círculos que se aproximam da forma da borda endocárdica do ventrículo esquerdo. A partir do centro e do raio do círculo obtidos por meio da transformada de Hough, foram armazenados os parâmetros utilizados no método desenvolvido que identificam automaticamente as coordenadas das sementes a serem utilizadas no contorno ativo geodésico.

Figura 4.4: Etapa de detecção da região do ventrículo esquerdo em imagens de eixo curto. Esta etapa tem como entrada a imagem original a ser processada e como saída retorna uma imagem limiarizada com eliminação de artefatos da cavidade interna cardíaca e as coordenadas referentes às sementes inseridas automaticamente para posterior utilização na técnica de Contorno Ativo Geodésico. As técnicas aplicadas em sequência nesta etapa são: Limiarização pelo método de Otsu; Preenchimento de buracos (Fill holes); Transformada de Hough; Método de definição automática das sementes.

Definição automática das sementes

Após a detecção dos parâmetros obtidos na transformada de Hough, foi aplicado um conjunto de técnicas para a definição automática das sementes no miocárdio. Inicialmente, foi aplicada a técnica de limiarização automática de Otsu para a definição da cavidade interna do ventrículo esquerdo, que corresponde a região interna da borda epicárdica, e também da região miocárdica, que corresponde a região entre as bordas epicárdicas e endocárdicas. Após essa limiarização, o centro da cavidade interna foi representado pelo nível de cinza 0 (preto) referente à cavidade interna ventricular. Ainda durante esta etapa de processamento, vale ressaltar que geralmente a região interna do ventrículo esquerdo apresentam alguns artefatos e a

presença dos músculos papilares, sendo interpretado em técnicas de processamento de imagens como "buracos" na cavidade interna do ventrículo esquerdo.

Figura 4.5: Representação do método de definição automática das sementes. Esta técnica recebe como entrada a imagem resultante da aplicação da limiarização de Otsu + Preenchimento de buracos (A) e tem como saída as coordenadas das sementes obtidas automaticamente (B). As imagens C e D representam, respectivamente, o miocárdio segmentado e as bordas epicárdica e endocárdica.

Para garantir a estabilidade e a eficácia do algoritmo de detecção automática de sementes, foi aplicada a técnica de preenchimento de buracos (*fill holes*) de forma a eliminar essas regiões e garantirmos uma cavidade interna do ventrículo esquerdo sem artefatos. Dessa forma, foi desenvolvido um algoritmo que insere quatro sementes em coordenadas da imagem que se localizam nas regiões inferior, anterior, lateral e septal do miocárdio. As coordenadas dessas sementes são definidas a partir da evolução do ponto central obtido na transformada de Hough para quatro diferentes regiões (0° , 90° , 180° e 270°). Para cada região, o critério de parada da evolução do contorno é definido a partir do ponto médio da espessura miocárdica detectado entre as bordas epicárdicas e endocárdicas.

Segmentação por Contorno Ativo Geodésico

O método de Contorno Ativo Geodésico foi utilizado para a segmentação final do miocárdio. Esta técnica exige como parâmetros as coordenadas das sementes que foram obtidas na etapa anterior do processo de segmentação automática proposto

neste trabalho. As sementes inseridas são utilizadas com o objetivo de calcular o mapa de distância. Além disso, a imagem obtida após o filtro sigmoidal foi utilizada como entrada para a execução do Contorno Ativo Geodésico. Por fim, os conjuntos de níveis gerados pelo Contorno Ativo Geodésico são passados por uma limiarização para produzir uma máscara binária representando o miocárdio segmentado.

Figura 4.6: Representação da etapa final de segmentação por meio da técnica de Contorno Ativo Geodésico. Esta etapa de segmentação tem como entrada as coordenadas das sementes obtidas na etapa anterior e a imagem com os contornos dos objetos da imagem resultante da técnica de filtro Sigmoidal. O miocárdio segmentado e suas respectivas bordas epicárdica e endocárdica são resultantes da aplicação do Contorno Ativo Geodésico.

Após a aplicação do conjunto de métodos descritos acima, o usuário poderá realizar ajustes e correções nas imagens segmentadas caso tenha interesse. Esses ajustes poderão ser realizados utilizando as ferramentas fornecidas no 3DSlicer. Dessa forma o usuário tem a flexibilidade de alterar e aprimorar algum resultado gerado pelo método automático de segmentação tanto para imagens RT-RMC e CINE-RMC, quanto para as imagens SPECT($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) e SPECT($^{123}\text{I-MIBG}$).

Segmentação da Fibrose por mecânica estatística não extensiva

Após a segmentação do miocárdio em imagens de RMC foi realizada a segmentação das regiões de fibrose do miocárdio. Essa segmentação foi realizada a partir da busca de um limiar de intensidade que separa a região de tecido normal ou saudável da região de tecido com lesão ou fibrótico. A definição desse limiar foi realizada a partir da maximização da entropia de Tsallis [69][43]. Como foi visto no capítulo 3, inspirado por conceitos multifractais, Tsallis propôs uma generalização das estatísticas de BGS, que se baseia numa forma entrópica generalizada.

No algoritmo, a imagem que corresponde ao miocárdio segmentado é utilizada como entrada para a aplicação do método de maximização da entropia de Tsallis. Os valores do parâmetro q foram 0,8 e 1,0 para a busca de um limiar que maximiza a entropia [70]. A partir da execução dessa operação, o método realizou a segmentação da fibrose a partir de um thresholding com o limiar encontrado na maximização da entropia de Tsallis. Dessa forma, foi segmentada a região do miocárdio com fibrose que apresentou intensidade de sinal alto, referente a presença do contraste gadolínio.

Segmentação da Fibrose por agrupamento k-Means

Além da técnica de maximização da entropia de Tsallis, foi utilizado o algoritmo de clusterização (ou agrupamento) k-Means. Este algoritmo de análise e mineração de dados tem o objetivo de particionar os dados extraídos em k grupos distintos, no qual cada membro situa-se o mais próximo do centro do agrupamento. Dado um conjunto de observações $(a_1, a_2, \dots, a_n)$, o método de *k-Means* visa separar estas n observações em k grupos $S = S_1, S_2, \dots, S_k$, a fim de minimizar a função de distância da expressão

$$\arg \min_S \sum_{i=1}^k \sum_{a \in S_i} \|a - \mu_i\|^2 \quad (4.1)$$

Dessa forma, o algoritmo de k-Means permite estimarmos quais os valores de pixels são aproximados de acordo com o tipo de tecido analisado: fibrose transmural, fibrose difusa, fibrose focal e tecido normal.

Segmentação da Fibrose por limiarização

Além das técnicas de maximização da entropia de Tsallis e agrupamento por KMeans, foi utilizada a limiarização para segmentação das lesões miocárdicas. Dessa forma, as áreas fibróticas foram obtidas por meio do thresholding com limiar de 75% do pixel de máxima intensidade do miocárdio segmentado [71].

Segmentação dos defeitos de contratilidade ventricular por limiarização

As áreas hipocinéticas, i.e., regiões que apresentam defeitos de contratilidade ventricular foram obtidas a partir do thresholding com limiar de 75% do pixel de máxima intensidade referente à magnitude do deslocamento obtida por meio do correlograma de *Demons em imagens CINE-RMC*.

Segmentação da Hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$

Após a segmentação do miocárdio em imagens SPECT($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) em repouso e em estresse, foi realizada a segmentação da hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso e em estresse para a verificação das regiões com disfunção microvascular. Para imagens em repouso, a segmentação foi realizada a partir do thresholding com limiar de 75% do pixel de máxima intensidade do miocárdio segmentado [72]. Para imagens em estresse, a segmentação foi realizada a partir do thresholding com limiar de 75% do pixel de máxima intensidade do miocárdio segmentado [73].

Segmentação da Hipocaptação de $^{123}\text{I-MIBG}$

Após a segmentação do miocárdio em imagens SPECT($^{123}\text{I-MIBG}$), foi realizada a segmentação da hipocaptação de $^{123}\text{I-MIBG}$ para a verificação das regiões com denervação moderada e severa. A segmentação foi realizada a partir do thresholding com limiar de 75% do pixel de máxima intensidade do miocárdio segmentado [73].

Corregistro

Após a seleção dos cortes e das segmentações do miocárdio no ventrículo esquerdo nos cortes apicais, mediais e basais de imagens RMC e SPECT, foram realizadas as etapas de corregistro. Com a aplicação das técnicas de corregistro, é possível visualizar e quantificar de maneira integrada, informações a respeito da fibrose, denervação e disfunção microvascular. Para obter essa visualização e quantificação, foi necessário realizar o corregistro entre RMC e SPECT(^{123}I -MIBG), SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em repouso e SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em estresse, SPECT(^{99m}Tc -MIBI) corregistrada e SPECT(^{123}I -MIBG), RMC e SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em repouso e entre RMC e SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em estresse.

Todos os procedimentos de corregistro foram aplicados em imagens com o miocárdio segmentado.

Corregistro SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em repouso x SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em estresse

Para se obter a informação a respeito das regiões com defeitos de perfusão, foi realizado o corregistro entre imagens de SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em repouso e SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em estresse. O fluxo e os procedimentos utilizados nesse corregistro são vistos na Figura 4.7.

Figura 4.7: Representação das etapas de corregistro entre SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em repouso e SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em estresse.

A imagem fixa foi a de SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em repouso e a imagem em movimento foi a de SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em estresse. A métrica utilizada foi a média quadrática (Mean Squares) que é obtida através da somatória das diferenças médias entre valores de intensidade. As etapas de interpolação e transformação

geométrica foram realizadas através da B-Spline. O otimizador utilizado foi o LBFGS.

A partir do corregistro entre essas imagens, foi aplicada a diferença entre as regiões segmentadas de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso e estresse para a determinação das regiões com disfunção microvascular.

Corregistro SPECT($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) x SPECT($^{123}\text{I-MIBG}$)

Para se obter a informação a respeito das regiões com defeitos de perfusão e denervadas, foi realizado o corregistro entre imagens de SPECT($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) em estresse corregistrada com $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso e SPECT($^{123}\text{I-MIBG}$). O fluxo e os procedimentos utilizados nesse corregistro são vistos na Figura 4.8.

Figura 4.8: Representação das etapas de corregistro entre SPECT($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) e SPECT($^{123}\text{I-MIBG}$).

A imagem fixa foi a imagem resultante do corregistro entre SPECT($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) em repouso com SPECT($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) em estresse e a imagem em movimento foi a de SPECT($^{123}\text{I-MIBG}$). A métrica utilizada foi a média quadrática (Mean Squares) que é obtida através da somatória das diferenças médias entre valores de intensidade. As etapas de interpolação e transformação geométrica foram realizadas através da B-Spline. O otimizador utilizado foi o LBFGS.

A partir do corregistro entre essas imagens, foi aplicada uma operação de intersecção para verificar as regiões com defeitos de perfusão com as regiões com hipocaptação de $^{123}\text{I-MIBG}$ (regiões denervadas).

Corregristo RMC x SPECT(^{123}I -MIBG)

Para se obter a informação a respeito das regiões com fibrose e denervação, foi realizado o corregristo entre RMC e SPECT(^{123}I -MIBG). O fluxo e os procedimentos utilizados nesses corregristos são vistos na Figura 4.9.

Figura 4.9: Representação das etapas de corregristo entre RMC e SPECT(^{123}I -MIBG).

O corregristo foi dividido em duas etapas. A primeira se refere a um pré alinhamento entre as imagens através do corregristo Affine. A segunda etapa se refere ao corregristo não rígido por B-Spline.

Na primeira etapa, a imagem fixa foi a imagem por RMC referente ao miocárdio segmentado e a imagem em movimento foi a do miocárdio segmentado em SPECT(^{123}I -MIBG). A métrica utilizada foi a Informação Mútua e as etapas de interpolação e transformação geométrica foram realizadas através da B-Spline. O otimizador utilizado foi o Regular Step Gradient Descent.

A partir desse pré alinhamento entre as imagens, foi realizada etapa final que corresponde ao corregristo não rígido. Nessa etapa, a imagem fixa foi a imagem por RMC referente ao miocárdio segmentado e a imagem em movimento foi a imagem

resultante da etapa de pré alinhamento. A métrica utilizada foi a Informação Mútua e as etapas de interpolação e transformação geométrica foram realizadas através da B-Spline. O otimizador utilizado foi o LBFGS.

A partir dessas duas etapas de corregistro entre as imagens, foi aplicada uma operação de intersecção para verificar as regiões com fibrose, obtidas na etapa de segmentação da fibrose, junto com as regiões com hipocaptação de ^{123}I -MIBG (regiões denervadas).

Figura 4.10: Delimitação miocárdica e corregistro de slices de RMC e MIBG referente a porção basal de um paciente com CCC. Imagem A representa a identificação das bordas epicárdicas e endocárdicas (em vermelho). A imagem B representa a segmentação da fibrose por meio da técnica de maximização da Entropia de Tsallis (em amarelo). Na imagem C a delimitação dos contornos epicárdicos e endocárdicos são representados em vermelho em uma imagem de SPECT-MIBG. Na imagem D verificamos uma escala de cores no miocárdio segmentado representando a captação do MIBG, sendo a cor magenta referente às áreas de maior captação. Uma extensa região de hipocaptação de MIBG foi verificada nas regiões infero-septal, inferior, e infero-lateral. A terceira coluna da figura ilustra os resultados obtidos no corregistro das imagens. Na imagem E as imagens são visualizadas antes da aplicação do corregistro. Na imagem F é possível verificar o resultado do alinhamento inicial por meio do corregistro Affine. As cores branca, preta e cinza das imagens E e F não refletem na captação do radiotraçador, mas servem para destacar as diferenças de sobreposição entre as imagens. A quarta coluna da figura representa a etapa final de corregistro por B-Spline (imagem G) a sobreposição das imagem MIBG corregistrada sobre o slice original de RMC (image H).

A extensão total de áreas anormais, seja para fibrose, defeitos de inervação

e perfusão miocárdica, foram calculadas como a soma de todos os pixels anormais nos cortes apical, médio e basal, divididos pelo número total de pixels referentes ao miocárdio nos três slices tomográficos selecionados. As sobreposições de áreas anormais foram expressas como a porcentagem em relação a área total do miocárdio denervado.

As figuras 4.10 e 4.11 ilustram e explicam a metodologia de segmentação, corregristo e quantificação das áreas anormais de inervação autonômica, perfusão miocárdica e fibrose, além de representar a quantificação das sobreposições de áreas miocárdicas anormais. Pode-se notar que as áreas anormais refletem na extensão anatômica, mas não necessariamente na gravidade de anormalidade.

Figura 4.11: Quantificação das áreas anormais e sobreposições. Na figura são apresentados slices basais de um paciente com CCC. Na linha superior da figura são apresentadas as seguintes áreas anormais: fibrose (em amarelo); hipoperfusão em repouso (azul-claro); hipoperfusão total em estresse (verde); hipoperfusão em estresse induzido (azul) e denervação (vermelho). As áreas anormais são quantificadas como a porcentagem de um único slice basal, ou seja, o número de pixels anormais dividido pelo número total de pixels do slice. Na linha inferior da figura são observados as seguintes sobreposições: hipoperfusão total em estresse de MIBI com denervação em MIBG (representada por 49% da área total denervada; sobreposição das regiões de fibrose miocárdica em relação às áreas denervado (representada na cor laranja como 15% da área denervada).

Corregistro Não Rígido Demons

A análise da contratilidade ventricular miocárdica foi realizada por meio da aplicação da técnica de corregristo não rígido *Demons* em imagens CINE-RMC. Inicialmente foram utilizadas as imagens originais de CINE-RMC para a detecção

dos mapas de deformação entre imagens consecutivas. A Figura 4.12 descreve as etapas referente à análise de contratilidade ventricular. A técnica de *Demons* foi aplicada para cada par de imagens CINE-RMC de forma consecutiva, de forma a obtermos o deslocamento e mobilidade ventricular ao longo do ciclo cardíaco. O campo de deformação obtido entre as imagens corregistradas permite a avaliação da mobilidade ventricular durante a sístole e a diástole. Em cada iteração, são definidas a imagem fixa (referência) e a imagem em movimento, a qual será analisado o respectivo deslocamento.

Em nossa aplicação, foi utilizada uma variação da técnica de *Demons* usando forças simétricas. Essa variação evita que grandes deformações sejam aplicadas quando os gradientes apresentarem valores menores. Dessa forma, o algoritmo realiza o corregristo de duas imagens calculando o campo de deformação que mapeará uma imagem em movimento em uma imagem fixa. O campo de deformação é apresentando como uma imagem cujo tipo de pixel é um vetor com pelo menos N elementos, onde N é a dimensão da imagem fixa.

Em seguida foi aplicada uma sobreposição do mapa de deslocamento das imagens resultantes do corregristo junto à segmentação miocárdica obtida de forma automática. Desta maneira, é possível extrair as informações da magnitude (intensidade) do deslocamento e suas respectivas direções em relação a estrutura miocárdica segmentada.

Para obtermos a identificação das regiões com contratilidade preservada e afetada, foi aplicada inicialmente a técnica de thresholding com o limiar referente a 75% do pixel de máxima intensidade referente a magnitude do campo de deformação obtido pela técnica de *Demons*. Após a limiarização deste gradiente, é possível identificar e quantificar as regiões com mobilidade ventricular preservadas, e conseqüentemente estimar a quantificação e identificação das regiões que sugerem hipocinesia ou acinesia.

Extração de características

As análises da textura miocárdica e do poder discriminatório referentes aos padrões de acometimento fibrótico em imagens segmentadas de RT-RMC e

Figura 4.12: Representação da aplicação do correio de Demons em imagens de CINE-RMC. O correio é aplicado ao longo dos pares consecutivos das imagens, totalizando a execução $n - 1$ vezes, sendo n o número de imagens da sequência adquirida. As imagens obtidas em cada execução se referem à magnitude do deslocamento e ao campo de deformação.

CINE-RMC de 60 pacientes com CCC foram realizadas por meio da extração de características e da classificação por meio de técnicas de aprendizado de máquina supervisionado. Tais características referem-se aos descritores obtidos por meio do PyRadiomics (detalhes apresentados no Apêndice A), além da entropia amostral e da dimensão fractal por box-counting diferencial. Para imagens RT-RMC foram

extraídos valores referentes a 93 descritores obtidos no Radiomics, 3 descritores a partir da entropia amostral e 2 referentes a dimensão fractal. Já para as imagens CINE-RMC foram obtidos valores referentes aos 93 descritores do Radiomics e 2 referentes à dimensão fractal.

Os métodos de Entropia Amostral e Dimensão fractal por box-counting diferencial foram implementados em C++ como módulos do 3DSlicer. No entanto, os valores referentes aos descritores do Radiomics foram obtidos por meio do desenvolvimento de um script em python que explora as funcionalidades do PyRadiomics.

Entropia Amostral

A Entropia Amostral bidimensional proposta por Silva [74] foi utilizada para estimar a irregularidade dos níveis de cinza das imagens. Este método foi proposto como uma melhoria do método ApEn (Approximate entropy), o qual apresenta *bias*. O método de entropia amostral é definido a partir das seguintes expressões:

$$SampEn_{2D}(u, m, r) = -\ln \frac{U^{m+1}(r)}{U^m(r)} \quad (4.2)$$

sendo

$$U^m(r) = \frac{1}{N_m} \sum_{i=1; j=1}^{i=H-m; j=W-m} U_{i,j}^m \quad (4.3)$$

$$U^{m+1}(r) = \frac{1}{N_m} \sum_{i=1; j=1}^{i=H-m; j=W-m} U_{i,j}^{m+1} \quad (4.4)$$

Sendo m , o número de pontos que são similares em duas sequências e tendem a continuar similares quando consideramos o seguinte ponto ($m + 1$). O parâmetro r controla a definição de similaridade entre os padrões observados.

Espera-se que a Entropia Amostral aumente à medida do aumento da quantidade de ruído da imagem. Com o aumento do valor de r , espera-se uma diminuição do valor da Entropia Amostral, uma vez que mais padrões serão considerados similares [74]. Nesse trabalho foram obtidos os valores da Entropia Amostral com o valor de m variando de 1 a 3.

