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

GUSTAVO CANAVACI BARIZON

**Métodos de análise de imagens aplicados à
caracterização tecidual, perfusão miocárdica e
inervação autonômica em MRI e SPECT no
contexto da doença de Chagas**

Dissertação 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 Mestre em Ciências, Área: Física
aplicada à Medicina e Biologia.

Ribeirão Preto - SP
2015

GUSTAVO CANAVACI BARIZON

**Métodos de análise de imagens aplicados à
caracterização tecidual, perfusão miocárdica e
inervação autonômica em MRI e SPECT no
contexto da doença de Chagas**

Dissertação 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 Mestre em Ciências.

Área de Concentração:

Física aplicada à Medicina e Biologia.

Orientador:

Luiz Otávio Murta Junior.

Co-orientador:

Marcus Vinícius Simões.

Versão corrigida

Versão original disponível na FFCLRP - USP

Ribeirão Preto - SP

2015

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

Métodos de análise de imagens aplicados à caracterização tecidual, perfusão miocárdica e inervação autonômica em MRI e SPECT no contexto da doença de Chagas / Gustavo Canavaci Barizon; orientador Luiz Otávio Murta Junior, co-orientador Marcus Vinícius Simões. Ribeirão Preto - SP, 2015.

141 f.:il.

Dissertação (Mestrado - 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, 2015.

1. Doença de Chagas. 2. Segmentação. 3. Corregistro. 4. Entropia de Tsallis. 5. B-Spline.

Nome: BARIZON, Gustavo Canavaci

Título: Métodos de análise de imagens aplicados à caracterização tecidual, perfusão miocárdica e inervação autonômica em MRI e SPECT no contexto da doença de Chagas

Dissertação 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 Mestre 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: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente meus pais Antônio Carlos e Carmen, pelo apoio e incentivo nos momentos difíceis, pelo carinho e toda educação que foram dados em minha vida. Ao meu irmão Rafael pelo enorme apoio, carinho e companheirismo que sempre teve comigo em toda a vida.

Agradeço a minha namorada Renata pelo apoio, paciência, carinho e por estar sempre ao meu lado em todos os momentos.

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 de profissional e ser humano!

Agradeço aos meus co-orientadores Prof. Dr. André Schmidt e Prof. Dr. Marcus Vinícius Simões pela colaboração e apoio durante todo o desenvolvimento do projeto. Os senhores foram fundamentais para a execução do projeto.

Agradeço ao meu amigo Leonardo Pippa Gadioli, pela amizade, apoio e colaboração em todos os momentos. Aos meus amigos Rômulo Bourget Novas, Juliano Jinzenji Duque, Antonio Carlos da Silva Senra Filho, Gabriel Panichi Campos, Fabrício Simozo, Isaías Soares, Luiz Eduardo Virgílio Silva e Anderson Rincón, pela amizade, carinho e apoio durante todos esses anos.

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

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.

“Enquanto você sonha,
você está fazendo o rascunho do seu futuro.”

Charles Chaplin

RESUMO

BARIZON, G. C. **Métodos de análise de imagens aplicados à caracterização tecidual, perfusão miocárdica e inervação autonômica em MRI e SPECT no contexto da doença de Chagas.** 2015. 141 f. Dissertação (Mestrado - 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, 2015.

A doença de Chagas possui uma importante relevância clínica, sendo uma das principais causas de mortalidade e morbidade na América Latina. As relações entre a lesão tecidual miocárdica e os defeitos na inervação autonômica na doença de Chagas são pouco conhecidas. Este trabalho descreve o desenvolvimento e aplicação de métodos de segmentação, corregristo e análise de imagens capazes de prover uma análise integrada das lesões teciduais através do imageamento de ressonância magnética (MRI), perfusão miocárdica e inervação autonômica, disponíveis através da tomografia de emissão de fótons (SPECT). O método proposto é baseado na segmentação e corregristo entre MRI e imagens SPECT usando ^{99m}Tc -MIBI e ^{123}I -MIBG. Para realizar a segmentação do miocárdio, foi utilizada a técnica de Contorno Ativo Geodésico. A segmentação de fibrose em MRI foi realizada com base na maximização da entropia de Tsallis. O corregristo não-rígido foi realizado através do método B-Spline. Os resultados de quantificação indicam correlações entre a presença de fibrose, desnervação e isquemia, além de mostrar a presença de regiões de miocárdio vivo, isquêmico e desnervado. Assim, a ferramenta desenvolvida fornece uma análise integrada de informação, permitindo uma melhor compreensão da relação entre o dano ao tecido do miocárdio e defeitos de inervação autonômica causadas pela doença de Chagas.