Dimensão fractal por box-counting diferencial

Entre as técnicas utilizadas para a análise de forma e textura em imagens, podemos descrever a Dimensão Fractal, que aborda a análise de complexidade como base para a análise de formas e texturas. Para as análises de formas, a dimensão fractal permite a extração da medida do nível de complexidade existente em determinado objeto, sendo o grau de complexidade de um objeto diretamente associado com o seu formato. Para as análises de texturas, a Dimensão Fractal atua como complexidade da organização dos pixels que definem a textura, permitindo relacionarmos o grau de complexidade com a homogeneidade [45]. Nesse trabalho foram obtidos os valores da dimensão fractal por box-counting diferencial com o valor de $h = (sG/M)$ e para $h = s$.

Aprendizado de Máquina

O Aprendizado de Máquina é uma área de Inteligência Artificial cujo objetivo é o desenvolvimento de técnicas computacionais a respeito do aprendizado bem como a construção de sistemas capazes de adquirir conhecimento de forma automática. No aprendizado supervisionado todo exemplo possui uma classe ou rótulo, o qual descreve o fenômeno de interesse. Um conjunto de exemplos pode ser dividido em dois subconjuntos: conjunto de treinamento e o conjunto de teste. O conjunto de treinamento é utilizado para o aprendizado do conceito, enquanto o conjunto de teste é utilizado para medir o grau de efetividade do conceito aprendido [75].

Dado um conjunto de treinamento, um indutor ou algoritmo de aprendizado gera como saída um classificador (hipótese ou descrição de conceito), sendo que, dado um novo exemplo, ele seja capaz de prever corretamente a sua classe. Todos os métodos de classificação utilizados neste trabalho são referentes a algoritmos de aprendizado supervisionado, quando a classe referente a cada instância de treinamento é conhecida.

A seguir são apresentadas as técnicas de classificação utilizadas neste trabalho.

Random Forest

As árvores de decisão são técnicas amplamente utilizadas em aprendizado de máquina, sendo que as classificações obtidas por meio desta técnica se baseiam na construção de árvores, onde cada nó se refere a um valor de determinado atributo. No algoritmo desse método, são criadas diversas árvores e a classificação é obtida por meio da soma das decisões resultantes em cada uma delas. Essa abordagem de classificação em um conjunto de árvores resulta em uma maior confiabilidade na classificação final [76].

A Random Forest é considerada uma boa técnica para sistemas de larga escala devido as seguintes características:

- Apresenta uma acurácia consistente quando comparada com outras técnicas;
- Fornece estimativas de quais atributos são importantes na classificação;
- Executado de forma eficiente em grandes conjuntos de dados;
- É mais robusto em relação ao ruído em comparação com outros métodos.

J48

O algoritmo J48 ou C4.5 é um classificador estatístico utilizado para a geração de uma árvore de decisão a partir de um conjunto de dados de treinamento utilizando o conceito de entropia. Em cada nó da árvore, o algoritmo escolhe os atributos dos dados que mais efetivamente particionam o seu conjunto de amostra em subconjuntos. O critério do particionamento é obtido a partir do ganho de informação normalizado. Dessa forma, o atributo com maior ganho de informação normalizado é escolhido para tomar a decisão [77].

IBk

O algoritmo IBk (Instance Based Learner) remete-se ao aperfeiçoamento do algoritmo kNN (k-nearest neighbor algorithm). O IBk utiliza uma medida de distância para localizar k instâncias próximas nos dados de treinamento para cada teste e utiliza essas instâncias para realizar a predição. Ao prever um valor/classe

para uma nova instância, o método calcula a distância ou similaridade entre essa instância e as instâncias de treinamento para tomar uma decisão [78].

MLP

A técnica de Multilayer Perceptron (MLP) é um tipo de rede neural artificial composto por diversos neurônios artificiais. O aprendizado nesse tipo de rede geralmente é feito por meio do algoritmo de retro-propagação ou *Backpropagation*. Uma MLP é estruturada por meio uma camada de entrada, uma ou mais camadas ocultas e de uma camada de saída. A camada de entrada recebe os dados de entrada que serão utilizados e propagados na rede. A camada oculta é responsável pela propagação, embora não promovem diretamente os valores de saída da MLP. A camada de saída recebe as respostas da camada oculta e define o resultado da rede. O conceito de retro-propagação em MLP é definido pelo processo em dois passos. No primeiro passo a informação flui através da rede e o resultado da resposta gerada é comparada com o resultado esperado. Caso não seja satisfatório, o erro é calculado e propagado no sentido inverso e os pesos das funções dos neurônios intermediários são ajustados conforme o erro [79].

Logit Boost

A técnica de Logit Boost é um tipo de algoritmo de aprimoramento (boosting). A técnica AdaBoost, antecessor e base do Logit Boost, trata-se de um algoritmo que ajusta aproximadamente um modelo logístico aditivo, no qual o número de iterações é igual ao número de funções utilizadas na representação aditiva. Embora apresente uma boa generalização, esse algoritmo apresenta dificuldades em lidar com muitos ruídos. Devido a esse problema, foi desenvolvido o Logit Boost na tentativa de reduzir os erros de treinamento, e assim, produzindo uma melhor generalização. A otimização provida pelo Logit Boost é realizada por meio da utilização de etapas de ajuste do modelo logístico simétrico aditivo por máxima verossimilhança [80].

Métodos de seleção de atributos

Os atributos extraídos em imagens expressam características de determinado objeto ou fenômeno a ser analisado. As técnicas de aprendizado de máquina tem como a base a utilização desses atributos para a classificação. Atributos que apresentam informações não relevantes e/ou redundantes podem prejudicar a acurácia de determinado classificador.

Dessa forma, as técnicas de seleção de atributos permitem a separação de atributos que possuem maior importância de acordo com o critério proposto na aplicação. Os métodos de seleção de atributos utilizados foram: Wrapper e CFS (*Correlation-based Feature Selection*).

O algoritmo CFS é fundamentado na utilização e classificação de subconjuntos de atributos de acordo com medidas de avaliação de separabilidade. Dessa forma, o CFS tem a habilidade preditiva isolada para cada atributo analisado e o grau de correlação entres esses respectivos atributos. Dessa forma, nesta técnica determinado conjunto de atributos é considerado bom se contém atributos altamente correlacionados com a classe e contém atributos não correlacionados entre si [81].

Adicionalmente, o método Wrapper permite a geração de um subconjunto candidato de atributos selecionado do conjunto de treinamento, utilizando a precisão resultante do classificador induzido para avaliar o subconjunto de atributos. Essa técnica é aplicada de forma repetitiva para cada subconjunto de atributos até determinado critério de parada [82].

Métodos de amostragem

O *Overfitting* é um dos problemas enfrentados quando determinado classificador só consegue bons resultados classificando os mesmos dados que foram utilizados no treinamento, ou seja, o método de aprendizado não consegue generalizar os dados para registros ou instâncias que não foram utilizadas no processo de treino. Uma das formas de contornar esse problema é a aplicação de uma técnica chamada *Cross Validation* ou validação cruzada [83]. Essa técnica consiste em particionar o conjunto de dados em N grupos chamados de *folds* e realizar a classificação utilizando um *fold* como teste e todos os outros como treinamento. O processo é repetido até que todos os *folds* tenham sido utilizados como teste. Por fim,

o resultado final é dado pela média dos resultados individuais em cada classificação.

A técnica *Leave-one-out* é um caso particular do *Cross Validation* e consiste na divisão dos dados em N *folds*, onde N é igual ao número total de registros, ou seja cada *fold* possui apenas uma instância.

Análise Estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando os seguintes softwares:

- Medcalc Statistical Software - versão 18.2.1
- R (versão 3.2.3);

Validação das técnicas de segmentação

Para aplicar o conjunto de métodos referentes à segmentação miocárdica em casos reais, foram utilizadas diversas técnicas de validação. Foram testados 23 casos referentes às imagens simuladas, 45 imagens providas do Cardiac Atlas Project e 45 imagens de pacientes com a doença de Chagas. As segmentações padrão-ouro referentes às imagens do Cardiac Atlas Project foram obtidas no próprio repositório, enquanto as segmentações padrão-ouro de pacientes com a doença de Chagas foram realizadas por um especialista em cardiologia, as quais foram utilizadas na comparação e validação. Dessa forma, foram testadas imagens das porções apical, médio cavitário e basal do miocárdio.

A validação do processo de segmentação foi realizada por meio dos seguintes métodos:

- Dice;
- Precisão;
- Similaridade volumétrica.

O coeficiente de similaridade Dice, também conhecido como índice de sobreposição, foi utilizado como uma métrica de validação estatística para avaliação

da performance da segmentação proposta. Esta técnica é uma das mais utilizadas para validações de técnicas de segmentação de imagens médicas. É definida como:

$$DICE = \frac{2VP}{2VP + FP + FN} \quad (4.5)$$

Onde, VP significa verdadeiro positivo, FP significa falso positivo e FN significa falso negativo.

A sobreposição avaliada por meio do escore Dice pode variar de 0 a 1, sendo que o valor 1 corresponde a uma perfeita sobreposição.

A Precisão, também conhecida como valor preditivo positivo (VPP), é a proporção de verdadeiros positivos entre todos os indivíduos com teste positivo. É definida como:

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \quad (4.6)$$

A Similaridade Volumétrica (SV) é uma métrica que considera o volume dos segmentos para indicar similaridade. É definida como:

$$SV = 1 - \frac{|FN - FP|}{2VP + FP + FN} \quad (4.7)$$

A Similaridade Volumétrica pode ter um valor elevado mesmo quando a sobreposição é zero.

Para as três técnicas descritas acima, foram obtidos os coeficientes de similaridade entre as imagens segmentadas por um especialista (padrão-ouro) e as imagens segmentadas pelo método proposto neste trabalho. Além disso, para as imagens simuladas, foi avaliado o comportamento do contorno ativo clássico, usando as mesmas sementes que foram definidas automaticamente no nosso algoritmo de segmentação proposto.

As distribuições dos coeficientes de similaridade obtidos pelo método proposto e pelo método de contorno ativo foram apresentadas em *box-and-whisker plots*, junto com os quartis, máximo, mínimo e mediana. Além disso, utilizamos o teste não-paramétrico *Mann-Whitney* para analisar as diferenças entre os coeficientes de similaridades obtidos.

Análise das relações de alterações miocárdicas

As correlações entre as áreas com hipoperfusão miocárdica, denervação autonômica simpática, defeitos de contratilidade ventricular e fibrose foram avaliadas por meio do coeficiente de Spearman. As distribuições das áreas de hipoperfusão em repouso, hipoperfusão em estresse, hipoperfusão em estresse induzido, hipocinesia, denervação e fibrose foram apresentados em boxplots, representando a mediana, primeiro e terceiro quartis, máximo e mínimo. Essas estatísticas descritivas também foram utilizadas na comparação da sobreposição entre as áreas de hipoperfusão e denervação, e entre fibrose e denervação. As diferenças entre as extensões de hipoperfusão, denervação e fibrose foram analisadas por meio do teste não-paramétrico Mann-Whitney.

O coeficiente de correlação intraclass foi utilizado na avaliação da concordância anatômica entre denervação, hipoperfusão em estresse induzido, hipoperfusão total em estresse, hipoperfusão em repouso e fibrose. Este coeficiente foi escolhido devido ao tamanho da amostra e ao número limitado de pixels envolvidos em diversas áreas. O valor de P de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo em todas as análises.

Análise da textura miocárdica e contratilidade ventricular

As análises estatísticas referentes à extração e a classificação da textura miocárdica foram realizadas a partir da avaliação da performance por meio dos valores de acurácia, junto com as taxas de verdadeiro-positivo, falso-positivos, precisão, revocação, f-measure (média harmônica ponderada de precisão e revocação) e área da curva ROC. Essas métricas foram avaliadas para imagens RT-RMC e CINE-RMC. Além disso, a separação das classes avaliadas foram apresentadas por meio de gráficos de heatmap, permitindo assim, uma visualização integrada da expressão de determinado atributo extraído em relação as suas classes. De forma complementar, foram apresentadas também em formato de heatmaps, as matrizes de auto correlação e correlações cruzadas entre os valores dos atributos analisados, permitindo a visualização do agrupamento hierárquico referente aos clusters de atributos.

Por fim, as correlações entre os defeitos de contratilidade ventricular e fibrose

miocárdica referente às imagens de RT-RMC de 60 pacientes com CCC foram analisadas por meio do coeficiente de correlação de Spearman, em conjunto com a representação de gráficos de dispersão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Devido ao número de análises realizadas e os diferentes grupos analisados, os resultados e as discussões desse trabalho foram estruturados em três tópicos principais: 1. Validação da segmentação miocárdica; 2. Análise das relações de alterações miocárdicas; 3. Análise da textura miocárdica e contratilidade ventricular.

Validação da segmentação miocárdica

Neste tópico são apresentados os resultados obtidos na etapa de validação do fluxo de métodos implementados para a segmentação miocárdica.

Diversas aplicações clínicas e diretrizes são fundamentadas na avaliação miocárdica que podem ser obtidas por meio da segmentação. Dessa forma, o método de segmentação foi validado de forma a cumprir com acurácia e prover resultados como um especialista realizando manualmente.

Para a validação do *pipeline* de segmentação proposto neste trabalho, foram aplicados três métodos de avaliação: Dice, Similaridade Volumétrica e Precisão. Foram comparadas as imagens segmentadas automaticamente com suas respectivas segmentações manuais fornecidas por especialista ou pela base de imagens utilizada. Além disso, a etapa de validação consiste na avaliação da técnica de segmentação em imagens simuladas em diferentes níveis de ruído aplicados. A Figura 5.1 apresenta um exemplo da segmentação automática em uma sequência CINE de 23 slices simulados consecutivos.

A Figura 5.2 apresenta um exemplo de imagens com os resultados da

Figura 5.1: Sequência de CINE-RMC de 20 slices consecutivos simulados gerados pelo software MRXCAT. As bordas epicárdicas e endocárdicas foram obtidas pelo método proposto neste trabalho e são identificadas pela cor verde. Podemos notar que todos os slices consecutivos apresentam uma boa definição na delimitação das bordas miocárdicas no ventrículo esquerdo.

segmentação padrão-ouro e obtidas na aplicação do método proposto e por meio do método de *Snake*. Pode-se observar uma excelente delineação das bordas epicárdicas e endocárdicas obtidas por meio do método proposto para todos os níveis de relação sinal-ruído aplicados. Os níveis de relação sinal-ruído aplicados foram: 200, 25, 15 e 5, sendo o nível 200 fornecendo na prática, uma imagem com baixo ruído aplicado, e o nível 5 fornecendo uma imagem com alto ruído aplicado. Em todas as variações de SNR, a segmentação obtida apresentou uma excelente estabilidade na detecção dos contornos, enquanto a segmentação obtida por meio da técnica de *Snake*, as bordas não foram corretamente definidas.

Figura 5.2: Definição das bordas epicárdicas e endocárdicas (cor verde) obtidas pelo padrão-ouro por especialista (coluna à esquerda), por meio da técnica proposta neste trabalho (coluna central), e por meio da técnica de contorno ativo clássico Snake (coluna à direita). Cada linha da figura representa o resultado da segmentação em imagens com diferentes relações sinal-ruído. Nosso método proposto sugere uma melhor segmentação e correspondência com o padrão-ouro quando comparado com os resultados obtidos pelo método clássico para todos os níveis de SNR analisados. As bordas epicárdicas e endocárdicas obtidas por método clássico foram insatisfatórias para todos os níveis SNR aplicados.

A Tabela 5.1 e a Figura 5.3 mostram a comparação dos coeficientes de similaridade obtidas na segmentação das imagens simuladas. A métrica Dice apresentou uma boa concordância entre a segmentação manual e a segmentação automática pelo método proposto. Essa correspondência é justificada pelos valores obtidos por meio desta métrica que vão de 0,72 para SNR 5 até 0,98 para SNR 200. Por outro lado, foi verificada uma concordância moderada entre a segmentação manual e a segmentação por *Snake*, que apresentou um valor médio de 0,38 ao longo das análises com diferentes SNR aplicados.

Tabela 5.1: Resultados da segmentação automática comparada com o padrão ouro por meio das métricas Dice, Similaridade Volumétrica e Precisão para diferentes relações sinal-ruído em 23 imagens simuladas. Os valores da tabela expressam a média de cada análise (desvio-padrão).

	Dice	Similaridade Volumétrica	Precisão
SNR 200			
<i>Proposto</i>	0.98 (0.01)	0.98 (0.01)	0.99 (0)
<i>Snake</i>	0.38 (0.08)	0.40 (0.08)	0.24 (0.06)
SNR 25			
<i>Proposto</i>	0.93 (0.04)	0.94 (0.05)	0.98 (0.01)
<i>Snake</i>	0.42 (0.04)	0.43 (0.03)	0.27 (0.03)
SNR 15			
<i>Proposto</i>	0.9 (0.06)	0.92 (0.07)	0.97 (0.02)
<i>Snake</i>	0.34 (0.16)	0.35 (0.16)	0.22 (0.13)
SNR 5			
<i>Proposto</i>	0.72 (0.16)	0.76 (0.17)	0.82 (0.16)
<i>Snake</i>	0.39 (0.25)	0.54 (0.28)	0.32 (0.27)

Por meio do teste não-paramétrico *Mann-Whitney*, foram analisadas as diferenças entre os coeficientes de similaridades obtidos nas imagens segmentadas. Os coeficientes Dice e Precisão obtidos por meio de método proposto foram significativamente maiores que os coeficientes obtidos por meio da técnica *Snake* em todos os níveis de SNR aplicados ($p < 0,0001$). A Similaridade Volumétrica

obtida pelo método proposto foi significativamente maior que os coeficientes obtidos pela técnica *Snake*, sendo expressado com $p < 0,0001$ para SNR 200, 25 e 15, e com $p < 0,01$ para SNR 5. Os coeficientes de similaridades obtidos sugerem uma expressiva concordância entre os traçados manuais e a segmentação proposta quando comparados com a segmentação por *Snake*.

As áreas do miocárdio segmentado a partir do método de *Snake* foram significativamente maiores que as áreas obtidas no padrão-ouro em todos os níveis de SNR aplicados ($p < 0,0001$). Por outro lado, as áreas do miocárdio segmentado pelo método proposto não foram significativamente diferentes das áreas obtidas no padrão-ouro para todos os níveis de SNR aplicados ($p > 0,1$).

Além da análise da avaliação da segmentação em imagens simuladas, foi realizada a validação da técnica de segmentação automática proposta em imagens reais de RMC. As imagens são referente ao grupo de pacientes com CCC e ao grupo de casos disponibilizados no *Cardiac Atlas Project*. A Figura 5.4 apresenta um exemplo de uma sequência de imagens de RMC segmentadas pelo método proposto. Pode-se observar uma excelente delineação das bordas epicárdicas e endocárdicas para todos os slices analisados (apical, médio-cavitário e basal). Essas delimitações permitem um melhor aferimento de volumes, massas, fração de ejeção, espessura miocárdica e consequentemente a função ventricular.

A Figura 5.5 apresenta exemplos da segmentação automática obtidas em imagens reais de RMC de pacientes com CCC. Em diversas cardiomiopatias, incluindo a CCC, são observadas deformidades na estrutura miocárdica, sendo possível observar diferentes tipos de cenários das bordas epicárdicas e endocárdicas. No entanto, a transformada de Hough aliada à técnica desenvolvida provou ser robusta em diversas porções miocárdicas, permitindo dessa forma, uma definição automática adequada das sementes utilizadas na etapa de contorno ativo geodésico.

A Tabela 5.2 e a Figura 5.6 apresentam a comparação dos coeficientes de similaridade obtidos em imagens reais. As métricas Dice, Similaridade Volumétrica e Precisão obtidas sugerem uma expressiva correspondência entre a segmentação manual por especialista e por meio do método automático proposto. Para o grupo de imagens de pacientes com CCC foram obtidos os seguintes valores: 0,82 [0,72-0,87] no Dice; 0,90 [0,72-0,99] na Similaridade Volumétrica; e 0,89 [0,76-0,98] de Precisão,

Figura 5.3: Comparação dos coeficientes de similaridade (Dice, Similaridade Volumétrica e Precisão) obtidos na segmentação miocárdica em imagens simuladas. Nos três gráficos da figura foram comparados os boxplots dos coeficientes obtidos pelo método proposto (cor azul) e pelo método de snake (cor vermelha).

Figura 5.4: *Delimitação das bordas miocárdicas pelo método proposto. A figura representa os slices representativos de uma CINE-RMC de um paciente com doença de Chagas, sendo A, M e B os cortes apical, médio cavitário e basal, respectivamente.*

sendo esses valores expressos como a média [valor mínimo - valor máximo]. Além disso, foram observados uma boa homogeneidade e um baixo erro padrão nas três métricas avaliadas, i.e., (0,04; 0,005) - Dice, (0,7; 0,01) - Similaridade Volumétrica, e (0,06; 0,009) - Precisão.

Por meio do Coeficiente de Correlação Intraclass, uma expressiva concordância foi verificada entre as áreas segmentadas obtidas no padrão-ouro e pelo método proposto (consistência = 0,90 e concordância absoluta = 0,78).

A avaliação da segmentação em imagens fornecidas no *Cardiac Atlas Project* apresentou uma expressiva concordância nas três métricas avaliadas, i.e, 0,80 [0,63-0,88] no Dice; 0,90 [0,67-0,99] na Similaridade Volumétrica; e 0,85 [0,67-0,97] de Precisão, sendo esses valores expressos como a média [valor mínimo - valor máximo]. Adicionalmente, foram observados uma boa homogeneidade e baixo erro padrão nas três métricas avaliadas, i.e., (0,08; 0,01) - Dice, (0,10; 0,01) - Similaridade Volumétrica, e (0,10; 0,01) - Precisão.

Figura 5.5: Definição das bordas epicárdicas e endocárdicas (cor vermelha) obtidas pelo método proposto em três pacientes com CCC. O método sugere uma excelente delineação em diversos cenários de circularidade das bordas endocárdicas. A definição dos contornos obtidos no paciente 1 corrobora a qualidade da delineação, o qual apresenta uma forma de estrutura endocárdica menos aproximada de uma representação arredondada em relação às delineações obtidas nos pacientes 2 e 3.

Foram encontrados excelentes resultados de performance na segmentação automática proposta em diferentes grupos, i.e., em imagens simuladas e em imagens reais. Para imagens simuladas os coeficientes de similaridade permaneceram elevados em todos os níveis de SNR aplicados.

Devido a possibilidade das alterações topológicas de uma curva inicial, podemos explicar a superioridade do método de contorno ativo geodésico em relação ao contorno ativo clássico. Essa superioridade pode ser notada, principalmente na delimitação das bordas epicárdicas, que são geralmente mais complicadas de se extrair quando comparadas às bordas endocárdicas. Isso se deve ao fato que as regiões em torno dessas bordas apresentam flocosidades nos níveis de cinza e contraste reduzido. As principais dificuldades da delimitação das bordas epicárdicas

Tabela 5.2: Resultados dos coeficientes de similaridade obtidos a partir do nosso método de segmentação proposto comparados com a segmentação manual por especialista. Foram utilizadas as métricas Dice, Similaridade Volumétrica e Precisão em imagens reais de RMC, obtidas de pacientes chagásicos no HCFMRP-USP e da base de imagens do Cardiac Atlas Project. Os valores são expressos como a média seguido do desvio padrão.

	Dice	Volumetric Similarity	Precision
Doença de Chagas (45 slices)			
Mean	0.82	0.90	0.89
SD	0.03	0.06	0.04
Cardiac Atlas Project (45 slices)			
Mean	0.80	0.90	0.85
SD	0.05	0.08	0.07

Figura 5.6: Comparação dos coeficientes de similaridade (Dice, Similaridade Volumétrica e Precisão) obtidos em imagens reais. À esquerda: coeficientes obtidos em imagens segmentadas de CINE-RMC de pacientes com a doença de Chagas. À direita: coeficientes obtidos em imagens segmentadas de CINE-RMC disponibilizadas na base de imagens fornecidas pelo Cardiac Atlas Project.

e endocárdicas é lidar com as trabeculações e a presença dos músculos papilares. O método proposto permite uma identificação estável e eficiente dessas pequenas estruturas, de modo a removê-las durante o processo de segmentação. Por outro lado, o método de contorno ativo clássico apresentou-se instável na identificação das bordas miocárdicas, especialmente no segmento inferior na borda epicárdica e nos músculos papilares do ventrículo esquerdo.

Folkesson et al. [84] obtiveram uma performance de avaliação similar ao método proposto ($\text{Dice} = 0,79 \pm 0,07$), embora tenha estendido o contorno ativo geodésico por meio da incorporação de um classificador estatístico treinado usando seleção de características. Além disso, os resultados das avaliações obtidas em nosso trabalho foram superiores que a segmentação automática obtida por Johnstone et al [85] ($\text{Dice} = 0,5 \pm 0,27$). Fahmy et al [86] usou uma técnica de rastreamento de contornos por Optical Flow para a realização da segmentação miocárdica aplicado em um conjunto de dados de 20 pacientes fornecidos no *Cardiac Atlas Project*. Os coeficientes de similaridade obtidos ($\text{Precisão} = 0,67$ e $\text{Dice} = 0,75$) foram menores quando comparados com o método proposto ($\text{Precisão} = 0,89$ e $\text{Dice} = 0,82$).

Além disso, o método proposto no trabalho permite trabalharmos com diferentes aquisições CINE-RMC sem a necessidade de treinamento prévio ou correção, apresentando dessa forma um baixo nível de complexidade e sem a dependência de dados. O valor médio do coeficiente Dice obtido ao longo de todos os grupos analisados neste trabalho foi de 0,85. O baixo nível de complexidade dos métodos utilizados no trabalho reforça os resultados obtidos quando comparados com métodos que apresentam altos níveis de complexidade e apresentando coeficientes de similaridade próximos ou inferiores (Tabela 5.3).

Vale notar ainda a homogeneidade dos coeficientes de similaridade obtidos ao longo dos slices CINE-RMC processados, que se remetem às avaliações consistentes ao longo dos cortes apical, médio-cavitário e basal. A estabilidade da definição das bordas epicárdicas e endocárdicas permaneceram consistentes até em imagens simuladas com baixos níveis de SNR aplicados. O mesmo comportamento foi observado na definição das bordas miocárdicas em imagens reais. Especula-se que o aumento do desvio-padrão dos coeficientes de similaridade em baixos níveis de SNR ocorre devido a influência do ruído aplicado em imagens simuladas que representam

Tabela 5.3: Comparação da performance de segmentação (DICE) entre o método proposto e as técnicas observadas na literatura atual. Os métodos foram previamente classificados em duas categorias: dependente de dados e não dependente de dados. Os valores são expressos com a média seguido do desvio-padrão.

	TRABALHOS	DICE	DEPENDÊNCIA DADOS
MÉTODO PROPOSTO (CINE-RMC)	<i>Doença de Chagas</i>	0.82 (0.03)	<i>Não</i>
	<i>Cardiac Atlas Project</i>	0.80 (0.06)	<i>Não</i>
	<i>Simuladas (SNR 200)</i>	0.98 (0.01)	<i>Não</i>
	<i>Simuladas (SNR 25)</i>	0.93 (0.08)	<i>Não</i>
	<i>Simuladas (SNR 15)</i>	0.9 (0.06)	<i>Não</i>
	<i>Simuladas (SNR 5)</i>	0.72 (0.16)	<i>Não</i>
CINE-RMC	<i>Folkesson et al [11]</i>	0.79 (0.07)	<i>Sim</i>
CINE-RMC	<i>Hu et al [16]</i>	0.90 (0.03)	<i>Sim</i>
CINE-RMC	<i>Huang et al [16]</i>	0.89 (0.04)	<i>Sim</i>
CINE-RMC	<i>Fahmy et al [32]</i>	0.75 (0.06)	<i>Não</i>
CINE-RMC	<i>Jolly et al [3]</i>	0.65 (0.25)	<i>Não</i>

a diástole ventricular.

O tempo de processamento é considerado um fator essencial para a disponibilização e implantação dos métodos na rotina e prática clínica. O processamento das imagens e avaliação dos métodos foram realizados em um IntelCore i7-3770 com 3,40 GHz e equipado com 8 GB de RAM. Todo o *pipeline* de segmentação automática necessita menos que 15 segundos para toda a sequência de slices de determinado paciente e é independente de qualquer manipulação ou interação com usuário.

O conjunto de métodos propostos neste trabalho proporciona a realização do processo de segmentação miocárdica do ventrículo esquerdo de forma automática. Dessa forma, a técnica de segmentação fornece uma alternativa otimizada para avaliação da contratilidade ventricular, função miocárdica e medidas morfométricas,

i.e., volume, fração de ejeção e espessura miocárdica. Além disso, o método proposto permite a redução da subjetividade relacionada na identificação e definição do miocárdio, além de reduzir o tempo de análise dos especialistas.

Análise das relações de alterações miocárdicas

As comparações referentes às extensões das áreas de denervação, hipoperfusão (em repouso e estresse), fibrose e contratilidade ventricular são apresentadas na Figura 5.7. Os boxplots apresentam os valores de intervalos e medianas. As áreas de denervação foram significativamente maiores que as áreas de hipoperfusão de estresse induzido e áreas de hipoperfusão em repouso (ambos com ($P < 0,001$) e áreas com fibrose miocárdica ($P < 0,0001$).

Figura 5.7: Extensão relativa das áreas anormais nas imagens analisadas. As áreas são expressas como percentual em relação às áreas totais em três slices, i.e., nas porções apical, médio cavitário e basal do miocárdio. No boxplot da figura são observados os resultados de anormalidades em imagens (denervação, hipoperfusão total em estresse, hipocinesia, hipoperfusão em repouso e hipoperfusão em estresse induzido e fibrose). São representados em cada boxplot as seguintes informações: dados individuais, intervalos, mediana, primeiro e terceiro quartil.

Por outro lado, a extensão das áreas de hipoperfusão total de estresse não

foi significativamente diferente que a extensão das áreas denervadas ($P = 0,10$). Em pacientes individuais, uma significativa correlação foi verificada (Figura 5.8) entre a extensão das áreas miocárdicas com denervação e áreas com hipoperfusão em estresse induzido ($r = 0,78$; $P = 0,001$). Além disso, foi encontrada uma significativa correlação entre a denervação e áreas de hipoperfusão total em estresse ($r = 0,72$; $P = 0,005$). A correlação entre as áreas denervadas e fibrose miocárdica foi moderada ($r = 0,64$; $P = 0,017$). Uma correlação moderada ($r = 0,632$; $P = 0,02$) também foi verificada entre as áreas denervadas e hipocinéticas. Não foi encontrada uma significativa correlação entre as áreas de denervação e as áreas de hipoperfusão em repouso ($r = 0,38$; $P = 0,201$).

Por meio do coeficiente de correlação intraclass, uma forte concordância anatômica (i.e., sobreposição) foi verificada entre a localização da denervação e áreas de hipoperfusão total em estresse (concordância absoluta = 0,72) e uma moderada concordância entre a localização da denervação e hipoperfusão em estresse induzido (concordância absoluta = 0,43). Uma moderada concordância também foi verificada entre as áreas de denervação e defeitos de contratilidade ventricular (concordância absoluta = 0,65). Uma menor concordância foi encontrada entre as áreas denervadas e áreas fibróticas (concordância absoluta = 0,35) e entre as áreas denervadas e áreas de hipoperfusão em repouso (concordância absoluta = 0,26).

De forma complementar, a Figura 5.9 apresenta os gráficos de dispersão e as respectivas correlações entre as áreas denervadas e as áreas fibróticas obtidas por 3 diferentes técnicas: KMeans; thresholding com limiar de 75% do pixel de máxima intensidade do miocárdio segmentado; e thresholding com limiar referente a maximização da entropia de Tsallis. Para todas as técnicas foram obtidas correlações moderadas entre as áreas fibróticas e áreas denervadas, destacando a técnica de thresholding com limiar de 75% ($r = 0,64$; $P = 0,017$), seguido do thresholding com limiar referente a maximização da entropia de Tsallis com $q = 1$ ($r = 0,62$; $P = 0,022$) e com $q = 0,8$ ($r = 0,60$; $P = 0,03$), e por último a técnica de KMeans com ($r = 0,56$; $P = 0,046$).

De forma análoga, a Figura 5.10 apresenta os gráficos de dispersão e as respectivas correlações entre as áreas com defeitos de contratilidade ventricular e as áreas fibróticas obtidas por 3 diferentes técnicas: KMeans; thresholding com limiar

Figura 5.8: Representação da correlação entre a denervação por MIBG (eixo Y) e a extensão de hipoperfusão por MIBI, hipocinesia e fibrose por RMC. A extensão das áreas anormais é quantificada como o número de pixels em áreas anormais em três slices. Nos gráficos são visualizadas as correlações das áreas de hipoperfusão de estresse induzido (A), das áreas fibróticas por RMC (B), das áreas de hipoperfusão em repouso (C), das áreas de hipoperfusão de estresse induzido (D) e das áreas hipocinéticas (E).

Figura 5.9: Representação da correlação entre a denervação por MIBG (eixo Y) e a extensão de fibrose por RMC obtidas por diversas técnicas. A extensão das áreas anormais é quantificada como o número de pixels em áreas anormais em três slices. Nos gráficos são visualizadas as correlações das áreas de fibrose obtidas pela técnica de KMeans (A), das áreas fibróticas obtidas a partir do thresholding com limiar de 75% (B), e das áreas de fibrose obtidas a partir do thresholding com limiar referente a maximização da entropia de Tsallis para o valor de $q = 0,8$ (C) e para o valor de $q = 1$ (D).

de 75% do pixel de máxima intensidade do miocárdio segmentado; e thresholding com limiar referente a maximização da entropia de Tsallis. Foram obtidas correlações substanciais entre as áreas fibróticas e áreas hipocinéticas, destacando a técnica de thresholding com limiar referente a maximização da entropia de Tsallis com $q = 1$ ($r = 0,802$; $P = 0,001$), seguida das técnicas de thresholding com limiar de 75% ($r = 0,797$; $P = 0,001$) e da técnica de KMeans com ($r = 0,720$; $P = 0,005$). As áreas de fibrose obtidas com a técnica de thresholding com limiar referente a maximização da entropia de Tsallis com $q = 0,8$ apresentaram uma correlação

moderada com as áreas de hipocinesia ($r = 0,604$; $P = 0,028$).

A Figura 5.11 apresenta a sobreposição de diversas áreas anormais com áreas denervadas, expressas como a porcentagem da área total denervada. A mediana da sobreposição de áreas de hipoperfusão total em estresse com áreas de denervação foi a maior com 60,8% (intervalo 45,9%-74,5%), enquanto a mediana de sobreposição de hipoperfusão em estresse induzido com áreas denervadas foi de 31,5% (intervalo 14,3%-49,7%). A sobreposição dessas duas variáveis foi significativamente maior ($P < 0,0001$) que a sobreposição de áreas de hipoperfusão em repouso e fibrose (16,1% e intervalo 9,5%-32,8%; e 19,5% e intervalo 6,2%-32,8%, respectivamente) com as áreas de denervação.

As extensas áreas de hipoperfusão miocárdica em repouso e sob estresse parecem estar fortemente relacionadas com as áreas de denervação miocárdica. Esta estreita relação em extensão e localização anatômica, sugerem uma relação causal. Neste trabalho, as imagens de perfusão miocárdica com MIBI demonstraram áreas de fluxos sanguíneo miocárdico comprometidas em repouso e áreas maiores de comprometimento do fluxo sanguíneo regional durante o estresse. Deve-se notar que a heterogeneidade do fluxo sanguíneo nem sempre implica isquemia, certamente não em repouso, embora mais provável durante o estresse.

Sabe-se que a inervação simpática miocárdica é muito sensível a episódios de anormalidade de perfusão miocárdica e isquemia e pode resultar em depleção sináptica [7, 87]. Especula-se que episódios repetitivos de redução do fluxo sanguíneo miocárdico podem ser responsáveis pela extensão das áreas de denervação miocárdica observadas. A relação entre essa denervação cardíaca e taquiarritmias ventriculares, síncope e morte súbita na CCC é bem estabelecida [88].

A patogênese da cardiomiopatia chagásica é complexa e multifatorial. Neste trabalho, foram documentadas importantes alterações morfológicas e funcionais na perfusão miocárdica regional e na inervação simpática. Por meio dos resultados, especula-se que mudanças microvasculares ocorram primeiro e que a denervação miocárdica ocorre posteriormente como resultado da hipoperfusão ou isquemia repetitiva. A fibrose miocárdica ocorre de forma secundária à obstrução microvascular, sendo que o padrão de áreas fibróticas é consistente com o que tem sido descrito na cardiomiopatia chagásica e outras cardiomiopatias

Figura 5.10: Representação da correlação entre os defeitos de contratilidade ventricular pela área de hipocinesia por CINE-RMC (eixo Y) e a extensão de fibrose por RMC obtidas por diversas técnicas. A extensão das áreas anormais é quantificada como o número de pixels em áreas anormais em três slices. Nos gráficos são visualizadas as correlações das áreas de fibrose obtidas pela técnica de KMeans (A), das áreas fibróticas obtidas a partir do thresholding com limiar de 75% (B), e das áreas de fibrose obtidas a partir do thresholding com limiar referente a maximização da entropia de Tsallis para o valor de $q = 0,8$ (C) e para o valor de $q = 1$ (D).

não-aterosclerótica [24, 26].

Simões et al [7] estudaram três grupos de pacientes com aumento da gravidade da cardiomiopatia chagásica. Anormalidade de perfusão miocárdica em estresse ocorreram precocemente em todos os grupos analisados, mas a frequência de denervação por MIBG aumentou com o aumento da gravidade da disfunção de contratilidade miocárdica.

Figura 5.11: Sobreposição das áreas de hipoperfusão por MIBI e das áreas de fibrose por RMC com as áreas de denervação por MIBG. As áreas sobrepostas são quantificadas como porcentual do total da área denervada por MIBG em três slices. A sobreposição entre o total de hipoperfusão em estresse e por estresse induzido por MIBI com áreas denervadas em MIBG são significativamente maiores que em sobreposições de áreas de hipoperfusão em repouso por MIBI e de áreas fibróticas por RMC com as áreas denervadas por MIBG.

Análise da textura miocárdica e contratilidade ventricular

Os resultados referentes às análises da textura miocárdica e contratilidade ventricular em pacientes com CCC são apresentados neste tópico. Foram consideradas imagens de RT-RMC e CINE-RMC de 60 pacientes, sendo 20 com classificação prévia de padrão de fibrose focal, 20 com padrão de fibrose transmural e 20 com padrão de fibrose difusa.

Padrão de fibrose com a técnica de Realce tardio - RMC

Neste tópico são apresentados os resultados obtidos na classificação do padrão de fibrose a partir da técnica de RT-RMC.

A Tabela 5.4 apresenta os valores de acurácia obtidos na classificação do padrão de fibrose para RMC-RT para 6 classificadores e 3 métodos de amostragem considerando todos os atributos extraídos do miocárdio segmentado. Os atributos extraídos são referentes a dimensão fractal diferencial, entropia amostral e os que foram obtidos no Radiomics [22, 23], totalizando assim 98 atributos. Nesta análise vale destacar o valor de acurácia obtido no classificador Random Forest (87,78%) para o método de amostragem *Leave-one-out*. De forma complementar, a pior acurácia obtida nesta análise foi para o classificador J48 (78,33%) utilizando a técnica de validação cruzada com 10 camadas.

Tabela 5.4: Valores de acurácia obtidos para cada classificador e métodos de amostragem utilizados em todos os atributos extraídos do miocárdio em imagens de RMC com realce tardio

RMC-RT (Todos os atributos) - ACURÁCIA (%)			
	Validação cruzada (10 camadas)	Validação cruzada (90 camadas)	Validação cruzada (Leave-one-out)
Random Forest	86,67	87,22	87,78
J48	78,33	81,67	82,22
IBK	85,00	86,11	85,00
MLP	84,44	85,00	85,00
Logit Boost	82,22	81,11	82,22

A Tabela 5.5 apresenta o desempenho do classificador Random Forest, que apresentou uma das melhores avaliações em relação a acurácia. Nesta análise pode-se destacar os valores de precisão e revocação obtidas em cada classe de padrão de fibrose, resultando em elevados valores de área de curva ROC para todas as classes.