Palavras-chave: 1. Doença de Chagas. 2. Segmentação. 3. Corregistro.
4. Entropia de Tsallis. 5. B-Spline.

ABSTRACT

BARIZON, G. C. **Methods of image analysis applied to tissue characterization, myocardial perfusion and autonomic innervation in MRI and SPECT in the context of Chagas disease.** 2015. 141 f. Dissertation (M.Sc. - Postgraduate program in Physics applied to Medicine and Biology) - Faculty of Philosophy, Sciences and Literature, University of São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2015.

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 and defects in autonomic innervations are poorly understood. This study proposes the development and application of image analysis methods capable of providing an integrated visualization and analysis of tissue injuries through enhanced magnetic resonance imaging (MRI), autonomic innervations and myocardial perfusion, available through photon emission tomography (SPECT). The proposed method is based on segmentation and registration between MRI and SPECT images using ^{99m}Tc -MIBI and ^{123}I -MIBG. To perform the segmentation of myocardium, we used Geodesic Active Contour. Fibrosis segmentation in MRI was performed based on the algorithm of maximum Tsallis entropy. Nonrigid registrations was performed based on B-Spline method. The quantification results showed correlations between the presence of fibrosis, denervation and ischemia, as well as showing the regarded presence of regions of healthy myocardium, ischemic and denervated. Thus, the developed tool provides an integrated analysis of information contributing to a better understanding of the relationship between myocardial tissue damage and autonomic innervations injuries caused by Chagas disease.

Key-words: 1. Chagas disease. 2. Segmentation. 3. Registration. 4. Tsallis Entropy. 5. B-Spline.

LISTA DE FIGURAS

2.1	Forma tripomastigota (A) e a forma amastigota (B) do <i>T.Cruzi</i> em hospedeiros vertebrados. Fonte: IOC/Fiocruz)	4
2.2	Distribuição da doença de Chagas nas Américas. Fonte: WHO	5
3.1	Imagem de RM com gadolínio representando o eixo curto do ventrículo esquerdo do miocárdio de um paciente com a Doença de Chagas.	15
3.2	Representação de imagens SPECT- ^{99m} Tc-MIBI no eixo curto.	17
3.3	Mecanismo de ação de ¹²³ I-MIBG no terminal nervoso simpático.	19
3.4	Exemplo de projeções e imagens reconstruídas de SPECT com ¹²³ I-MIBG. Há uma significativa redução da captação do ¹²³ I-MIBG nas paredes do ventrículo esquerdo em paciente com a doença de Chagas.	19
4.1	Aplicação do filtro de difusão Anisotrópica em MRI.	24
4.2	Máscaras usadas na convolução.	24
4.3	Aplicação do cálculo do gradiente em MRI.	25
4.4	Aplicação de Limiarização em MRI.	26
4.5	Conceito de um zero set em um conjunto de nível.	27
4.6	Imagens geradas a partir da segmentação baseada em Contorno Ativo Geodésico.	28
4.7	Representação das etapas presentes no corregristo de duas imagens.	32
4.8	Representação de curvas de interpolação e de aproximação de uma spline.	33
4.9	Representação de Interpolação Linear de uma função senoidal.	37
4.10	Representação de Interpolação por B-Spline de uma função senoidal.	37