Tabela 5.5: Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-RT (Todos os atributos)

Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-RT (Todos os atributos)						
Classe	Taxa VP	Taxa FP	Precisão	Revocação	F-Measure	ROC (Área)
Focal	0,93	0,04	0,91	0,93	0,92	0,98
Transmural	0,81	0,09	0,81	0,81	0,81	0,93
Difuso	0,88	0,05	0,89	0,88	0,89	0,97
Média Ponderada	0,87	0,06	0,87	0,87	0,87	0,96

A Tabela 5.6 apresenta os valores de acurácia obtidos na classificação do padrão de fibrose para RMC-RT para 6 classificadores e 3 métodos de amostragem.

De modo a otimizar a análise da classificação com os atributos mais relevantes, foram aplicados métodos de seleção de atributos. Em relação ao método de seleção de atributos *CFS Subset Evaluator*, foram obtidos os seguintes atributos:

- Entropia amostral ($m = 3$);
- Box counting diferencial $h = (s * G)/M$;
- Box counting diferencial $h = s$;
- Cluster Shade (GLCM);
- Difference Variance (GLCM);
- Cluster Prominence (GLCM);
- Mediana (Primeira ordem);
- Robust Mean Absolute Deviation (Primeira ordem);
- Máximo (Primeira ordem);
- High Gray Level Zone Emphasis (GLSZM);
- Coarseness (NGTDM);
- Complexidade (NGTDM).

Nesta análise vale destacar o valor de acurácia obtido no classificadores Random Forest (89,44%) para o método de validação cruzada com 90 camadas. De forma complementar, a pior acurácia obtida nesta análise foi para o classificador J48 (78,33%) utilizando a técnica de validação cruzada com 90 camadas.

A Tabela 5.7 apresenta o desempenho do classificador Random Forest, que apresentou uma das melhores avaliações em relação a acurácia. Nesta análise pode-se destacar os valores de precisão e revocação obtidos em cada classe de padrão de fibrose, resultando em elevados valores de área de curva ROC para todas as classes.

A Tabela 5.8 apresenta os valores de acurácia obtidos na classificação do padrão de fibrose para RMC-RT para 6 classificadores e 3 métodos de amostragem. Para esta análise, foi utilizado o método de seleção de atributos *Wrapper Subset Evaluator*, que forneceu os seguintes atributos:

Tabela 5.6: Valores de acurácia obtidos para cada classificador e métodos de amostragem utilizados em todos os atributos extraídos do miocárdio em imagens de RMC com realce tardio

RMC-RT (Atributos Seleccionados I) - ACURÁCIA (%)			
	Validação cruzada (10 camadas)	Validação cruzada (90 camadas)	Validação cruzada (Leave-one-out)
Random Forest	87,22	89,44	88,33
J48	79,44	78,33	79,44
IBK	88,89	88,89	88,89
MLP	82,78	85,00	83,89
Logit Boost	86,67	85,00	86,11

Tabela 5.7: Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-RT (Atributos seleccionados I)

Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-RT (Atributos seleccionados I)						
Classe	Taxa VP	Taxa FP	Precisão	Revocação	F-Measure	ROC (Área)
Focal	0,91	0,02	0,94	0,91	0,93	0,98
Transmural	0,86	0,09	0,82	0,86	0,84	0,93
Difuso	0,9	0,04	0,91	0,9	0,91	0,97
Média Ponderada	0,89	0,05	0,89	0,89	0,89	0,96

- Box counting diferencial $h = s$;
- Difference Variance (GLCM);
- Skewness (Primeira ordem);
- Mean Absolute Deviation (Primeira ordem);
- Small Area Low Gray Level Emphasis (GLSZM);
- Coarseness (NGTDM);
- Complexidade (NGTDM).

Nesta análise vale destacar a acurácia obtida no classificador Random Forest (89,44%) para o método de amostragem *Leave-one-out*. De forma complementar, a pior acurácia obtida nesta análise foi para o classificador MLP (80%) utilizando a técnica de validação cruzada com 90 camadas.

A Tabela 5.9 apresenta o desempenho do classificador Random Forest, que apresentou uma das melhores avaliações em relação a acurácia com base nos

Tabela 5.8: Valores de acurácia obtidos para cada classificador e métodos de amostragem utilizados em todos os atributos extraídos do miocárdio em imagens de RMC com realce tardio

RMC-RT (Atributos Seleccionados II) - ACURÁCIA (%)			
	Validação cruzada (10 camadas)	Validação cruzada (90 camadas)	Validação cruzada (Leave-one-out)
Random Forest	88,89	89,44	89,44
J48	83,89	82,22	82,22
IBK	85,56	85,00	85,00
MLP	81,67	80,00	82,22
Logit Boost	86,11	83,33	84,44

atributos extraídos pelo método *Wrapper*. Nesta análise pode-se destacar os valores de precisão e revocação obtidos em cada classe de padrão de fibrose, resultando em elevados valores de área de curva ROC para todas as classes.

Tabela 5.9: Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-RT (Atributos seleccionados II)

Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-RT (Atributos seleccionados II)						
Classe	Taxa VP	Taxa FP	Precisão	Revocação	F-Measure	ROC (Área)
Focal	0,93	0,03	0,93	0,93	0,93	0,98
Transmural	0,85	0,08	0,83	0,85	0,84	0,94
Difuso	0,9	0,04	0,91	0,9	0,91	0,97
Média Ponderada	0,89	0,05	0,89	0,89	0,89	0,97

A Figura 5.12 apresenta um gráfico *Heatmap* com os valores obtidos para os 98 atributos analisados das porções apical, médio cavitário e basal de imagens de RT-RMC em 60 pacientes com CCC. As escalas das cores de vermelho representam as expressões dos valores obtidos dos atributos, sendo as cores mais escuras referentes aos valores de menores expressões dos atributos e as cores mais claras referentes aos valores de maiores expressões dos atributos. Visualmente é possível observar que a maior parte dos atributos de pacientes com padrão de fibrose focal apresentam cores mais escuras, indicando menor expressão quando comparados com os casos de padrão de fibrose transmural e difuso. Além disso, é possível destacar uma distribuição mais heterogênea dos valores expressos dos atributos para os casos com padrão transmural quando comparados com os mesmos atributos de casos com padrão de fibrose difuso.

A Figura 5.13 apresenta os valores de correlações expressos em um gráfico de

Figura 5.12: *Heatmap referente aos valores obtidos para cada atributo em relação ao miocárdio segmentado em imagens RT-RMC de 60 pacientes com CCC para as porções apical, médio cavitário e basal*

matriz de correlação referentes aos atributos analisados em imagens RT-RMC. Vale destacar que dos 15 diferentes atributos que foram selecionados pelas técnicas *CFS Subset Evaluator* e *Wrapper Subset Evaluator*, 9 são encontrados no maior cluster evidenciado no gráfico de matriz de correlações. Para os demais, 2 atributos foram encontrados no segundo maior cluster, 1 atributo para o terceiro maior cluster, 1 atributo para o quarto cluster e 2 atributos encontrados no quinto cluster.

Padrão de fibrose com a técnica CINE - RMC

Neste tópico são apresentados os resultados obtidos na classificação do padrão de fibrose a partir da técnica CINE-RMC.

A Tabela 5.10 apresenta os valores de acurácia obtidos na classificação do padrão de fibrose para CINE-RMC para 6 classificadores e 3 métodos de amostragem considerando todos os atributos extraídos do miocárdio segmentado. Os atributos extraídos são referentes a dimensão fractal diferencial e os que foram obtidos no Radiomics, totalizando assim 96 atributos. Nesta análise vale destacar a acurácia obtida no classificador Logit Boost (75,00%) para a técnica de validação cruzada com 10 camadas. De forma complementar, a pior acurácia obtida nesta análise foi para o classificador IBK (58,33%) utilizando a técnica de validação cruzada com 10 camadas.

A Tabela 5.11 apresenta o desempenho do classificador MLP, que apresentou a melhor avaliação em relação a acurácia. Nesta análise pode-se destacar os valores de precisão e revocação obtidos na classe difuso, resultando no valor de 0,94 referente a área de curva ROC.

A Tabela 5.12 apresenta os valores de acurácia obtidos na classificação do padrão de fibrose para CINE-RMC para 6 classificadores e 3 métodos de amostragem. De modo a otimizar a análise da classificação com os atributos mais relevantes, foram aplicados métodos de seleção de atributos. Para método de seleção de atributos *CFS Subset Evaluator*, foram obtidos os seguintes atributos:

- Box counting diferencial $h = (s * G)/M$;
- Box counting diferencial $h = s$;
- Gray Level Non Uniformity (GLDM);

Figura 5.13: Heatmap referente à matriz de auto correlação e correlações cruzadas entre os valores dos 98 atributos analisados em RT-RMC. As características de textura foram reordenados após o agrupamento hierárquico para a visualização de diferentes clusters de atributos. Cinco conjuntos de atributos de textura foram evidenciados. Os círculos azuis indicam correlações positivas, enquanto os círculos vermelhos indicam correlações negativas. Quanto maior a área do círculo e mais escura a cor, maior a correlação entre as variáveis.

- Small Dependence Emphasis (GLDM);
- Mean Absolute Deviation (Primeira ordem).

Tabela 5.10: Valores de acurácia obtidos para cada classificador e métodos de amostragem utilizados em todos os atributos extraídos do miocárdio em imagens CINE-RMC

RMC-CINE (Todos os atributos) - ACURÁCIA (%)			
	Validação cruzada (10 camadas)	Validação cruzada (90 camadas)	Validação cruzada (Leave-one-out)
Random Forest	63,33	66,11	66,67
J48	62,22	65,00	64,44
IBK	58,33	59,44	59,44
MLP	72,22	73,89	71,67
Logit Boost	75,00	71,67	73,89

Tabela 5.11: Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-CINE (Todos os atributos)

Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-CINE (Todos os atributos)						
Classe	Taxa VP	Taxa FP	Precisão	Revocação	F-Measure	ROC (Área)
Focal	0,72	0,13	0,73	0,72	0,72	0,87
Transmural	0,7	0,01	0,67	0,7	0,69	0,81
Difuso	0,83	0,06	0,86	0,83	0,85	0,94
Média Ponderada	0,75	0,12	0,75	0,75	0,75	0,87

Tabela 5.12: Valores de acurácia obtidos para cada classificador e métodos de amostragem utilizados em todos os atributos extraídos do miocárdio em imagens CINE-RMC

RMC-CINE (Atributos Seleccionados I) - ACURÁCIA (%)			
	Validação cruzada (10 camadas)	Validação cruzada (90 camadas)	Validação cruzada (Leave-one-out)
Random Forest	71,11	72,78	72,78
J48	70,00	70,00	68,33
IBK	73,89	70,56	70,56
MLP	68,33	72,78	71,67
Logit Boost	70,00	71,67	71,11

Nesta análise vale destacar a acurácia obtida no classificador IBK (73,89%) para a técnica de validação cruzada com 10 camadas. De forma complementar, as piores amostragens obtidas nesta análise foram para os classificadores J48 (68,33%)

utilizando a técnica de validação cruzada leave-one-out e MLP (68,33%) utilizando a técnica de validação cruzada com 10 camadas.

A Tabela 5.13 apresenta o desempenho do classificador IBk, que apresentou a melhor avaliação em relação a acurácia. Nesta análise pode-se destacar os valores de precisão e revocação obtidos nas classes difuso e focal, resultando nos valores de 0,86 e 0,79 referentes às áreas de curva ROC, respectivamente.

Tabela 5.13: *Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-CINE (Atributos selecionados I)*

Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-CINE (Atributos selecionados I)						
Classe	Taxa VP	Taxa FP	Precisão	Revocação	F-Measure	ROC (Área)
Focal	0,67	0,09	0,78	0,67	0,72	0,79
Transmural	0,71	0,18	0,66	0,71	0,68	0,77
Difuso	0,83	0,11	0,78	0,83	0,81	0,86
Média Ponderada	0,74	0,13	0,74	0,74	0,74	0,81

A Tabela 5.14 apresenta os valores de acurácia obtidos na classificação do padrão de fibrose para CINE-RMC para 6 classificadores e 3 métodos de amostragem. De modo a otimizar a análise da classificação com os atributos mais relevantes, foram aplicados métodos de seleção de atributos. Para método de seleção de atributos *Wrapper Subset Evaluator*, foram obtidos os seguintes atributos:

- Box counting diferencial $h = (s * G)/M$;
- Box counting diferencial $h = s$;
- ID (GLCM);
- Skewness (Primeira ordem);
- Uniformidade (Primeira ordem);
- Máximo (Primeira ordem)
- Size Zone Non Uniformity (GLSZM).

Nesta análise vale destacar a acurácia obtida no classificador Logit Boost (75,56%) para o método de amostragem de validação cruzada leave-one-out e para

90 camadas. De forma complementar, o pior valor de acurácia obtido nesta análise foi para o classificador IBK (59,44%) utilizando a técnica de validação cruzada com 10 camadas.

Tabela 5.14: Valores de acurácia obtidos para cada classificador e métodos de amostragem utilizados em todos os atributos extraídos do miocárdio em imagens CINE-RMC

RMC-CINE (Atributos Seleccionados II) - ACURÁCIA (%)			
	Validação cruzada (10 camadas)	Validação cruzada (90 camadas)	Validação cruzada (Leave-one-out)
Random Forest	72,78	70,56	71,11
J48	65,56	64,44	63,89
IBK	59,44	61,11	61,11
MLP	72,78	69,44	71,11
Logit Boost	71,11	75,56	75,56

A Tabela 5.15 apresenta o desempenho do classificador Logit Boost, que apresentou a melhor avaliação em relação a acurácia. Nesta análise pode-se destacar os valores de precisão e revocação obtidas nas classes difuso e focal, resultando nos valores de 0,90 e 0,91 referentes as áreas de curva ROC, respectivamente.

Tabela 5.15: Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-CINE (Atributos seleccionados II)

Desempenho do melhor classificador avaliado - RMC-CINE (Atributos seleccionados II)						
Classe	Taxa VP	Taxa FP	Precisão	Revocação	F-Measure	ROC (Área)
Focal	0,82	0,11	0,79	0,82	0,80	0,91
Transmural	0,68	0,18	0,65	0,68	0,67	0,79
Difuso	0,77	0,08	0,84	0,77	0,80	0,90
Média Ponderada	0,76	0,12	0,76	0,76	0,76	0,87

A Figura 5.14 apresenta um gráfico *Heatmap* com os valores obtidos para os 96 atributos analisados das porções apical, médio cavitário e basal de imagens de CINE-RMC de 60 pacientes com CCC. As escalas das cores de vermelho representam a expressão do valor obtido dos atributos, sendo as cores mais escuras referentes aos valores de menores expressões dos atributos e as cores mais claras referentes aos valores de maiores expressões dos atributos. Visualmente é possível observar que a maior parte dos atributos de pacientes com padrão de fibrose focal apresentam cores mais escuras, indicando menor expressão quando comparados com os casos de padrão

de fibrose transmural e difuso, embora de forma mais discreta quando comparado com o *Heatmap* da Figura 5.12. Além disso, grande parte dos atributos obtidos de pacientes com padrão transmural e difuso não apresentam uma separação tão nítida visualmente quando comparados com a mesma análise feita em RT-RMC. Essa diferença pode ser corroborada com o fato da RT-RMC ser a técnica padrão-ouro para análise do tecido miocárdico devido a utilização do contraste gadolínio [11, 26]. De forma complementar, os valores obtidos pelos atributos nessa análise refletem nos menores valores de acurácia obtidos pelos classificadores quando comparados com a análise em RT-RMC.

A Figura 5.15 apresenta os valores de correlações expressos em um gráfico de matriz de correlação referentes aos atributos analisados em imagens CINE-RMC. Vale destacar que dos 10 diferentes atributos que foram selecionados pelas técnicas *CFS Subset Evaluator* e *Wrapper Subset Evaluator*, 1 atributo foi encontrado no maior cluster evidenciado no gráfico de matriz de correlações. Para os demais, 3 atributos foram encontrados no segundo maior cluster, 3 atributos para o terceiro maior cluster e 3 atributos para o quarto cluster.

No entanto, os resultados obtidos pelos classificadores na análise tecidual por CINE-RMC, permite distinguirmos de forma razoável o padrão de fibrose mesmo com os valores de acurácia inferiores aos obtidos na análise por RT-RMC. A Figura 5.16 reforça a separação das classes a partir dos valores expressos em todos os atributos analisados entre os padrões de fibrose para CINE-RMC e RT-RMC. O padrão de fibrose focal é representado na figura como o destaque na distinção com os demais padrões, embora seja mais evidente sua diferença na análise por RT-RMC quando comparada com a análise por CINE-RMC.

No estudo realizado por Wuest [89], foi avaliada a aplicação do contraste gadolínio antes da aquisição de imagens CINE em pacientes com infarto miocárdico. O estudo realizou a comparação da detecção e quantificação de obstrução microvascular e fibrose quando comparado com imagens adquiridas por realce tardio. Adicionalmente, o tamanho do infarto em imagens CINE-RMC apresentaram uma forte concordância com imagens RT-RMC, sugerindo essa abordagem como uma alternativa para pacientes com dificuldades em cumprir todo o protocolo de aquisição de RMC.

Figura 5.14: *Heatmap referente aos valores obtidos para cada atributo em relação ao miocárdio segmentado em imagens CINE-RMC de 60 pacientes com CCC para as porções apical, médio cavitário e basal.*

Figura 5.16: Comparação visual entre os Heatmaps referentes aos valores obtidos para cada atributo em relação ao miocárdio segmentado em imagens CINE-RMC e RT-RMC de 60 pacientes com CCC para as porções apical, médio cavitário e basal. Visualmente é possível verificarmos uma separação mais evidente entre o padrão de fibrose focal com os demais padrões tanto nos atributos obtidos em CINE-RMC quanto nos atributos obtidos em RT-RMC, embora de forma mais expressiva neste último.

No estudo realizado por Baessler [90], foi verificada que a análise de textura é capaz de permitir o diagnóstico de infarto do miocárdio subagudo e crônico em imagens CINE-RMC sem a utilização de contraste.

Os resultados obtidos no presente estudo corroboram os estudos mencionados acima, reforçando algumas questões que implicam na qualidade e eficiência do diagnóstico, além do gerenciamento do tempo de aquisição dos exames. Embora o contraste gadolínio seja seguro, é contra-indicado para pacientes que apresentam insuficiência renal. O aumento e disponibilização de recursos computacionais junto com o desenvolvimento e validação de técnicas modernas de pós-processamento, aumentam as possibilidades de elaboração de novas estratégias otimizadas de aquisição de imagens de RMC, permitindo assim a redução de custos para estabelecimentos de saúde privados e para o setor público, além de trazer um maior conforto e menor tempo de aquisição para pacientes, que em muitos casos tem dificuldades de realizarem completamente um protocolo de aquisição longo devido aos acometimentos que possuem.

Análise de contratilidade ventricular

Neste tópico são apresentados os resultados obtidos referentes a contratilidade ventricular a partir de imagens CINE-RMC e suas respectivas correlações com a quantificação de fibrose por RT-RMC. Além disso são apresentadas as distribuições da contratilidade ventricular para padrão de fibrose referentes aos 60 pacientes com CCC.

A Figura 5.17 apresenta os gráficos de dispersão e as respectivas correlações entre as áreas com defeitos de contratilidade ventricular e as áreas fibróticas obtidas por 3 diferentes técnicas: KMeans; thresholding com limiar de 75% do pixel de máxima intensidade do miocárdio segmentado; e thresholding com limiar referente a maximização da entropia de Tsallis.

Foram obtidas correlações moderadas entre as áreas fibróticas e áreas hipocinéticas, destacando a técnica de KMeans com ($r = 0,539$; $P < 0,001$) e a técnica de thresholding com limiar referente a maximização da entropia de Tsallis com $q = 0,8$ ($r = 0,533$; $P < 0,001$) e com $q = 1,0$ ($r = 0,531$; $P < 0,001$). As áreas de fibrose obtidas com a técnica de thresholding com limiar de 75% apresentaram

Figura 5.17: Representação da correlação entre os defeitos de contratilidade ventricular pela área de hipocinesia por CINE-RMC (eixo Y) e a extensão de fibrose por RMC obtidas por diversas técnicas. A extensão das áreas anormais é quantificada como o número de pixels em áreas anormais em três slices. Nos gráficos são visualizadas as correlações das áreas de fibrose obtidas pela técnica de KMeans (A), das áreas fibróticas obtidas a partir do thresholding com limiar de 75% (B), e das áreas de fibrose obtidas a partir do thresholding com limiar referente a maximização da entropia de Tsallis para o valor de $q = 0,8$ (C) e para o valor de $q = 1$ (D).

uma correlação moderada com as áreas de hipocinesia ($r = 0,476$; $P < 0,001$).

As comparações das extensões referentes às áreas de hipocinesia para cada um dos três padrões de fibrose são apresentadas na Figura 5.18. Os boxplots apresentam os valores de intervalos e medianas. Para todas as combinações de comparações, ou seja, difuso e transmural; difuso e focal; e transmural e focal, foram obtidas diferenças significativas ($P < 0,001$), sendo os maiores valores associados ao padrão difuso, seguido do padrão transmural e por último o padrão focal.

Em um estudo recente realizado por Zhang [91], foi analisada a avaliação

Figura 5.18: Extensão relativa das áreas anormais nas imagens analisadas. As áreas são expressas como percentual em relação às áreas totais em três slices, i.e, nas porções apical, médio cavitário e basal do miocárdio. No boxplot da figura são observados os resultados de anormalidades de contratilidade ventricular em imagens de pacientes com padrão de fibrose difuso, transmural e focal. São representados em cada boxplot as seguintes informações: dados individuais, intervalos, mediana, primeiro e terceiro quartil.

da viabilidade miocárdica sem a injeção do agente de contraste gadolínio. Os pesquisadores utilizaram técnicas de *deep-learning* para identificar a presença e a extensão de fibrose miocárdica em RMC a partir de características relacionadas com o movimento global e local em um conjunto de imagens CINE de pacientes com infarto miocárdico. O estudo permitiu a confirmação e a presença em termos de posição e extensão de infarto miocárdico crônico, de modo que o movimento da parede miocárdica pode ser usado para prever com precisão as áreas crônicas de infarto miocárdico por meio de técnicas de *deep-learning*.

Em nosso estudo a correlação verificada entre fibrose e defeitos de contratilidade ventricular corrobora com estudos que sugerem um relacionamento topográfico entre denervação, fibrose e hipocinesia [92, 7, 93, 16]. A presença de fibrose miocárdica e defeitos de contratilidade ventricular são associados com arritmias ventriculares em pacientes com CCC [92], que por sua vez, são associadas com disfunção ventricular. Esses fatores em conjunto podem potencializar um pior

prognóstico para esses pacientes independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

É provável que uma combinação de técnicas de *deep-learning* para análise da contratilidade ventricular e análise das diferenças de textura miocárdica possam levar a resultados mais precisos e aprimorados. De toda forma, a realização de RMC sem contraste a base de gadolínio não é totalmente viável na prática clínica. A barreira atual mais importante é a falta de evidências de estudos prospectivos multicêntricos com resultados que provam que métodos sem contrastes possam detectar a presença e a extensão da lesão do tecido miocárdico de forma segura e não inferiores aos métodos existentes que dependem da injeção de gadolínio [94].

O entendimento da CCC podem melhorar com a aquisição de estudos repetidos ao longo tempo dos pacientes, de forma que as informações obtidas nas imagens possam ser úteis no desenvolvimento de uma estratégia otimizada de aquisições de imagens cardíaca não-invasivas em pacientes chagásicos e consequentemente no manejo clínico.

CONCLUSÃO

Nesta tese, foram apresentados e discutidos os resultados da investigação da cardiomiopatia chagásica crônica através da aplicação e desenvolvimento de métodos de segmentação, corregristo e análise de imagens médicas para avaliação da caracterização tecidual, contratilidade ventricular, perfusão miocárdica e inervação autonômica simpática.

O conjunto de técnicas desenvolvidas referente ao processo de segmentação automática do miocárdio é considerado uma abordagem alternativa para reduzir o tempo necessário para a segmentação da área miocárdica, junto com a delineação das bordas epicárdicas e endocárdicas. Nossos achados sugerem que os métodos propostos na segmentação miocárdica apresentam confiabilidade similar ao traçado manual, embora independente de interação com usuário. O pipeline proposto com Contorno Ativo Geodésico permite uma avaliação superior quando comparado com a técnica de contorno ativo clássico, além de ser mais efetivo quando comparado com técnicas de *deep learning*, as quais requerem um extenso conjunto de dados para treinamento e que se destinam muitas vezes em apenas uma aplicação com uma subpopulação específica de casos. As extrações efetivas referentes às medidas obtidas por meio da segmentação miocárdica automática permitem uma melhor avaliação da viabilidade miocárdica e, conseqüentemente, para o desenvolvimento de aplicações clínicas confiáveis.

Dessa forma, podemos concluir que o desenvolvimento do conjunto de técnicas propostas neste trabalho permite uma análise integrada das informações, corroborando com uma melhor compreensão das relações entre o dano tecidual, os

defeitos de contratilidade ventricular, distúrbios microvasculares e da denervação autonômica causadas durante a cardiomiopatia chagásica crônica. De forma complementar, a ferramenta desenvolvida pode revelar informações relevantes sobre as alterações estruturais e funcionais associadas com os mecanismos fisiopatológicos da cardiomiopatia chagásica.

As análises de textura miocárdica em imagens RT-RMC e CINE-RMC realizadas neste trabalho reforçaram alguns aspectos referentes às diferenças nos padrões de fibrose miocárdica. Foram observados excelentes valores de acurácia obtidos pelos classificadores em análises envolvendo imagens de RT-RMC (com valores entre 78,33% e 89,44%) e em análises envolvendo imagens CINE-RMC (com o maior valor de acurácia igual a 75,56%). Vale destacar que a técnica de box-counting diferencial e alguns descritores obtidos no *Radiomics* forneceram atributos relevantes que contribuíram nas melhores classificações em ambas as análises. Esses achados podem ser justificados pela capacidade dos métodos em analisarem a complexidade do padrão de textura das imagens, fornecendo valores que diferenciam de forma eficiente os tipos de padrões de fibrose na CCC. Essa análise combinada com a quantificação de fibrose, denervação e defeitos de contratilidade ventricular fornecem evidências mais detalhadas que podem auxiliar em um diagnóstico mais preciso.

As técnicas e análises propostas neste trabalho podem contribuir e auxiliar no direcionamento de tratamentos e tomadas de decisão de modo a evitar ou amenizar piores prognósticos aos pacientes acometidos. Adicionalmente, a análise de textura miocárdica em imagens CINE-RMC levantou questões relacionadas a otimização do processo de aquisição de imagens e da injeção de contraste em situações de contra indicação em determinados pacientes. Essa abordagem aliada à técnicas de *deep learning*, podem ser úteis no desenvolvimento de estratégias e protocolos de aquisições otimizados em pacientes acometidos com diversas cardiopatias, além de fornecerem uma diminuição de custos referentes aos materiais e medicamentos utilizados para a realização desses procedimentos em diversos estabelecimentos de saúde.

Entre as limitações encontradas neste estudo, podemos observar a dificuldade em estabelecermos um número alto de pacientes e a execução dos 4 exames (RMC, SPECT- ^{123}I -MIBG, SPECT- ^{99m}Tc -MIBI em repouso e SPECT- ^{99m}Tc -MIBI

em estresse) em um curto período de tempo, de modo a evitar a possibilidade de alterações no quadro clínico dos pacientes entre os diferentes exames. Além disso, neste estudo não foi realizada a quantificação de fibrose, denervação e isquemia na ponta do ventrículo esquerdo, que são observadas em imagens de eixo longo vertical.

Apesar de ser um estudo direcionado e aplicado em pacientes com cardiomiopatia chagásica crônica, o conjunto de técnicas de processamento e análise de imagens foram projetados e desenvolvidos de forma genérica com a finalidade de permitir a sua reutilização para diversos outros estudos e aplicações que envolvam outras cardiomiopatias.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- [1] BRAUNWALD, E. et al. Braunwald Heart's Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. *Saunders*, 2008.
- [2] MUÑOZ-SARAVIA, S. G. et al. Chronic Chagas' heart disease: A disease on its way to becoming a worldwide health problem: Epidemiology, etiopathology, treatment, pathogenesis and laboratory medicine. *Heart Failure Reviews*, v. 17, n. 1, p. 45–64, 2012. ISSN 13824147.
- [3] MENDIS, S.; PUSKA, P.; NORRVING, B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. *World Health Organization*, p. 2–14, 2011.
- [4] PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *The Lancet infectious diseases*, v. 1, p. 92–100, 2001. ISSN 1473-3099.
- [5] MARIN-NETO, J. A.; SIMÕES, M. V.; SARABANDA, Á. V. L. Cardiopatía Chagásica. *Arq. Bras. Cardiologia*, v. 72, n. 3, p. 247–263, 1999.
- [6] VOLPE, G. J. et al. Left Ventricular Scar and Prognosis in Chronic Chagas Cardiomyopathy. v. 72, n. 21, 2018.
- [7] SIMOES, M. V.; PINTYA, A. O. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. *The American journal of ...*, Division of Cardiology, Medical School of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo, Brazil., v. 86, n. 9, p. 975–981, 2000.
- [8] MARIN-NETO, J. A. et al. *Pathogenesis of chronic Chagas heart disease*. 2007. 1109–1123 p.

*De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

- [9] MACIEL, B. C.; Marin Neto, J. A. *Manual de Condutas Clínicas Cardiológicas*. [S.l.: s.n.], 2005.
- [10] IBRAHIM, T. et al. Quantitative measurement of infarct size by contrast-enhanced magnetic resonance imaging early after acute myocardial infarction: Comparison with single-photon emission tomography using Tc99m-sestamibi. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 45, p. 544–552, 2005. ISSN 07351097.
- [11] MOON, J. C. C. et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 43, p. 2260–2264, 2004. ISSN 07351097.
- [12] GERALDES, C. F. G. C.; LAURENT, S. Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast media & molecular imaging*, v. 4, p. 1–23, 2009. ISSN 1555-4317.
- [13] Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, Oliveira AC, Albuquerque AS, R. C.; Nomura CH, A. C. *II Diretriz de Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia e do Colégio Brasileiro de Radiologia*. [S.l.]: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2014.
- [14] BOGAERT, J.; DYMARKOWSKI, S.; TAYLOR, A. *Clinical Cardiac MRI*. [S.l.]: Springer, 2005. 549 p. ISBN 3540401709.
- [15] ROCHITTE, C. E. et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: A marker of disease severity. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 46, p. 1553–1558, 2005. ISSN 07351097.
- [16] GADIOLI, L. P. et al. The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy: Chagas disease, denervation and arrhythmia. *Journal of Nuclear Cardiology*, v. 25, n. 1, p. 75–83, 2018. ISSN 15326551.

- [17] ANDRADE, Z. A. et al. Myocardial changes in acute *Trypanosoma cruzi* infection. Ultrastructural evidence of immune damage and the role of microangiopathy. *The American journal of pathology*, v. 144, p. 1403–1411, 1994. ISSN 0002-9440.
- [18] MARIN-NETO, J. A. et al. *Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease*. 1995. 826–834 p.
- [19] MIRANDA, C. H. et al. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, v. 52, n. 4, p. 504–10, apr 2011. ISSN 1535-5667.
- [20] MCVEIGH, E. R. *MRI of myocardial function: Motion tracking techniques*. 1996. 137–150 p.
- [21] CROISILLE, P. et al. Differentiation of viable and nonviable myocardium by the use of three-dimensional tagged MRI in 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation*, v. 99, n. 2, p. 284–291, 1999. ISSN 0009-7322.
- [22] KUMAR, V. et al. Radiomics: The process and the challenges. *Magnetic Resonance Imaging*, v. 30, n. 9, p. 1234–1248, 2012. ISSN 0730725X.
- [23] AERTS, H. J. W. L. et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nature communications*, v. 5, p. 4006, 2014. ISSN 2041-1723.
- [24] MCCROHON, J. A. et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, v. 108, p. 54–59, 2003. ISSN 00097322.
- [25] MAHRHOLDT, H. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Human Myocarditis: A Comparison to Histology and Molecular Pathology. *Circulation*, v. 109, p. 1250–1258, 2004. ISSN 00097322.

- [26] VOLPE, G. J. et al. Left Ventricular Scar and Prognosis in Chronic Chagas Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, Elsevier USA, v. 72, n. 21, p. 2567–2576, nov 2018. ISSN 15583597.
- [27] PENFIELD, J. G.; REILLY, R. F. What nephrologists need to know about gadolinium. *Nature clinical practice. Nephrology*, v. 3, p. 654–668, 2007. ISSN 1745-8331.
- [28] HIGUCHI, M. D. L. et al. *Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: Current status and new developments*. 2003. 96–107 p.
- [29] SARA, L. et al. II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v. 103, n. 6 Suppl 3, p. 1–86, 2014. ISSN 1678-4170.
- [30] CHERRY, S. R.; SORENSON, J. A.; PHELPS, M. E. *Physics in Nuclear Medicine*. 3^a ed. ed. [S.l.: s.n.], 2003. 523 p. ISBN 9780721683416.
- [31] MENEGHETTI, J. C.; CHALELA, W. A. Radiotraçadores. *Arq. Bras. Cardiologia*, v. 86, 2006.
- [32] MARIN-NETO, J. A. et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *American Journal of Cardiology*, v. 69, p. 780–784, 1992. ISSN 00029149.
- [33] HISS, F. C. et al. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*, v. 2, p. 164–172, 2009.
- [34] CARRIÓ, I. Cardiac neurotransmission imaging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, v. 42, p. 1062–1076, 2001. ISSN 0161-5505.
- [35] Sisson, J. C. et al. Metaiodobenzylguanidine as an index of the adrenergic nervous system integrity and function. *Journal of nuclear medicine : official*

- publication, *Society of Nuclear Medicine*, v. 28, n. 10, p. 1620–1624, 1987. ISSN 0161-5505.
- [36] PERONA, P.; MALIK, J. Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, v. 12, n. 7, p. 629–639, jul 1990. ISSN 01628828.
- [37] GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. *Processamento Digital de Imagens*. [S.l.]: Prentice Hall, 2009. 624 p.
- [38] SETHIAN, J. A. *Level Set Methods and Fast Marching Methods*. 2003. 79–79 p.
- [39] CASELLES, V.; KIMMEL, R.; SAPIRO, G. Geodesic active contours. *International Journal of Computer Vision*, v. 10, p. 1467–75, 1997. ISSN 1057-7149.
- [40] KASS, M.; WITKIN, A.; TERZOPOULOS, D. Active Contour Models. *International Journal of Computer Vision*, p. 321–331, 1988.
- [41] PETITJEAN, C.; DACHER, J. N. *A review of segmentation methods in short axis cardiac MR images*. 2011. 169–184 p.
- [42] TSALLIS, C. *Introduction to nonextensive statistical mechanics: Approaching a complex world*. [S.l.: s.n.], 2009. 1–382 p. ISBN 9780387853581.
- [43] DINIZ, P. R. B. et al. Brain tissue segmentation using q-entropy in multiple sclerosis magnetic resonance images. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas médicas e biológicas / Sociedade Brasileira de Biofísica ... [et al.]*, v. 43, n. 1, p. 77–84, jan 2010. ISSN 1414-431X.
- [44] TSALLIS, C. Nonextensive Statistics: Theoretical, Experimental and Computational Evidences and Connections. *Brazilian Journal of Physics*, v. 29, 1999.
- [45] BACKES, A. R.; BRUNO, O. M. Fractal and Multi-Scale Fractal Dimension analysis : a comparative study of Bouligand-Minkowski method. *Dimension Contemporary German Arts And Letters*, v. 11, p. 8, 2008.

- [46] PANIGRAHY, C. et al. An approximated box height for Differential-Box-Counting method to estimate fractal dimensions of gray-scale images. *Entropy*, v. 19, n. 10, 2017. ISSN 09273131.
- [47] SOTIRAS, A.; DAVATZIKOS, C.; PARAGIOS, N. Deformable medical image registration: A survey. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 32, p. 1153–1190, 2013. ISSN 02780062.
- [48] CHUMCHOB, N.; CHEN, K. A robust affine image registration method. *International Journal of Numerical Analysis and Modeling*, v. 6, p. 311–334, 2009. ISSN 17055105.
- [49] HAJNAL, J. V.; HAWKES, D.; Derek L.G. Hill. *Medical Image Registration (Biomedical Engineering)*. [S.l.: s.n.], 2001. 392 p. ISBN 0849300649.
- [50] BEUTEL, J.; SONKA, M.; FITZPATRICK, J. M. *Handbook of Medical Imaging*. [S.l.: s.n.], 2000. 597–599 p.
- [51] YOO, T. S. *Insight into Images*. [S.l.: s.n.], 2004. 393 p. ISBN 1-56881-217-5.
- [52] CRUM, W. R. *Non-rigid image registration: theory and practice*. 2004. S140–S153 p.
- [53] ZHU, C. et al. *Algorithm 778: L-BFGS-B: Fortran subroutines for large-scale bound-constrained optimization*. 1997. 550–560 p.
- [54] LIM, J.-H.; ONG, S.-H.; XIONG, W. *Biomedical Image Understanding: Methods and Applications*. [S.l.]: Wiley, 2015. 496 p. ISBN 978-1-118-71515-4.
- [55] THIRION, J. Fast non-rigid matching of 3D medical images. *Inria*, n. May, 1995. Disponível em: <<http://hal.inria.fr/inria-00077268/>>.
- [56] WISSMANN, L. et al. MRXCAT: Realistic numerical phantoms for cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, v. 16, n. 1, p. 1–11, 2014. ISSN 1532429X.
- [57] SUINESIAPUTRA, A. et al. A collaborative resource to build consensus for automated left ventricular segmentation of cardiac MR images. *Medical Image*

- Analysis*, Elsevier B.V., v. 18, n. 1, p. 50–62, 2014. ISSN 13618415. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2013.09.001>>.
- [58] HUDSON, H. M.; LARKIN, R. S. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE transactions on medical imaging*, v. 13, p. 601–609, 1994. ISSN 0278-0062.
- [59] CABAN, J. J.; JOSHI, A.; NAGY, P. Rapid development of medical imaging tools with open-source libraries. *Journal of Digital Imaging*, v. 20, n. SUPPL. 1, p. 83–93, 2007. ISSN 08971889.
- [60] HANSEN, C. D.; JOHNSON, C. R. *The Visualization Handbook*. [s.n.], 2004. 984 p. ISBN 012387582X. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/book/9780123875822>>.
- [61] DESERNO, T. M. Fundamentals of Biomedical Image Processing. In: *Biomedical Image Processing*. [s.n.], 2011. p. 1–51. ISBN 978-3-642-15816-2. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-15816-2_1>.
- [62] SUMMERFIELD, M. *Advanced Qt Programming: Creating Great Software with C++ and Qt 4*. [S.l.: s.n.], 2010. 553 p. ISSN 0321635906. ISBN 0321635906.
- [63] EGGER, J. et al. Pituitary Adenoma Volumetry with 3D Slicer. *PLoS ONE*, v. 7, n. 12, 2012. ISSN 19326203.
- [64] PAREKH, V. et al. HHS Public Access. v. 06973, p. 1–45, 2017.
- [65] GERIG, G. et al. Nonlinear anisotropic filtering of MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, v. 11, n. 2, p. 221–232, 1992. ISSN 0278-0062.
- [66] WHITAKER, R. T. Characterizing first and second-order patches using geometry-limited diffusion.
- [67] Senra Filho, A.; BARIZON, G.; MURTA, L. Myocardium segmentation improvement with anisotropic anomalous diffusion filter applied to cardiac magnetic resonance imaging. In: *Computing in Cardiology*. [S.l.: s.n.], 2014. v. 41, n. January. ISSN 2325887X 23258861.