5.1	Visualização de imagens de SPECT($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) repouso e estresse. .	40
5.2	Visualização de imagens de SPECT($^{123}\text{I-MIBG}$).	40
5.3	Visualização de imagens por RM.	41
5.4	Diagrama representando os Casos de Uso do Sistema	42
5.5	Diagrama de Sequência representando o Caso de Uso: Selecionar Imagens	43
5.6	Diagrama de Sequência representando o Caso de Uso: Solicitar Processamento	44
5.7	Diagrama de Sequência representando o Caso de Uso: Realizar Ajustes	45
5.8	Diagrama de Sequência representando o Caso de Uso: Exportar Resultados	45
5.9	Diagrama de Colaboração representando as etapas de segmentação do miocárdio.	46
5.10	Representação das etapas de corregristo entre SPECT($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) em repouso e SPECT($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) em estresse.	50
5.11	Representação das etapas de corregristo entre SPECT($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) e SPECT($^{123}\text{I-MIBG}$).	50
5.12	Representação das etapas de corregristo entre MRI e SPECT($^{123}\text{I-MIBG}$) e entre MRI e SPECT($^{99m}\text{Tc-MIBI}$).	51
6.1	Ápice do ventrículo esquerdo em imagem de RM (a), aplicação do filtro de Difusão Anisotrópica (b) e aplicação do Gradiente (c).	54
6.2	Aplicação do filtro Sigmoidal (a), representação do miocárdio segmentado (b) e representação das bordas endocárdicas e epicárdias com a cor vermelha (c).	54
6.3	Imagem representando o miocárdio segmentado e as regiões de fibrose com a cor amarela (a) representação da fibrose com a cor amarela na imagem inicial (b).	55
6.4	Imagem original (a), aplicação do filtro de Difusão Anisotrópica (b) e aplicação do filtro Sigmoidal (c).	55

6.5	Aplicação do filtro Sigmoidal (a), representação do miocárdio segmentado (b) e representação das bordas endocárdicas e epicárdias com a cor vermelha (c).	56
6.6	Imagem representando o miocárdio segmentado (a) e representação das bordas epicárdicas e endocárdicas do ventrículo esquerdo (b).	56
6.7	Imagem original (a), aplicação do filtro de Difusão Anisotrópica (b) e aplicação do filtro Sigmoidal (c).	56
6.8	Aplicação do filtro Sigmoidal (a), representação do miocárdio segmentado (b) e representação das bordas endocárdicas e epicárdias com a cor vermelha (c).	57
6.9	Imagem representando a fibrose segmentada na cor amarela(a) e representação da fibrose na cor amarela na imagem inicial (b).	57
6.10	Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ pela cor azul. (d)	58
6.11	Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ pela cor azul. (d)	59
6.12	Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ pela cor azul. (d)	59
6.13	Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ pela cor verde (d).	60
6.14	Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ pela cor verde (d).	61

6.15	Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI pela cor verde (d).	61
6.16	Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de ^{123}I -MIBG pela cor verde (d).	62
6.17	Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de ^{123}I -MIBG pela cor verde (d).	63
6.18	Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de ^{123}I -MIBG pela cor verde (d).	63
6.19	Representação do miocárdio segmentado em imagem ^{99m}Tc -MIBI-reposo (a) e miocárdio segmentado em imagem ^{99m}Tc -MIBI-estresse(b).	64
6.20	Sobreposição entre as imagens binarizadas de ^{99m}Tc -MIBI-reposo e ^{99m}Tc -MIBI-estresse antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b). . .	65
6.21	Sobreposição entre as imagens de ^{99m}Tc -MIBI-reposo e ^{99m}Tc -MIBI-estresse antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).	65
6.22	Representação do miocárdio segmentado em imagem ^{99m}Tc -MIBI-reposo (a) e miocárdio segmentado em imagem ^{99m}Tc -MIBI-estresse(b).	66
6.23	Sobreposição entre as imagens binarizadas de ^{99m}Tc -MIBI-reposo e ^{99m}Tc -MIBI-estresse antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b). . .	66