- [68] JOHNSON, H. J.; MCCORMICK, M. M.; IBANEZ, L. *The ITK Software Guide: Introduction and Development Guidelines version 4.6*. [s.n.], 2015. 248 p. ISBN 1930934270. Disponível em: <<https://itk.org/>>.
- [69] TSALLIS, C. Possible generalization of Boltzmann-Gibbs statistics. *Journal of Statistical Physics*, v. 52, n. 1-2, p. 479–487, 1988. ISSN 00224715.
- [70] Portes de Albuquerque, M. et al. Image thresholding using Tsallis entropy. *Pattern Recognition Letters*, v. 25, n. 9, p. 1059–1065, 2004. ISSN 01678655.
- [71] BARIZON, G. C. et al. Relationship between microvascular changes, autonomic denervation, and myocardial fibrosis in Chagas cardiomyopathy: Evaluation by MRI and SPECT imaging. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*, 2018. ISSN 1532-6551.
- [72] MADDAHI, J. et al. Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi SPECT in the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol*, v. 66, n. 13, p. 55E–62E, 1990.
- [73] LANZA, G. A. et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by [123I]metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *Circulation*, v. 96, p. 821–826, 1997. ISSN 0009-7322.
- [74] SILVA, L. E. V. et al. Two-dimensional sample entropy: assessing image texture through irregularity. *Biomedical Physics & Engineering Express*, IOP Publishing, v. 2, n. 4, p. 1–11, 2016. ISSN 2057-1976. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1088/2057-1976/2/4/045002>>.
- [75] REZENDE, S. O. *Sistemas Inteligentes Fundamentos e Aplicações*. [S.l.: s.n.], 2003. ISBN 9788520416839.
- [76] GUO, L. et al. Robust prediction of fault-proneness by random forests. *Proceedings - International Symposium on Software Reliability Engineering, ISSRE*, p. 417–428, 2004. ISSN 10719458.
- [77] WU, X. et al. *Top 10 algorithms in data mining*. [S.l.: s.n.], 2008. 1–37 p. ISSN 02191377. ISBN 1011500701.

- [78] AHA, D. W.; KIBLER, D.; ALBERT, M. K. Instance-Based Learning Algorithms. *Machine Learning*, 1991. ISSN 15730565.
- [79] DUDA, R. O.; HART, P. E.; STORK, D. G. Pattern Classification (2nd ed .). *Computational Complexity*, 1998.
- [80] FRIEDMAN, J.; HASTIE, T.; TIBSHIRANI, R. Additive logistic regression: a statistical view of boosting (With discussion and a rejoinder by the authors). *The Annals of Statistics*, v. 28, n. 2, p. 337–407, 2000. ISSN 0090-5364.
- [81] LEWANDOWSKI, C. M.; CO-INVESTIGATOR, N.; LEWANDOWSKI, C. M. Correlation-based Feature Selection for Discrete and Numeric Class Machine Learning. *The effects of brief mindfulness intervention on acute pain experience: An examination of individual difference*, 2015. ISSN 1098-6596.
- [82] KOHAVI, R.; JOHN, G. H. Wrappers for feature subset selection. *Artificial Intelligence*, 1997. ISSN 00043702.
- [83] KOHAVI, R. A Study of Cross-Validation and Bootstrap for Accuracy Estimation and Model Selection. *International Joint Conference of Artificial Intelligence*, 1995.
- [84] FOLKESSON, F. J. et al. Unifying statistical classification and geodesic active regions for segmentation of cardiac MRI. *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, v. 12, n. 3, p. 328–334, 2008. ISSN 10897771.
- [85] JOHNSTONE, R. I. et al. Assessment of tissue edema in patients with acute myocardial infarction by computer-assisted quantification of triple inversion recovery prepared MRI of the myocardium. *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 66, n. 2, p. 564–573, 2011. ISSN 07403194.
- [86] FAHMY, A. S.; AL-AGAMY, A. O.; KHALIFA, A. Myocardial segmentation using contour-constrained optical flow tracking. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, v. 7085 LNCS, p. 120–128, 2012. ISSN 03029743.

- [87] MATSUNARI, I. et al. Extent of Cardiac Sympathetic Neuronal Damage Is Determined by the Area of Ischemia in Patients With Acute Coronary Syndromes. p. 2579–2585, 2000.
- [88] ROSSI, M. A. et al. *Coronary microvascular disease in chronic chagas cardiomyopathy including an overview on history, pathology, and other proposed pathogenic mechanisms*. 2010.
- [89] WUEST, W. et al. Determining Microvascular Obstruction and Infarct Size with Steady-State Free Precession Imaging Cardiac MRI. n. March, 2015.
- [90] BAESSLER, B. et al. Subacute and chronic left ventricular myocardial scar: Accuracy of texture analysis on nonenhanced cine MR images. *Radiology*, v. 286, n. 1, p. 103–112, 2018. ISSN 15271315.
- [91] ZHANG, N. et al. Deep Learning for Diagnosis of Chronic Myocardial Infarction on Nonenhanced Cardiac Cine MRI. n. 11, 2019.
- [92] TASSI, E. M. et al. Relação entre fibrose e arritmias ventriculares na cardiopatia chagásica sem disfunção ventricular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 102, n. 5, p. 456–463, 2014. ISSN 16784170.
- [93] MARIN-NETO, J. A.; SIMÕES, M. V.; Rassi Junior, A. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: The role of coronary microvascular derangements. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 46, n. 5, p. 536–541, 2013. ISSN 00378682.
- [94] LEINER, T. Deep learning for detection of myocardial scar tissue: Goodbye to gadolinium? *Radiology*, v. 291, n. 3, p. 618–619, 2019. ISSN 15271315.

ANÁLISE DA TEXTURA MIOCÁRDICA

A seguir estão descritas todas as classes e seus respectivos descritores de textura que foram obtidos por meio do PyRadiomics em imagens RT-RMC e CINE-RMC.

Estatísticas de primeira ordem

As estatísticas de primeira ordem descrevem a distribuição das intensidades de pixel na região definida pela máscara por meio de métricas básicas. Entre elas podemos destacar:

- Energia: mensura a magnitude dos valores de pixels de uma imagem;
- Energia total: refere-se ao valor da energia dimensionada pelo volume da imagem;
- Entropia: especifica a incerteza / aleatoriedade dos valores da imagem. Ele mensura a quantidade média de informação necessária para codificar os valores da imagem;
- Mínimo: refere-se ao valor mínimo da imagem em uma região de interesse;
- Percentil 10;
- Percentil 90;
- Máximo: refere-se ao valor máximo da imagem em uma região de interesse;

-
- Média: refere-se ao valor médio dos níveis de cinza da imagem em uma região de interesse;
 - Mediana: refere-se a mediana dos níveis de cinza da imagem em uma região de interesse;
 - Intervalo interquartil: diferença entre o percentil 75 e 25 de uma imagem;
 - Variação: diferença entre o valor máximo e mínimo da imagem em uma região de interesse;
 - Desvio médio absoluto: distância média de todos os valores de intensidade a partir do valor médio da imagem;
 - Desvio médio absoluto robusto: distância média de todos os valores de intensidade a partir do valor médio calculado no subconjunto da imagem com níveis de cinza no meio, ou igual ao percentil 10 e 90;
 - Raiz quadrática média: raiz quadrada da média de todos os valores da intensidade ao quadrado, representando a magnitude dos valores da imagem;
 - Desvio-padrão: mensura a quantidade de variação ou dispersão do valor médio;
 - Assimetria: mensura a assimetria da distribuição de valores sobre o valor médio;
 - Curtose: é uma medida do pico da distribuição de valores na região de interesse da imagem. Uma curtose mais alta implica que a massa da distribuição esteja concentrada na calda e não na média. Uma curtose mais baixa implica o inverso, ou seja, a massa da distribuição está concentrada em direção a um pico próximo ao valor médio;
 - Variância: é a média das distâncias ao quadrado de cada valor de intensidade a partir do valor médio;
 - Uniformidade: é a medida da soma dos quadrados de cada valor de intensidade. Essa é uma medida da homogeneidade da matriz de imagens, na qual uma maior uniformidade implica em uma maior homogeneidade de valores de intensidade da imagem.

Matriz de co-ocorrência de níveis de cinza (GLCM)

Existe uma grande diversidade de métodos relacionados à análise de formas e texturas de imagens. Os Descritores de Haralick, extraídos a partir da matriz de co-ocorrência (GLCM), é uma das técnicas clássicas mais utilizadas para análise de textura em imagens. Esta matriz representa a informação da frequência relacionada com as combinações de níveis de cinza que ocorre em um imagem. As combinações de intensidade são computadas em uma matriz, e posteriormente, normalizadas. Desta forma, é possível obtermos as probabilidades de ocorrências de combinações. Os descritores extraídos foram:

- Autocorrelação: é uma medida da magnitude da finura e da aspereza da textura;
- Média conjunta: retorna a intensidade média do nível de cinza da distribuição i ;
- Proeminência de cluster: é uma medida de assimetria da GLCM;
- Cluster shade: é uma medida da assimetria e uniformidade do GLCM;
- Tendência de cluster: é uma medida de agrupamentos de pixels com valores semelhantes de nível de cinza.
- Contraste: é uma medida da variação da intensidade local, favorecendo valores distantes da diagonal ($i = j$). Um valor maior se correlaciona com uma maior disparidade nos valores de intensidade entre os pixels vizinhos;
- Correlação: é um valor entre 0 (não correlacionado) e 1 (perfeitamente correlacionado), mostrando a dependência linear dos valores do nível de cinza em relação aos seus respectivos pixels na GLCM;
- Média da diferença: mede a relação entre ocorrências de pares com valores de intensidade semelhantes e ocorrências de pares com valores de intensidade diferentes;
- Entropia de diferença: é uma medida da aleatoriedade / variabilidade nas diferenças de valor da intensidade da vizinhança;

- Variância da diferença: é uma medida de heterogeneidade que coloca pesos mais altos em diferentes pares de níveis de intensidade que se desviam mais da média;
- Energia: é uma medida de padrões homogêneos na imagem. Uma energia maior implica que há mais exemplos de pares de valores de intensidade na imagem que se vizinham em frequências mais altas;
- Entropia conjunta: é uma medida da aleatoriedade / variabilidade nos valores de intensidade da vizinhança;
- Medida Informacional de Correlação: avalia a correlação entre as distribuições de probabilidade de i e j (quantificando a complexidade da textura);
- Momento de diferença inversa: é uma medida da homogeneidade local de uma imagem. Os pesos são o inverso dos pesos do contraste;
- Coeficiente de correlação máxima: é uma medida da complexidade da textura;
- Momento inverso da diferença normalizado: é uma medida da homogeneidade local de uma imagem;
- Diferença inversa: é outra medida da homogeneidade local de uma imagem. Com níveis de cinza mais uniformes, o denominador permanecerá baixo, resultando em um valor geral mais alto;
- Diferença inversa normalizada: é outra medida da homogeneidade local de uma imagem. Diferentemente da Homogeneidade, essa métrica normaliza a diferença entre os valores de intensidade vizinhos dividindo-se pelo número total de valores de intensidade discretos;
- Variação inversa;
- Probabilidade máxima: são ocorrências do par mais predominante de valores de intensidade vizinhos;
- Soma média: mede a relação entre ocorrências de pares com valores de intensidade mais baixos e ocorrências de pares com valores de intensidade mais altos;

- Soma Entropia: é uma soma das diferenças de valor da intensidade da vizinhança;
- Soma de quadrados ou variância: é uma medida na distribuição dos pares vizinhos de níveis de intensidade sobre o nível médio de intensidade no GLCM.

Matriz de dependência de níveis de cinza (GLDM)

Uma matriz de dependência de níveis de cinza (GLDM) quantifica dependências de nível de cinza em uma imagem. Uma dependência no nível de cinza é definida como o número de pixels conectados à distância δ que são dependentes do pixel central. Um pixel vizinho com nível de cinza j é considerado dependente do pixel central com nível de cinza i se $|i-j| \leq \alpha$. Em uma matriz de dependência de nível de cinza $P(i, j)$, o elemento (i, j) é o número de vezes que um voxel com nível de cinza i com j pixels dependentes aparece na imagem. Os descritores extraídos foram:

- Ênfase em Pequenas Dependências: uma medida da distribuição de pequenas dependências, com um valor maior indicativo de menor dependência e texturas menos homogêneas;
- Ênfase em Grande Dependência: uma medida da distribuição de grandes dependências, com um valor maior indicativo de maior dependência e texturas mais homogêneas;
- Não uniformidade do nível de cinza: mede a semelhança dos valores de intensidade do nível de cinza na imagem;
- Não Uniformidade da Dependência: mede a similaridade da dependência em toda a imagem, com um valor mais baixo indicando mais homogeneidade entre as dependências na imagem;
- Não uniformidade de dependência normalizada: mede a semelhança de dependência em toda a imagem, com um valor mais baixo indicando mais homogeneidade entre as dependências na imagem;
- Variação no nível de cinza: mede a variação no nível de cinza na imagem;

- Variação da dependência: mede a variação no tamanho da dependência na imagem;
- Ênfase em baixo nível de cinza: mede a distribuição de valores baixos de nível de cinza, com um valor mais alto indicando uma maior concentração de valores baixos de nível de cinza na imagem;
- Ênfase em alto nível de cinza: mede a distribuição dos valores mais altos de nível de cinza, com um valor mais alto indicando uma maior concentração de altos valores de nível de cinza na imagem;
- Baixa dependência em ênfase de baixo nível de cinza: mede a distribuição conjunta da baixa dependência com valores mais baixos do nível de cinza;
- Baixa dependência em ênfase de alto nível de cinza: mede a distribuição conjunta da grande dependência com valores mais baixos no nível de cinza;
- Grande dependência em ênfase de alto nível de cinza: mede a distribuição conjunta da grande dependência com valores mais altos no nível de cinza.

Matriz de sequências de níveis de cinza (GLRLM)

Uma matriz de de sequências de níveis de cinza (GLRLM) quantifica as sequências de nível de cinza, que são definidas como o comprimento em número de pixels, de pixels consecutivos que possuem o mesmo valor de nível de cinza. Em uma matriz de comprimento de sequência de nível de cinza $P(i, j | \theta)$, o (i, j) éximo elemento descreve o número de sequências com nível de cinza i e comprimento j que ocorrem na imagem ou região de interesse ao longo do ângulo θ . Os descritores extraídos foram:

- Short Run Emphasis: é uma medida da distribuição de comprimentos de curta sequência, apresentando texturas mais finas;
- Long Run Emphasis: é uma medida da distribuição dos comprimentos de longa sequência, com um valor maior indicativo de comprimentos de longo sequência e texturas estruturais mais grosseiras;

- Gray Level Non-Uniformity: mede a semelhança dos valores de intensidade do nível de cinza na imagem;
- Gray Level Non-Uniformity Normalized: mede a semelhança dos valores de intensidade do nível de cinza normalizados na imagem;
- Run Length Non-Uniformity: mede a similaridade dos comprimentos das sequências em toda a imagem, com um valor mais baixo indicando mais homogeneidade entre os comprimentos das sequências na imagem;
- Run Length Non-Uniformity Normalized: mede a semelhança dos comprimentos das sequências em toda a imagem, com um valor mais baixo indicando mais homogeneidade entre os comprimentos das sequências na imagem;
- Run Percentage: mede a aspereza da textura;
- Gray Level Variance: mede a variação na intensidade do nível de cinza para as sequências;
- Run Variance: é uma medida da variação das sequências para os comprimentos de sequências;
- Run Entropy: mede a incerteza / aleatoriedade na distribuição de comprimentos de sequências e níveis de cinza. Um valor mais alto indica mais heterogeneidade nos padrões de textura;
- Low Gray Level Run Emphasis: mede a distribuição de valores baixos de nível de cinza, com um valor mais alto indicando uma maior concentração de valores baixos de nível de cinza na imagem;
- High Gray Level Run Emphasis: mede a distribuição dos valores mais altos de nível de cinza, com um valor mais alto indicando uma maior concentração de altos valores de nível de cinza na imagem;
- Short Run Low Gray Level Emphasis: mede a distribuição conjunta de comprimentos de sequência mais curtos com valores mais baixos de nível de cinza;

- Short Run High Gray Level Emphasis: mede a distribuição conjunta de comprimentos de sequência mais curtos com valores mais altos de nível de cinza;
- Long Run Low Gray Level Emphasis: mede a distribuição conjunta de comprimentos de sequência com valores mais baixos de nível de cinza;
- Long Run High Gray Level Emphasis: mede a distribuição conjunta de comprimentos de sequência com valores mais altos de nível de cinza.

Matriz de tamanho das zonas de níveis de cinza (GLSZM)

Uma matriz de tamanho das zonas de níveis de cinza quantifica as zonas de nível de cinza em uma imagem. Uma zona de nível de cinza é definida como o número de pixels conectados que compartilham a mesma intensidade de nível de cinza. Em uma matriz de zona de tamanho de nível de cinza $P(i, j)$, o elemento (i, j) é igual ao número de zonas com nível de cinza i e tamanho j aparecem na imagem. Ao contrário do GLCM e GLRLM, o GLSZM é independente de rotação, com apenas uma matriz calculada para todas as direções na imagem ou região de interesse. Os descritores extraídos foram:

- Small Area Emphasis: é uma medida da distribuição de zonas de tamanho pequeno, com um valor maior indicativo de zonas de tamanho menor e texturas mais finas;
- Large Area Emphasis: é uma medida da distribuição de zonas de tamanho de área grande, com um valor maior indicativo de zonas de tamanho maior e texturas mais grosseiras;
- Gray Level Non-Uniformity: mede a variabilidade dos valores de intensidade do nível de cinza na imagem, com um valor mais baixo indicando maior homogeneidade nos valores de intensidade;
- Gray Level Non-Uniformity Normalized: mede a variabilidade dos valores de intensidade do nível de cinza na imagem, com um valor mais baixo indicando uma maior similaridade nos valores de intensidade;

- Size-Zone Non-Uniformity: mede a variabilidade dos volumes da zona de tamanho na imagem, com um valor mais baixo indicando maior homogeneidade nos volumes da zona de tamanho;
- Size-Zone Non-Uniformity Normalized: mede a variabilidade dos volumes da zona de tamanho em toda a imagem, com um valor mais baixo indicando maior homogeneidade entre os volumes de tamanho da zona na imagem;
- Zone Percentage: mede a aspereza da textura considerando a proporção do número de zonas e o número de pixels na região de interesse da imagem;
- Gray Level Variance: mede a variação nas intensidades do nível de cinza para as zonas;
- Zone Variance: mede a variação nos volumes da zona para as zonas;
- Zone Entropy: mede a incerteza / aleatoriedade na distribuição de tamanhos de zona e níveis de cinza. Um valor mais alto indica mais heterogeneidade nos padrões de textura;
- Low Gray Level Zone Emphasis: mede a distribuição das zonas de tamanho de nível de cinza mais baixas, com um valor mais alto indicando uma proporção maior de valores de nível de cinza e zonas de tamanho mais baixos na imagem;
- High Gray Level Zone Emphasis: mede a distribuição dos valores mais altos de nível de cinza, com um valor mais alto indicando uma proporção maior de valores mais altos de nível de cinza e zonas de tamanho na imagem;
- Small Area Low Gray Level Emphasis: mede a proporção na imagem da distribuição conjunta de zonas de tamanho menores com valores mais baixos de nível de cinza;
- Small Area High Gray Level Emphasis: mede a proporção na imagem da distribuição conjunta de zonas de tamanho menores com valores mais altos de nível de cinza;

- Large Area Low Gray Level Emphasis: mede a proporção na imagem da distribuição conjunta de zonas de tamanho maiores com valores mais baixos de nível de cinza;
- Large Area High Gray Level Emphasis: mede a proporção na imagem da distribuição conjunta de zonas de tamanho maiores com valores mais altos de nível de cinza;

Matriz de diferenças nas proximidades de níveis de cinza (NGTDM)

Uma matriz de diferenças nas proximidades de níveis de cinza quantifica a diferença entre um valor de cinza e o valor médio de cinza de seus vizinhos dentro da distância δ . Os descritores extraídos foram:

- Aspereza: é uma medida da diferença média entre o pixel central e sua vizinhança e é uma indicação da taxa espacial de mudança. Um valor mais alto indica uma menor taxa de mudança espacial e uma textura localmente mais uniforme;
- Contraste: é uma medida da alteração da intensidade espacial, mas também depende da faixa dinâmica geral do nível de cinza. O contraste é alto quando a faixa dinâmica e a taxa de alteração espacial são altas, ou seja, uma imagem com uma grande variedade de níveis de cinza, com grandes alterações entre os pixels e sua vizinhança;
- Ocupação: medida da mudança de um pixel para seu vizinho. Um alto valor de ocupação indica uma imagem "ocupada", com rápidas mudanças de intensidade entre os pixels e sua vizinhança;
- Complexidade: uma imagem é considerada complexa quando há muitos componentes primitivos na imagem, ou seja, a imagem não é uniforme e há muitas alterações rápidas na intensidade do nível de cinza;
- Força: é uma medida das primitivas em uma imagem. Seu valor é alto quando as primitivas são facilmente definidas e visíveis, ou seja, uma imagem com lenta alteração na intensidade, mas com maiores diferenças nas intensidades do nível de cinza.