6.24	Sobreposição	entre	
	as imagens de ^{99m}Tc -MIBI-reposu e ^{99m}Tc -MIBI-estresse antes da		
	realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a		
	aplicação do corregristo (b).		66
6.25	Representação	do	
	miocárdio	segmentado	em
	imagem ^{99m}Tc -MIBI-reposu (a) e miocárdio segmentado em imagem		
	^{99m}Tc -MIBI-estresse(b).		67
6.26	Sobreposição entre as imagens binarizadas de ^{99m}Tc -MIBI-reposu		
	e ^{99m}Tc -MIBI-estresse antes da realização do corregristo (a) e		
	Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b). . .		67
6.27	Sobreposição	entre	
	as imagens de ^{99m}Tc -MIBI-reposu e ^{99m}Tc -MIBI-estresse antes da		
	realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a		
	aplicação do corregristo (b).		67
6.28	Representação do miocárdio segmentado em imagem ^{99m}Tc -MIBI (a)		
	e miocárdio segmentado em imagem ^{123}I -MIBG (b).		68
6.29	Sobreposição entre as imagens binarizadas de ^{99m}Tc -MIBI e		
	^{123}I -MIBG antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre		
	as imagens após a aplicação do corregristo (b).		68
6.30	Sobreposição entre as imagens de ^{99m}Tc -MIBI e ^{123}I -MIBG antes da		
	realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a		
	aplicação do corregristo (b).		69
6.31	Representação do miocárdio segmentado em imagem ^{99m}Tc -MIBI (a)		
	e miocárdio segmentado em imagem ^{123}I -MIBG (b).		69
6.32	Sobreposição entre as imagens binarizadas de ^{99m}Tc -MIBI e		
	^{123}I -MIBG antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre		
	as imagens após a aplicação do corregristo (b).		70
6.33	Sobreposição entre as imagens de ^{99m}Tc -MIBI e ^{123}I -MIBG antes da		
	realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a		
	aplicação do corregristo (b).		70
6.34	Representação do miocárdio segmentado em imagem ^{99m}Tc -MIBI (a)		
	e miocárdio segmentado em imagem ^{123}I -MIBG (b).		70

6.35	Sobreposição entre as imagens binarizadas de ^{99m}Tc -MIBI e ^{123}I -MIBG antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).	71
6.36	Sobreposição entre as imagens de ^{99m}Tc -MIBI-reposo e ^{99m}Tc -MIBI-estresse antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).	71
6.37	Representação do miocárdio segmentado em imagem MRI (a) e miocárdio segmentado em imagem ^{123}I -MIBG (b).	72
6.38	Sobreposição MRI e ^{123}I -MIBG antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b). .	73
6.39	Sobreposição entre MRI e ^{123}I -MIBG antes da realização do corregristo por B-Spline (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo B-Spline (b).	73
6.40	Sobreposição entre MRI e ^{123}I -MIBG antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).	73
6.41	Representação do miocárdio segmentado em imagem MRI (a) e miocárdio segmentado em imagem ^{123}I -MIBG (b).	74
6.42	Sobreposição entre MRI e ^{123}I -MIBG antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).	74
6.43	Sobreposição entre MRI e ^{123}I -MIBG antes da realização do corregristo por B-Spline (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo B-Spline (b).	75
6.44	Sobreposição entre MRI e ^{123}I -MIBG antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).	75
6.45	Representação do miocárdio segmentado em imagem MRI (a) e miocárdio segmentado em imagem ^{123}I -MIBG (b).	75

6.46 Sobreposição entre MRI e ^{123}I -MIBG antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).	76
6.47 Sobreposição entre MRI e ^{123}I -MIBG antes da realização do corregristo por B-Spline (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo B-Spline (b).	76
6.48 Sobreposição entre MRI e ^{123}I -MIBG antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).	76
6.49 Representação do miocárdio segmentado em imagem MRI (a) e miocárdio segmentado em imagem ^{99m}Tc -MIBI (b).	77
6.50 Sobreposição entre MRI e ^{99m}Tc -MIBI antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).	78
6.51 Sobreposição entre MRI e ^{99m}Tc -MIBI antes da realização do corregristo por B-Spline (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo B-Spline (b).	78
6.52 Sobreposição entre MRI e ^{99m}Tc -MIBI antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).	78
6.53 Representação do miocárdio segmentado em imagem MRI (a) e miocárdio segmentado em imagem MIBI (b).	79
6.54 Sobreposição entre MRI e ^{99m}Tc -MIBI antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).	79
6.55 Sobreposição entre MRI e ^{99m}Tc -MIBI antes da realização do corregristo por B-Spline (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo B-Spline (b).	80
6.56 Sobreposição entre MRI e ^{99m}Tc -MIBI antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).	80

6.57	Representação do miocárdio segmentado em imagem MRI (a) e miocárdio segmentado em imagem $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ (b).	80
6.58	Sobreposição entre MRI e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).	81
6.59	Sobreposição entre MRI e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ antes da realização do corregristo por B-Spline (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo B-Spline (b).	81
6.60	Sobreposição entre MRI e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).	81
6.61	Regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso em azul (a), regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em estresse em verde (b) e regiões representando isquemia moderada e severa em azul (c).	82
6.62	Regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso em azul (a), regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em estresse em verde (b) e regiões representando isquemia moderada e severa em azul (c).	83
6.63	Regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso em azul (a), regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em estresse em verde (b) e regiões representando isquemia moderada e severa em azul (c).	83
6.64	Representação de regiões com isquemia moderada e severa em azul (a), representação das regiões com desnervação moderada e severa em vermelho (b) e representação das regiões com isquemia e desnervação moderada e severa em roxo (c).	84
6.65	Representação de regiões com isquemia moderada e severa em azul (a), representação das regiões com desnervação moderada e severa em vermelho (b) e representação das regiões com isquemia e desnervação moderada e severa em roxo (c).	84
6.66	Representação de regiões com isquemia moderada e severa em azul (a), representação das regiões com desnervação moderada e severa em vermelho (b) e representação das regiões com isquemia e desnervação moderada e severa em roxo (c).	85

6.67	Representação das regiões com fibrose em amarelo (a), representação das regiões com desnervação em vermelho e representação das regiões com fibrose e desnervação em laranja (c).	86
6.68	Representação das regiões com fibrose em amarelo (a), representação das regiões com desnervação em vermelho e representação das regiões com fibrose e desnervação em laranja (c).	86
6.69	Representação das regiões com fibrose em amarelo (a), representação das regiões com desnervação em vermelho e representação das regiões com fibrose e desnervação em laranja (c).	87
6.70	Regiões desnervadas sem fibrose no corte apical (a), regiões desnervadas sem fibrose no corte medial (b) e regiões desnervadas sem fibrose no corte basal (c).	87
6.71	Representação de regiões viáveis e desnervadas (a), representação das regiões com isquemia corregrada em MRI (b) e representação das regiões com miocárdio viável, isquêmico e desnervado.	88
6.72	Representação de regiões viáveis e desnervadas (a), representação das regiões com isquemia corregrada em MRI (b) e representação das regiões com miocárdio viável, isquêmico e desnervado.	88
6.73	Representação de regiões viáveis e desnervadas (a), representação das regiões com isquemia corregrada em MRI (b) e representação das regiões com miocárdio viável, isquêmico e desnervado.	89
6.74	Média da diferença de pixels antes e após o corregrato para os cortes apicais, mediais e basais entre ^{99m}Tc -MIBI repouso e ^{99m}Tc -MIBI estresse (a), ^{99m}Tc -MIBI e ^{123}I -MIBG (b), MRI e ^{123}I -MIBG (c) e MRI e ^{99m}Tc -MIBI (d).	93
6.75	Distribuição das porcentagens de regiões de fibrose, desnervação e isquemia.	97
6.76	Distribuição das porcentagens de intersecção entre as regiões de fibrose e desnervação, entre as regiões de isquemia e desnervação e entre as regiões de miocárdio viável, isquêmico e desnervado.	98

6.77 Gráficos de Dispersão referentes as relações entre a regiões isquêmicas com regiões isquêmicas e desnervadas (a), entre regiões desnervadas com regiões isquêmicas e desnervadas (b), entre regiões com desnervação com regiões desnervadas sem fibrose (c), entre regiões com fibrose com regiões desnervadas sem fibrose (d), entre regiões com fibrose e desnervação com regiões com miocárdio viável, isquêmico e desnervado (e) e entre regiões isquêmicas com regiões com miocárdio viável, isquêmico e desnervado (f).	100
--	-----