DOCUMENTOS

Documentos do Comitê de Ética em Pesquisa

A seguir estão anexados os documentos referentes ao ofício de aprovação e aos pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, junto ao Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Universidade de São Paulo
Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
Comitê de Ética em Pesquisa

Campus de Ribeirão Preto

Of.CEtP/FFCLRP-USP/050-dgfs.

Ribeirão Preto, 22 de abril de 2019.

Prezado(a) Pesquisador(a),

Comunicamos a V. Sa. que o projeto de pesquisa intitulado **"Desenvolvimento de métodos de análise de imagens para avaliação da viabilidade miocárdica, contratilidade ventricular, inervação autonômica e disfunção microvascular na Cardiomiopatia Chagásica Crônica"** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FFCLRP-USP, em sua 190ª Reunião Ordinária, realizada em 18.04.2019, e enquadrado na categoria: **APROVADO** (CAAE nº 09783919.0.0000.5407).

Solicitamos que eventuais modificações ou emendas ao projeto de pesquisa sejam apresentadas ao CEP, de forma sucinta, identificando a parte do projeto a ser modificada e suas justificativas. De acordo com a Resolução nº466 de 12/12/2012, devem ser entregues relatórios semestrais e, ao término do estudo, um relatório final sempre via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Prof.ª Dr.ª Patrícia Nicolucci
Coordenadora

Ao(À) Senhor(a)

Gustavo Canavaci Barizon

Programa de Pós-graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa da FFCLRP USP

Fone: (16) 3315-4811 Avenida Bandeirantes, 3900 - bloco 01 da Administração - sala 07
14040-901 - Ribeirão Preto - SP - Brasil

Homepage: <http://www.ffclrp.usp.br> - e-mail: coetp@ffclrp.usp.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Desenvolvimento de métodos de análise de imagens para avaliação da viabilidade miocárdica, contratilidade ventricular, inervação autonômica e disfunção microvascular na Cardiomiopatia Chagásica Crônica

Pesquisador: Gustavo Canavaci Barizon

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 09783919.0.0000.5407

Instituição Proponente: Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto- USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.279.132

Apresentação do Projeto:

O projeto é relacionado ao doutorado do pesquisador responsável.

A pesquisa se insere na área de processamento de imagens e utilizará imagens de ressonância magnética e de medicina nuclear para avaliação da função cardíaca em pacientes com doença de chagas.

Serão utilizadas 70 imagens de um banco de imagens, de modo retrospectivo. desta forma, solicita-se dispensa do TCLE.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o projeto: "O objetivo principal do presente projeto consiste em criar métodos computacionais capazes de extrair características teciduais do miocárdio a partir de imagens volumétricas, de forma a esclarecer questões ainda em aberto sobre lesões isquêmicas, desnervação autonômica, fibrose, gray zone e defeitos de disfunção contrátil segmentar em imagens cardíacas de MRI e SPECT. "

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com a PB, para os riscos tem-se: "Não haverá riscos previsíveis para os pacientes e/ou qualquer profissional envolvidos. O estudo é retrospectivo, portanto todas as imagens já foram adquiridas e todos os pacientes já realizaram os exames de Ressonância Magnética (MRI) e Tomografia Computadorizada por emissão de fóton único (SPECT)."

Endereço: Av. Bandeirantes 3.900

Bairro: Monte Alegre

CEP: 14.040-901

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-4811

E-mail: coetp@ffclrp.usp.br

Continuação do Parecer: 3.279.132

Sobre os benefícios: "Uma vez concluído o estudo, a ferramenta desenvolvida poderá auxiliar na rotina clínica para avaliação de pacientes com doença de Chagas, desde que as imagens adquiridas nos exames de MRI e SPECT encontram-se disponíveis. A ferramenta desenvolvida fornecerá uma análise integrada de informações, permitindo uma melhor compreensão das relações entre o dano tecidual, os defeitos de perfusão miocárdica, a desnervação autonômica e a contratilidade ventricular apresentadas na cardiomiopatia chagásica crônica."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é bem fundamentada e a metodologia é adequada aos objetivos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

São apresentados termos de concordância com a realização da pesquisa assinados pelo responsável pelo banco de imagens a ser utilizado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1312563.pdf	15/03/2019 22:04:32		Aceito
Orçamento	orcamentoGustavoBarizon.pdf	15/03/2019 22:02:50	Gustavo Canavaci Barizon	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termoConcordanciaGustavoBarizon.pdf	15/03/2019 22:02:35	Gustavo Canavaci Barizon	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisaGustavoBarizon.docx	15/03/2019 22:02:19	Gustavo Canavaci Barizon	Aceito
Folha de Rosto	folhaRostoGustavoBarizon.pdf	15/03/2019 22:02:07	Gustavo Canavaci Barizon	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Bandeirantes 3.900

Bairro: Monte Alegre

CEP: 14.040-901

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3315-4811

E-mail: coetp@ffclrp.usp.br

Continuação do Parecer: 3.279.132

RIBEIRAO PRETO, 23 de Abril de 2019

Assinado por:
Patrícia Nicolucci
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Bandeirantes 3.900

Bairro: Monte Alegre

CEP: 14.040-901

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-4811

E-mail: coetp@ffclrp.usp.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Desenvolvimento de métodos de análise de imagens para avaliação da viabilidade miocárdica, contratilidade ventricular, inervação autonômica e disfunção microvascular na Cardiomiopatia Chagásica Crônica

Pesquisador: Gustavo Canavaci Barizon

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 09783919.0.3001.5440

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP -

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.304.650

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa da USP - FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO. O HCFMRP_USP será uma coparticipante da pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo principal do presente projeto consiste em desenvolver métodos computacionais capazes de extrair informações relacionadas às características teciduais do miocárdio a partir de MRI e SPECT, de forma a esclarecer questões ainda em aberto sobre o complexo mecanismo fisiopatológico da doença de Chagas. Os algoritmos desenvolvidos tem o objetivo de segmentar, quantificar e prover uma visualização integrada de eventos relacionados à doença, entre eles, a fibrose, gray zone, desnervação autonômica, disfunção microvascular e defeitos relacionados a contratilidade ventricular.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o parecer da instituição proponente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo com o parecer da instituição proponente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram anexados na Plataforma Brasil e estão de

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 3.304.650

acordo com as normas éticas vigentes. Apresentou carta de anuência do responsável pelo local de coleta no HCFMRP-USP.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP tomou ciência e concorda com o parecer da instituição proponente, e aprova o HCFMRP-USP como coparticipante da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

"O CEP do HC e da FMRP-USP concorda com o parecer ético emitido pelo CEP da Instituição Proponente, que cumpre as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12. Diante disso, o HCFMRP-USP, como instituição co-participante do referido projeto de pesquisa, está ciente de suas co-responsabilidades e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos desta pesquisa, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisaGustavoBarizon.docx	15/03/2019 22:02:19	Gustavo Canavaci Barizon	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 06 de Maio de 2019

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
 (Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 3.304.650

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRÃO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

PUBLICAÇÃO

Artigo publicado na Journal of Nuclear Cardiology

O anexo a seguir refere-se a publicação do artigo *Relationship between microvascular changes, autonomic denervation, and myocardial fibrosis in Chagas cardiomyopathy: Evaluation by MRI and SPECT imaging* na revista *Journal of Nuclear Cardiology* em abril de 2018.

ORIGINAL ARTICLE

Relationship between microvascular changes, autonomic denervation, and myocardial fibrosis in Chagas cardiomyopathy: Evaluation by MRI and SPECT imaging

Gustavo Canavaci Barizon, MSc,^a Marcus Vinicius Simões, MD, PhD,^b
André Schmidt, MD, PhD,^b Leonardo Pippa Gadioli, MD, PhD,^b and
Luiz Otávio Murta Junior, PhD^a

^a Department of Computing and Mathematics, University of São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Division of Cardiology, Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

Received Apr 14, 2018; accepted Apr 16, 2018

doi:10.1007/s12350-018-1290-z

Background. The relationship between microvasculopathy, autonomic denervation, and myocardial fibrosis, in Chagas cardiomyopathy is incompletely understood. The aim of this study was to explore the relative extent and anatomic distribution of myocardial hypoperfusion, autonomic denervation, and myocardial scarring using Single-Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) imaging and Magnetic Resonance Imaging (MRI).

Methods. Thirteen patients with Chagas disease all had Iodine-123-metaiodobenzylguanidine (MIBG) SPECT, ^{99m}Tc-Sestamibi (MIBI) rest-stress SPECT, and gadolinium late enhancement MRI imaging within a 2-month interval. The anatomic location and extent of denervation, of stress-induced hypoperfusion and fibrosis, were assessed through image co-registration and quantification of abnormal tissue areas as a percent of total myocardium.

Results. The results showed a strong general anatomic concordance between areas of hypoperfusion, denervation, and fibrosis, suggesting that the three abnormal features may be correlated. Myocardial denervation was anatomically and quantitatively closely associated areas of stress hypoperfusion.

Conclusion. Combined myocardial analysis of the extent and location of autonomic denervation, hypoperfusion, and scarring may allow for better understanding of the pathophysiology of Chagas cardiomyopathy. Autonomic myocardial denervation may be a more sensitive marker of cardiac involvement in Chagas Disease than finding by other imaging modalities. (J Nucl Cardiol 2018)

Key Words: Chagas disease • Cardiac imaging • Myocardial fibrosis • Cardiac denervation • Myocardial hypoperfusion

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s12350-018-1290-z>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

The authors of this article have provided a PowerPoint file, available for download at SpringerLink, which summarises the contents of the paper and is free for re-use at meetings and presentations. Search for the article DOI on SpringerLink.com.

Funding This study was partially funded by FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) Research Grant No. 2008/04140-3.

Reprint requests: Gustavo Canavaci Barizon, MSc, Department of Computing and Mathematics, University of São Paulo, Av. Bandeirantes, 3900, Ribeirão Preto, SP 14040-901, Brazil; gustavo.canavaci@usp.br

1071-3581/\$34.00

Copyright © 2018 American Society of Nuclear Cardiology.

Abbreviations	
CCC	Chronic Chagas cardiomyopathy
MIBG	Iodine-123-metaiodobenzylguanidine
MRI	Magnetic resonance imaging
SPECT	Single-photon emission computed tomography
MIBI	^{99m} Tc-Sestamibi
LVEF	Left ventricular ejection fraction
CAD	Coronary artery disease
ICD	Implantable cardioverter defibrillator
MPI	Myocardial perfusion imaging

INTRODUCTION

Chagas disease affects 8-10 million people in Latin American countries¹ and is an important cause of cardiac morbidity and death.² Due to increasing international migration and accidental transfer of parasites by blood transfusion, Chagas disease is rapidly becoming a worldwide health problem, especially in the USA, Canada, Australia, and Europe.³ Thirty percent of patients infected with parasites may develop cardiac involvement. Cardiac manifestations of Chagas disease may be thromboembolism, heart failure, complex ventricular arrhythmias, and sudden cardiac death. Patients with Chagas cardiomyopathy have worse long-term clinical outcomes than patients with cardiomyopathies of other etiology.^{4,5}

Chronic Chagas Cardiomyopathy (CCC) is characterized by severe global myocarditis with extensive myocardial fibrosis and cardiac enlargement. Extensive abnormalities of autonomic myocardial innervation are known to occur early in the disease and are thought to be responsible for serious ventricular arrhythmias and sudden death.^{6,7} In addition, extensive microvascular deformations appear to be an important factor for developing and sustaining an aggressive chronic inflammatory process.^{8,9} Noninvasive myocardial imaging methods that focus on these distinctly different pathological features, may be helpful in elucidating to what extent each individual component contributes to the ultimate cardiomyopathy.

Recent studies,^{9,10} have shown the usefulness of various imaging techniques for evaluating CCC. However, none of these studies addressed the potential relationship between various pathophysiologic phenomena.

For instance, the degree of fibrosis has been related to severity of arrhythmias.¹⁰ Numerous studies have shown that late gadolinium enhancement by MRI is the

preferred noninvasive imaging technique for detecting and quantifying fibrosis.^{8,11-16} On the other hand, noninvasive radionuclide imaging with MIBG and MIBI is well established for visualizing myocardial denervation and myocardial perfusion at rest and after stress, respectively. In order to better understand the relationship and possible interaction between sympathetic denervation, myocardial hypoperfusion and fibrosis, quantitative analysis of MRI, and SPECT image findings may provide new insights.

We tested in this study the hypothesis that myocardial areas with autonomic denervation are related to areas of myocardial hypoperfusion.

METHODS

Study Population

The database of the cardiac arrhythmia outpatient clinic of the University Hospital of the Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Brazil was interrogated for patients with proven Chagas' disease and probable cardiac involvement. Patients were eligible for the study if they had 1. two consecutive positive serologic tests for antibodies against *Trypanosoma cruzi* (indirect immunofluorescence reaction, enzyme-linked immunosorbent assay); 2. 2D-echocardiographic evidence of regional and/or global left ventricular dysfunction but with LVEF ≥ 0.35 and 3. ST-T-segment changes on the 12-lead electrocardiogram. Patients with LVEF < 0.35 represent end-stage cardiomyopathy, who generally have extensive sympathetic denervation, which might render analysis of the interrelationship between imaging modalities obscure.

Patients with diseases or conditions that potentially could affect cardiac sympathetic innervation, such as diabetes mellitus, were not eligible for the study. Also, patients with implanted cardiac devices were not included because MRI would not be feasible. Finally, patients with angiographic or clinical evidence of obstructive CAD were excluded as well.

Initially, a total of 43 patients were identified as eligible. However, 12 patients had already died from cardiovascular causes and seven patients were lost to follow-up. Of the remaining 24 patients, 2 had implantable cardioverter/defibrillators and five patients did not tolerate MRI for personal reasons. For four patients, no funding was available to perform all three imaging studies. Thus, the present study group consists of 13 patients, 8 men and 5 women, who had all three imaging modalities performed. The demographics and relevant clinical data of the study patients are summarized in Table 1.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the São Paulo University Hospital. The study was conducted in accordance with the precepts of the Declaration of Helsinki. All patients gave written informed consent to participate.

Table 1. Demographics, clinical, and laboratory characteristics of study patients (n = 13)

Age (years)	58±12 (range 36-75)
Men	8 (67%)
Women	5 (38%)
NYHA functional class	
I	8 (62%)
II	5 (38%)
CAD risk factors	
Chronic kidney disease	1 (7%)
Hypertension	6 (46%)
Dyslipidemia	4 (30%)
Current smoker	1 (7%)
Symptoms	
Palpitations	2 (15%)
Syncope	1 (8%)
Precordial pain	3 (23%)
Echocardiogram	
LVEF	0.53±11 (range 0.35-0.67)
LVDD (mm)	56±6 (range 45-65)
Aneurysm	5 (38%)
Global hypokinesis	10 (76%)
Regional akinesis	6 (46%)
Electrocardiogram	
Nonspecific ST-T	13 (100%)
cRBBB	9 (69%)
LA hemiblock	7 (54%)
First degree AV-block	3 (23%)
Low voltage	3 (23%)
Holter monitor	
NSVT	8 (61%)
Medications	
ACE inhibitor	12 (92%)
Betablocker	9 (69%)
Amiodarone	1 (8%)
Diuretics	4 (30%)

NYHA, New York Heart Association; ACE inhibitor, angiotensin-converting-enzyme inhibitor; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVDD, left ventricular diastolic diameter; ECG, electrocardiogram; cRBBB, complete right bundle-branch block; LA block, left anterior hemiblock; NSVT, non-sustained ventricular tachycardia

Cardiac Imaging

All patients underwent MIBG SPECT, rest/stress MIBI SPECT, and MRI imaging within a time interval of 60 days. The patients were hemodynamically stable during the period of cardiac imaging. MIBG imaging was performed first, followed by MIBI imaging and finally MRI imaging.

Myocardial Sympathetic Innervation (MIBG) Imaging

The patients were intravenously injected in resting state with 185 MBq (5 mCi) of I-123-MIBG. SPECT images were acquired at 10 minutes (early) and 3 hours (delayed) after injection of the radiotracer, using a double-detector digital gamma camera (DST; Sopha Medical Vision) equipped with parallel-hole, high-resolution, low-energy collimators. Imaging was performed with the patient in supine position, using a semi-circular orbit (from the right anterior oblique projection to the left posterior oblique projection) in 32 projections and 60 s/projection. The energy window (20%) was centered over 159 keV. The acquisition matrix was of 64 × 64 pixels, with a pixel size of 0.6 cm. Only 3-hour delayed images were used for the present analysis.

Rest-Stress Myocardial Perfusion Imaging (MPI)

The MPI studies were performed using the same digital DST camera used for MIBG imaging. All patients had resting imaging first after injection of 370 MBq (10 mCi) of Tc-99m-sestamibi, preceded by sublingual administration of 5 mg isosorbide dinitrate. SPECT images were acquired 60 minutes after the injection of the radiopharmaceutical using the same camera settings as described above, with the energy window (20%) centered at 140 keV. The tomographic images were corrected for field uniformity and center of rotation. No attenuation correction was applied.

Either symptom-limited physical treadmill exercise or vasodilator stress with dipyridamole (0.568 mg/kg IV over 4 minutes) was performed 6 hours after rest injection. At peak exercise, or at 4 minutes after completion of dipyridamole infusion, a dose of 925 MBq (25 mCi) of Tc-99m-sestamibi was administered. Stress SPECT images were acquired starting at 60 minutes after injection of radiopharmaceutical. Three patients performed physical stress and ten patients had dipyridamole vasodilator stress.

Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Delayed-enhancement cardiac MRI was performed using a 1.5 Tesla magnetic resonance scanner (Philips Achieva) at the Medical School Hospital of Ribeirão Preto University, São Paulo. Late gadolinium enhancement sequences were performed at 10.1 ± 1.5 minutes after gadolinium contrast injection (0.2 mmol/kg). MRI imaging parameters were resolution 1.6 pixels per mm, pixel size 0.625 × 0.625, image matrix 512 × 512. The imaging orbit was 180° with 10 mm spacing between slices, starting at 225° angle and 64 frames per rotation.