LISTA DE TABELAS

6.1	Valores referentes as diferenças entre as imagens antes do corregristo e após o corregristo para imagens de corte apical. Os valores são referentes a ^{99m}Tc -MIBI em repouso e estresse, MRI e ^{123}I -MIBG, MRI e ^{99m}Tc -MIBI e ^{99m}Tc -MIBI e ^{123}I -MIBG antes e após as etapas de corregristo.	90
6.2	Valores referentes as diferenças entre as imagens antes do corregristo e após o corregristo para imagens de corte medial. Os valores são referentes a ^{99m}Tc -MIBI em repouso e estresse, MRI e ^{123}I -MIBG, MRI e ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -MIBI e ^{123}I -MIBG antes e após as etapas de corregristo.	90
6.3	Valores referentes as diferenças entre as imagens antes do corregristo e após o corregristo para imagens de corte basal. Os valores são referentes a ^{99m}Tc -MIBI em repouso e estresse, MRI e ^{123}I -MIBG, MRI e ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -MIBI e ^{123}I -MIBG antes e após as etapas de corregristo.	91
6.4	Estatísticas descritivas da diferenças entre ^{99m}Tc -MIBI em repouso e estresse antes e após o corregristo.	91
6.5	Estatísticas descritivas da diferenças entre ^{123}I -MIBG e ^{99m}Tc -MIBI antes e após o corregristo.	92
6.6	Estatísticas descritivas da diferenças entre MRI e ^{123}I -MIBG antes e após o corregristo.	92
6.7	Estatísticas descritivas da diferenças entre MRI e ^{99m}Tc -MIBI antes e após o corregristo.	92

6.8	Valores quantitativos referentes a hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI em repouso, ^{99m}Tc -MIBI em estresse estresse, ^{123}I -MIBG, Fibrose e Isquemia para cortes apicais.	95
6.9	Valores quantitativos referentes a hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI em repouso, ^{99m}Tc -MIBI em estresse, ^{123}I -MIBG, Fibrose e Isquemia para cortes mediais.	96
6.10	Valores quantitativos referentes a hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI em repouso, ^{99m}Tc -MIBI em estresse, ^{123}I -MIBG, Fibrose e Isquemia para cortes basais.	96
6.11	Estatísticas descritivas dos valores quantitativos referentes a média de porcentagem de intersecção entre fibrose e desnervação, isquemia e desnervação e de miocárdio viável, isquêmico e desnervado.	98

LISTA DE ABREVIATURAS

CCC	Cardiomiopatia Chagásica Crônica
ITK	Insight Toolkit
VTk	Visualization Toolkit
DICOM	Comunicação de Imagens Digitais em Medicina (<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>)
MRI	Imageamento por Ressonância Magnética(<i>Magnetic resonance imaging</i>)
RM	Ressonância Magnética
MN	Medicina Nuclear
SPECT	Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único(<i>Single photon emission computed tomography</i>)
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons(<i>Positron Emission Tomography</i>)
^{99m}Tc	Tecnécio-99-metaestável
MIBI	metoxi-isobutil-isonitrila
NE	Norepinefrina
MAO	Monoamino-oxidase
COMT	Catecol-orto-metil-transferase
^{123}I	Iodo-123
MIBG	metaiodobenzilguanidina

BGS	Boltzmann-Gibbs-Shannon
RF	Rádio Frequência
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FBP	Retroprojeção Filtrada(<i>Filtered BackProkection</i>)
MLEM	Maximum Likelihood-Expectation Maximization
OSEM	Ordered Subsets Expectation Maximization
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)
w	Frequência de precessão
B	Campo Magnético
γ	Razão Giromagnética
G_z	Gradiente seletivo
G_y	Gradiente codificador da fase
G_x	Gradiente codificador da frequência
keV	Mil Elétrons-Volt
c_{ij}	Coeficientes de probabilidade de aniquilação
Ψ	Modelo Inicial para Contorno Ativo
Γ	Verossimilhança
λ	Vetor representando as imagens
σ	Desvio padrão
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 Objetivos	2
1.2 Organização do Texto da Dissertação	3
2 Doença de Chagas	4
2.1 Fases da Doença de Chagas	5
2.2 Diagnóstico	6
3 Técnicas de Imagens	11
3.1 Imagens por Ressonância Magnética Nuclear	11
3.1.1 Realce Tardio	14
3.2 Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único	16
3.2.1 SPECT com uso de ^{99m}Tc -MIBI	17
3.2.2 SPECT com uso de ^{123}I -MIBG	18
4 Fundamentos Teóricos	21
4.1 Reconstrução de Imagens	21
4.2 Filtro de Difusão Anisotrópica	23
4.3 Gradiente	24
4.4 Limiarização em Tons de Cinza	25