Image Analysis

In our analysis, we aimed to describe and quantify differences between the anatomic extent of denervated

Figure 1. MRI, MIBI rest-stress, and MIBG images of patient # 7 with Chagas cardiomyopathy. Representative apical, mid-ventricular, and basal tomographic slices are shown. The MRI images show relatively small mid-wall striated areas of fibrosis (arrows). Both rest and stress MIBI images are abnormal. The arrows indicate several separate areas of decreased (i.e., < 75% of maximal uptake) MIBI uptake. The extent of hypoperfusion is larger after stress than at rest. It should be noted that the hypoperfused areas are not confined to one particular coronary territory, as generally seen in epicardial atherosclerotic coronary artery disease. The MIBG images show extensive areas of decreased (< 75% of maximal) radiotracer uptake, suggestive of autonomic denervation. The MIBG denervated areas occur at the same general anatomical locations as the MIBI hypoperfused areas, although they appear more severe.

myocardium (MIBG), hypoperfused myocardium (MIBI), and areas of myocardial fibrosis (MRI) (Figure 1). In order to achieve this, the three image modalities were co-registered on the same anatomic plane using nonrigid registration. This allowed for assessment of areas of anatomic concordance or overlap (e.g., both abnormal) and nonconcordance (e.g., one normal other abnormal). For each imaging modality, the abnormal areas were quantified as percent of total visualized myocardium

Processing and Analysis

Two different approaches (intramodality and intermodality) were developed to co-register and align various images. Intramodality registration was applied to align rest and stress MIBI SPECT images, as well as to align MIBI and MIBG SPECT images using the nonrigid B-Spline registration method, based on Regular Step Descendant Gradient (RSDG)

optimization, driven by the Mean Square Error (MSE) as dissimilarity metric.¹⁷

Intermodality registration was used to align MRI, MIBI, and MIBG images and involved two separate steps: Affine Registration for initial alignment of images, and B-Spline Nonrigid Registration.^{18,19} Both steps are based on the Limited Memory Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno (LBFGS) optimization algorithm driven by mutual information.^{20,21}

An experienced imaging cardiologist (MVS) selected representative apical, mid-ventricular, and basal tomographic slices from the MRI and SPECT images. These images were processed using customized software developed in our laboratory, i.e., Insight Toolkit (ITK) and Visualization Toolkit (VTK), respectively.^{22,23} The ITK is an open software library for image analysis, segmentation (border detection), and co-registration. The VTK is a library for multidimensional image visualization. All images were acquired, anonymized, and stored in DICOM format, in accordance with ethical standards. Once the selected SPECT slices were co-registered on the same anatomic plane, epicardial and endocardial borders were

Figure 2. Myocardial delineation and Co-registration of MRI and MIBG short-axis slices. Basal short-axis slices of the same patient as in Figure 1. **A** Delineation of epicardial and endocardial contours (red) on MRI. **B** Pixels with $\geq 75\%$ of maximum intensity are displayed in yellow: fibrosis on late gadolinium enhancement. **C** Delineation of epicardial and endocardial contours (red) on MIBG. **D** MIBG image scaled to maximal (magenta) uptake. An extensive area with near absent MIBG uptake in the inferoseptal, inferior, and inferolateral walls is noted. The third column illustrates co-registration of the MRI and MIBG images. **E** Unadjusted MRI and MIBG images. **F** Affine Co-Registration of MRI and MIBG. The black, white, and gray color on E and F does not reflect radiotracer uptake, but serves to highlight differences between images. The fourth column represents the final image **G** after co-registration processing. **H** superimposition of co-registered images (MIBG on original MRI basal slice).

outlined using the Geodesic Active Contour methodology.²⁴⁻²⁷ Subsequently, areas of denervation and hypoperfusion were identified using straight thresholding (see below).

Because no comparative normal databases were readily available, MIBI myocardial perfusion defects on rest and stress SPECT images were identified using an arbitrary threshold of 75% of the maximal pixel counts anywhere within a tomographic myocardial slice. This threshold agrees reasonably well with the visual perception of an area with decreased MIBI uptake. As mentioned above, the rest and stress hypoperfused areas were quantified as a percentage of total visualized myocardium in three slices. The difference between rest and total stress areas represents the stress-induced hypoperfused area. Note that because epicardial coronary artery disease was excluded by study design and patient selection, the expression stress-induced “ischemia” may be not appropriate and rather the terminology of “stress-induced hypoperfusion” will be used. The same threshold of 75% of maximal counts was used to identify areas with decreased MIBG uptake and areas with increased gadolinium uptake on MRI. These areas were similarly expressed as percent of total visualized myocardium. The total extent of abnormal areas was calculated as the sum of abnormal pixels in apical, mid-ventricular, and basal slices divided by the total number of myocardial pixels in the three

selected tomographic slices. Overlap of abnormal areas was expressed as percent of total denervated myocardium.

Figures 1, 2, and 3 illustrate and explain the methodology of image processing, the quantification of abnormal MPI, MIBG, and MRI areas and of quantification of overlap of abnormal myocardial areas. It should be noted that the abnormal areas reflect the anatomic extent but not the severity of abnormality.

Statistical Analysis

The correlation between the areas with myocardial hypoperfusion, autonomic denervation, and fibrosis was assessed using Spearman coefficient. The distribution of areas rest hypoperfusion, stress hypoperfusion, stress-induced hypoperfusion, denervation, and fibrosis was displayed in box-and-whisker plots, showing median, first and third quartiles, and maximum and minimum. These descriptive statistics were also used for comparison of the overlap between hypoperfused and denervated areas, and between fibrotic and denervated areas. The differences in the extent of myocardial hypoperfusion, denervation, and fibrosis were analyzed by the nonparametric Mann-Whitney test.

Barizon et al
Relationship between microvascular changes, autonomic denervation, and myocardial fibrosis

Journal of Nuclear Cardiology®

Figure 3. Quantification of abnormal areas and overlap. Basal short-axis slices of the same patient as in Figure 1. Top row: Abnormal areas are identified by the 75% of maximal uptake threshold; MRI fibrosis: yellow; rest hypoperfusion: robin egg blue; total stress hypoperfusion: green; stress-induced hypoperfusion: blue; MIBG denervation: red. The abnormal areas are quantified as percent of a single basal myocardial slice area (abnormal pixels/total slice pixels). Bottom row: Overlap of total stress MIBI hypoperfusion with MIBG denervation is calculated as 49% of total denervated area. MRI fibrosis overlap (orange color) is calculated as 15% of denervated area.

Table 2. Quantified abnormal myocardial areas on MPI, MIBG, and MRI of individual patients

Patient	Rest defects (MPI)	Stress defects (MPI)	Stress-induced hypoperfusion (MPI)	Denervation (MIBG)	%Fibrosis (MRI)
1	34	41	7	41	24
2	34	55	21	67	18
3	34	57	23	36	11
4	39	62	23	47	11
5	40	70	30	75	17
6	31	61	30	60	17
7	32	69	37	69	7
8	34	61	27	65	17
9	42	84	42	63	19
10	30	55	25	58	15
11	49	62	13	23	19
12	29	62	33	69	25
13	53	76	23	52	14
Mean	37	63	26	56	16
Median	34	62	25	60	17
SD	8	11	9	15	5

Areas are expressed as percent of total myocardium in three tomographic slices. The images shown in Figures 1, 2, and 3 are of patient # 7

MPI, myocardial perfusion imaging; MIBG, iodine-123-metaiodobenzylguanidine; MRI, magnetic resonance imaging

The Intraclass Correlation Coefficient was used to assess the anatomic agreement between denervation and stress-induced hypoperfusion, total stress hypoperfusion, rest hypoperfusion, and areas with fibrosis. The Intraclass Correlation

Coefficient was chosen because of the small sample size and the limited number of pixels involved in various areas.

A *P* value of 0.05 was considered statistically significant in all the analyses.

Figure 4. Relative extent of abnormal imaging areas. The areas are expressed as percent of total visualized myocardium on three tomographic slices. Abnormal imaging results (MIBG denervation, MIBI total stress, rest, and stress-induced hypoperfusion) are displayed as boxplots: individual data points, range, median, and first and third quartiles (see text).

RESULTS

Table 1 shows pertinent demographics, clinical, and laboratory characteristics of patients. More than one-half of patients was asymptomatic, whereas the remaining patients had only mild symptoms. Only one patient experienced syncope.

Comparative Extent of Abnormal Myocardium

Figure 1 shows images of a representative patient. It should be noted that the pattern of decreased MIBI uptake is different from that commonly seen in patients with epicardial CAD and is not clearly confined to discrete coronary territories.

Table 2 shows the total extent of rest, stress, and stress-induced MIBI areas of hypoperfusion, of areas of MIBG denervation, and of MRI areas with fibrosis in individual patients. Although patients with CAD were excluded and no patient had ECG or clinical evidence of myocardial infarction, all 13 study patients had nevertheless resting myocardial perfusion abnormalities. In 12 patients, the area of resting hypoperfusion was

substantially larger than the area of MRI fibrosis. In 7 of 13 patients, the extent of the total stress defects was more or less the same as the extent of the areas of denervation. In five patients, the total stress defect was larger than the areas of denervation. Only in one patient the total stress defect was smaller than the total denervation area.

The comparative extent of myocardial areas of denervation, any area with hypoperfusion (either at rest or after stress), and fibrosis is displayed in Figure 4. The box and whisker plots show the range and median values. The areas of denervation were significantly larger than the areas of stress-induced hypoperfusion and areas of hypoperfusion at rest (both $P < 0.001$) and areas with myocardial fibrosis ($P < 0.0001$). On the other hand, the extent of total stress hypoperfused areas was not significantly different than the extent of denervated areas ($P = 0.10$).

In individual patients, a significant correlation existed (Figure 5) between the extent of myocardial areas with denervation and areas with stress-induced hypoperfusion ($r = 0.78$, $P = 0.001$). There was also a statistically significant correlation between denervation

Barizon et al
Relationship between microvascular changes, autonomic denervation, and myocardial fibrosis

Journal of Nuclear Cardiology®

Figure 5. Correlation between extent of MIBG denervation (Y-axis) and extent of MIBI Hypoperfusion and MRI fibrosis. The extent of abnormal areas is quantified as the number of pixels in the abnormal areas on three tomographic slices. **A** stress-induced hypoperfused areas on MIBI imaging **B** fibrotic areas by gadolinium late enhancement on MRI. **C** resting hypoperfused areas on MIBI imaging. **D** stress-induced hypoperfused areas on MIBI imaging (see text).

and total stress hypoperfused area ($r = 0.72$, $P = 0.005$). The correlation between the denervated areas and myocardial fibrosis was weak ($r = 0.64$, $P = 0.02$). Finally, no significant correlation existed between denervated areas and rest myocardial hypoperfusion ($r = 0.38$, $P = 0.201$).

By Intraclass Correlation Coefficient, a substantial anatomic concordance (i.e., overlap) existed between location of denervated and total stress hypoperfused areas (absolute agreement = 0.72) and a moderate concordance between the location of denervated and stress-induced hypoperfused myocardium (absolute agreement = 0.43). Only a fair anatomic concordance was found between denervated areas and fibrotic areas

(absolute agreement = 0.35) and rest hypoperfusion (absolute agreement = 0.26).

Figure 6 displays the overlap of various abnormal areas with denervated areas, expressed as percent of total denervated area. The median overlap of the areas of total stress hypoperfusion with areas of denervation was highest at 60.8% (range 45.9%-74.5%), whereas the median overlap of stress-induced hypoperfused areas with denervated areas was 31.5% (range 14.3%-49.7%). The overlap of these two stress variables is significantly higher ($P < 0.0001$) than the overlap of areas of resting hypoperfusion and fibrosis (16.1%, range 9.5%-32.8% and 19.5%, range 6.2%-32.8%, respectively) with areas of denervation.

Figure 6. Overlap of MIBI hypoperfused areas and MRI fibrosis areas with denervated MIBG areas. Areas of overlap are quantified as percent of total MIBG denervated area in three slices. The overlaps between total MIBI stress hypoperfusion and MIBI stress-induced hypoperfusion with MIBG denervated areas are each significantly larger than the overlaps of MIBI rest hypoperfused areas and MRI fibrotic areas with MIBG denervated areas. The total stress hypoperfused area is significantly larger than the area of stress-induced hypoperfusion.

DISCUSSION

The main findings of our three-modality cardiac imaging study in patients with Chagas cardiomyopathy and mostly preserved global left ventricular function are the demonstration of relatively large areas of myocardial hypoperfusion at rest and under stress that appear to be closely related to areas of myocardial denervation. This close relationship, in extent and anatomic location, suggests a causal relationship.

Although areas of myocardial scarring or fibrosis were present on MRI, they were relatively small, smaller than areas of resting hypoperfusion, and perhaps clinically insignificant compared to the total extent of sympathetic denervation.

The myocardial perfusion abnormalities in these patients are not due to epicardial CAD. During the acute stage of Chagas cardiomyopathy, diffuse myocarditis develops resulting in myocytolysis and peri-microvascular inflammatory infiltrations and collapse of small arteriolar branches.²⁸ In our study, MIBI radionuclide myocardial perfusion imaging demonstrated areas of

impaired myocardial blood flow at rest and larger myocardial areas of impaired regional blood flow during stress. It should be noted that heterogeneity of regional myocardial blood flow does not always imply regional ischemia, certainly not at rest although more likely during stress.

It is known that myocardial sympathetic denervation is very sensitive to episodes of impaired myocardial blood flow and ischemia and may result in synaptic depletion.^{6,28} We speculate that repetitive episodes of reduced myocardial blood flow at rest and during increased stress may be responsible for the observed extensive areas of myocardial denervation. The relationship between such cardiac autonomic denervation and malignant ventricular tachyarrhythmias, syncope, and sudden death in Chagas' cardiomyopathy is well established.²⁹

It is not unusual for patients with Chagas disease to present with atypical or typical chest pain. The majority of these patients were found to have angiographically normal epicardial coronary arteries.³⁰ Similar to our

Barizon et al
Relationship between microvascular changes, autonomic denervation, and myocardial fibrosis

Journal of Nuclear Cardiology®

patients, many of these patients showed nevertheless abnormal rest and stress myocardial perfusion, suggesting microvascular coronary pathology.⁴

The pathogenesis of Chagas cardiomyopathy is complex and multifactorial. In the present study, we documented important morphological and functional changes in regional myocardial perfusion and sympathetic innervation. Other researchers have focused on innate and acquired immune responses, possibly due to parasitic persistence in the myocardium, with involvement of eicosanoids, chemokines, cytokines, reactive oxygen species, and oxidative stress, that may affect on a more basic level the myocardial microvasculature and ultimately result in the development of Chagas cardiomyopathy.³¹

Our study shows the results of radionuclide cardiac imaging in a selected group of patients at one point in time. We speculate that microvascular changes occur first and that myocardial denervation occurs second as the result of repetitive hypoperfusion or ischemia. Focal myocardial scarring probably occurs secondary to microvascular obstruction. The pattern of small striated mid-wall fibrotic areas is consistent with what has been described in nonatherosclerotic cardiomyopathy.¹⁶

Simões et al.⁶ studied three groups of patients with increasing severity of Chagas cardiomyopathy. Stress myocardial perfusion abnormalities occurred early in all three groups, but the frequency of MIBG denervation increased with increasing severity of cardiac contractile dysfunction. Our understanding of Chagas cardiomyopathy may improve by acquiring repeat serial studies over time in the same patients. Such imaging data may be helpful in developing an optimal strategy of noninvasive cardiac imaging in patients with Chagas cardiomyopathy and possibly clinical management.

LIMITATIONS

Our study is limited by the selective nature and small number of patients. However, this is compensated by the fact that each patient had all three cardiac imaging modalities. The abnormal imaging areas were quantified by number of pixels involved, which reflects the extent but not the severity of pathology. As mentioned, serial imaging of the same patients over time may further improve our understanding of Chagas cardiomyopathy.

NEW KNOWLEDGE GAINED

Combined radionuclide and MRI imaging of cardiac rest-stress myocardial perfusion, sympathetic cardiac innervation, and myocardial scarring in the same patients allows for improved understanding of

structural and functional changes in Chagas cardiomyopathy. In the present patient cohort, the myocardial perfusion abnormalities and areas of cardiac denervation were striking and appeared related to each other. Those extensive structural and functional changes may be more important than small patchy areas of myocardial fibrosis.

Acknowledgements

The authors would like to thank the University of São Paulo and FAPESP for the financial support of this research project. This article was finalized under the auspices of the "Mentorship at Distance" committee of the Journal of Nuclear Cardiology®. We gratefully acknowledge the editorial suggestions by Frans J. Th. Wackers, MD, PhD.

Disclosure

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Control of Chagas disease: Second report of the WHO Expert Committee. World Heal Organ 2002. p. 905
2. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet 2010;375:1388-402.
3. Muñoz-Saravia SG, Haberland A, Wallukat G, Schimke I. Chronic Chagas' heart disease: A disease on its way to becoming a worldwide health problem: Epidemiology, etiopathology, treatment, pathogenesis and laboratory medicine. Heart Fail Rev 2012;17:45-64.
4. Marin-Neto JA, Simões MV, Rassi Junior A. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: The role of coronary microvascular derangements. Rev Soc Bras Med Trop 2013;46:536-41.
5. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation 2007;115:1109-23.
6. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda ÁV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. Am J Cardiol 2000;86:975-81.
7. Miranda CH, Figueiredo AB, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. J Nucl Med 2011;52:504-10.
8. Higuchi MDL, Benvenuti LA, Reis MM, Metzger M. Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: Current status and new developments. Cardiovasc Res 2003;60:96-107.
9. Hiss FC, Lascala TF, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simões MV. Changes in myocardial perfusion correlate with deterioration of left ventricular systolic function in chronic Chagas' cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging 2009;2:164-72.
10. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Ávila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: A marker of disease severity. J Am Coll Cardiol 2005;46:1553-8.
11. Penfield JG, Reilly RF. What nephrologists need to know about gadolinium. Nat Clin Pract Nephrol 2007;3:654-68.

12. Geraldès CFGC, Laurent S. Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging. *Contrast Media Mol Imaging* 2009;4:1-23.
13. Ibrahim T, Nekolla SG, Hörnke M, Bülow HP, Dirschinger J, Schömig A, et al. Quantitative measurement of infarct size by contrast-enhanced magnetic resonance imaging early after acute myocardial infarction: Comparison with single-photon emission tomography using Tc99m-sestamibi. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:544-52.
14. Moon JCC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2260-4.
15. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250-8.
16. McCrohon JA, Moon JCC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJS, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003;108:54-9.
17. Yuan Y. Step-sizes for the gradient method. *AMS/IP Stud Adv Math* 2008;42:785-96.
18. Yoo TS. *Insight into images*. Wellesley: Peters AK; 2004. p. 393.
19. Hajnal JV, Hawkes D, Hill DLG. *Medical image registration (biomedical engineering)*. Boca Raton: CRC Press; 2001. p. 392.
20. Snyman JA. *Practical mathematical optimization*. Cambridge: Springer; 2005.
21. Zhu C, Byrd RH, Lu P, Nocedal J. Algorithm 778: L-BFGS-B: Fortran subroutines for large-scale bound-constrained optimization. *ACM Trans Math Softw* 1997;23:550-60.
22. Schroeder W. *The ITK Software Guide Second Edition Updated for ITK version 2.4*. FEBS Lett 2005;525:53-8.
23. Schroeder W, Martin K, Lorensen B. *The visualization toolkit: An object-oriented approach to 3D graphics*, 4th ed. Kitware, editor. Upper Saddle River: Prentice Hall; 2006.
24. Ranganath S. Contour extraction from cardiac MRI studies using snakes. *Med Imaging IEEE Trans* 1995;14:328-38.
25. Caselles V, Kimmel R, Sapiro G. Geodesic active contours. *Int J Comput Vis* 1997;10:1467-75.
26. Petitjean C, Dacher JN. A review of segmentation methods in short axis cardiac MR images. *Med Image Anal* 2011;15:169-84.
27. Tavakoli V, Amini AA. A survey of shaped-based registration and segmentation techniques for cardiac images. *Comput Vis Image Underst* 2013;117:966-89.
28. Matsunari I, Schricke U, Bengel FM, Haase H, Barthel P, Schmidt G, et al. Extent of cardiac sympathetic neuronal damage is determined by the area of ischemia in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:2579-85.
29. Rossi MA, Tanowitz HB, Malvestio LM, Celes MR, Campos EC, Blefari V, et al. Coronary microvascular disease in chronic Chagas cardiomyopathy including an overview on history, pathology, and other proposed pathogenic mechanisms. *PLoS Negl Trop Dis* 2010. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002865>.
30. Marin-Neto JA, Marzullo P, Marcassa C, Gallo L, Maciel BC, Bellina CR, et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1992;69:780-4.
31. Dhiman M, Coronado YA, Vallejo CK, Petersen JR, Ejilemele A, Nuñez S, et al. Innate immune responses and antioxidant/oxidant imbalance are major determinants of human Chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2364.