4.5	Contorno Ativo Geodésico	26
4.6	Mecânica Estatística Não Extensiva	29
4.6.1	Entropia de Boltzmann-Gibbs	29
4.6.2	Entropia de Tsallis	30
4.7	Corregistro	30
4.7.1	Transformações	31
4.7.1.1	Affine	32
4.7.1.2	B-Spline	33
4.7.2	Métricas	34
4.7.2.1	Média Quadrática das Diferenças	34
4.7.2.2	Informação Mútua	35
4.7.3	Otimizadores	35
4.7.3.1	L-BFGS	36
4.7.3.2	Regular Step Gradient Descent	36
4.7.4	Interpoladores	36
5	Materiais e Métodos	38
5.1	Protocolos de Imagens	38
5.2	Escolha das imagens de RM e SPECT	39
5.3	Projeto de Software	39
5.3.1	Ferramentas Utilizadas	41
5.3.2	Casos de Uso	42
5.3.3	Detalhamento das Funcionalidades	42
5.4	Segmentação	43
5.4.1	Segmentação do Miocárdio	44
5.4.2	Segmentação da Fibrose	47
5.4.3	Segmentação da Hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI	48
5.4.4	Segmentação da Hipocaptação de ^{123}I -MIBG	49
5.5	Corregistro	49
5.5.1	Corregistro SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em repouso x SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em estresse	49
5.5.2	Corregistro SPECT(^{99m}Tc -MIBI) x SPECT(^{123}I -MIBG)	50

5.5.3	Corregistro MRI x SPECT(^{123}I -MIBG) e MRI x SPECT(^{99m}Tc -MIBI)	51
6	Resultados e Discussão	53
6.1	Resultados das Etapas de Segmentação	53
6.1.1	Segmentação em Imagens MRI	53
6.1.2	Segmentação em Imagens ^{99m}Tc -MIBI-SPECT (repouso) . . .	58
6.1.3	Segmentação em Imagens ^{99m}Tc -MIBI-SPECT (estresse) . . .	60
6.1.4	Segmentação em Imagens ^{123}I -MIBG-SPECT	62
6.2	Resultados das Etapas de Corregistro	63
6.2.1	Corregistro entre Imagens ^{99m}Tc -MIBI repouso e ^{99m}Tc -MIBI estresse	64
6.2.2	Corregistro entre Imagens ^{99m}Tc -MIBI e ^{123}I -MIBG	68
6.2.3	Corregistro entre Imagens MRI e SPECT- ^{123}I -MIBG	72
6.2.4	Corregistro entre Imagens MRI e SPECT- ^{99m}Tc -MIBI	77
6.3	Resultados de Isquemia	79
6.4	Resultados de Isquemia e Desnervação	82
6.5	Resultados de Fibrose e Desnervação	85
6.6	Resultados de Regiões Vivas, Isquêmicas e Desnervadas	86
6.7	Comparação das diferenças antes e após o corregristo	89
6.8	Resultados Quantitativos	94
7	Conclusão	101
	Referências Bibliográficas	104
	Anexo A - Documentos	111
A.1	Documentos do Comitê de Ética em Pesquisa	111

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é a forma mais grave da doença de Chagas. É uma cardiomiopatia dilatada que leva a 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.

A desnervação autonômica encontrada no miocárdio é similar ao comprometimento de controle adrenérgico do nó sinusal como descrito em diversos estudos de pacientes com CCC. Além disso, o distúrbio microvascular causando isquemia do miocárdio pode levar ao desarranjo das terminações nervosas. No entanto, os mecanismos responsáveis pela desnervação simpática e parassimpática não são totalmente esclarecidos, e é objetivo deste projeto investigar a relação desta com as regiões vivas e com fibrose no miocárdio tanto em extensão como em localização dentro do miocárdio.

A partir desses estudos realizados, é possível desenvolver um software que permite realizar uma correlação topográfica entre MRI e SPECT a partir de técnicas de processamento de imagens como segmentação e correção. Dessa forma, com a relação dos resultados obtidos da inervação autonômica, perfusão miocárdica e da viabilidade miocárdica, será possível entendermos melhor os mecanismos fisiopatológicos da Doença de Chagas. A análise da inervação autonômica é possível a partir de imagens SPECT com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo-123. O estudo da viabilidade miocárdica é baseado a partir das imagens por ressonância

magnética (RM) de realce tardio. A análise da perfusão miocárdica é possível a partir de imagens SPECT de ^{99m}Tc (m) ^{99m}Tc -MIBI. Dessa forma esse estudo proporcionará a união de informações teciduais e informações a respeito da inervação cardíaca e isquemia em pacientes chagásicos. A partir dessas informações será possível relacionar a inervação autonômica e a isquemia com as regiões vivas e com fibrose no miocárdio.

1.1 Objetivos

Esse projeto tem a finalidade de desenvolver métodos de investigação da cardiomiopatia crônica chagásica a partir do processamento de imagens que permitam o estudo da correlação topográfica entre imagens de realce tardio de RM, da perfusão miocárdica e da inervação autonômica em imagens SPECT. Nesse estudo são utilizadas diversas técnicas de processamento de imagens com a finalidade de realizar a segmentação do miocárdio no ventrículo esquerdo nos cortes apicais, mediais e basais em imagens de RM e SPECT. Será também realizado a segmentação da região de fibrose em imagens de MRI e das regiões de hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI em repouso e estresse e ^{123}I -MIBG em imagens SPECT. As aplicações das técnicas de segmentação e quantificação serão realizadas em imagens de eixo curto do miocárdio nos cortes apicais, mediais e basais.

Além disso, será realizado o corregristo entre imagens SPECT de perfusão com imagens SPECT de inervação simpática e imagens de RM. Nesse caso, será avaliada a relação entre as regiões isquêmicas e desnervadas, entre as regiões de fibrose e desnervadas e entre as regiões de miocárdio vivo, isquêmico e desnervado. As regiões isquêmicas são vistas a partir das imagens de SPECT- ^{99m}Tc -MIBI em repouso e em estresse. As regiões de desnervação são vistas nas imagens de SPECT- ^{123}I -MIBG. As regiões de fibrose são vistas nas imagens de RM. Dessa forma, será possível uma melhor compreensão e caracterização dos mecanismos de inervação autonômica, fibrose e isquemia na cardiomiopatia dilatada chagásica.

No estudo será realizado a quantificação das regiões de fibrose, das regiões de hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI (repouso e estresse) e ^{123}I -MIBG. Essa quantificação fornecerá valores que permitirão uma melhor compreensão sobre a correlação

topográfica, dos defeitos de perfusão miocárdica e da inervação autonômica.

Dessa forma, esse estudo tem a finalidade de proporcionar uma visualização e análise integrada das informações que auxiliarão os médicos à tomada de decisões e permitir uma melhor compreensão sobre a relação entre o dano ao tecido do miocárdico e defeitos de inervação autonômica presentes na cardiomiopatia crônica chagásica.

1.2 Organização do Texto da Dissertação

Após a apresentação da Introdução e dos Objetivos do trabalho, o Capítulo 2 apresentará os aspectos clínicos e epidemiológicos da Doença de Chagas, as fases da doença e sobre os diagnósticos. No Capítulo 3, são apresentados os conceitos fundamentais à respeito das técnicas de imagens utilizadas neste trabalho. Em seguida, no Capítulo 4, são apresentados os fundamentos teóricos sobre as técnicas utilizadas nas etapas de processamento das imagens. Em seguida, no Capítulo 5, são descritas as ferramentas utilizadas para o desenvolvimento do software proposto e são apresentadas as etapas e os métodos desenvolvidos do projeto. No Capítulo 6, são apresentados e discutidos os resultados obtidos. Por fim, as conclusões do trabalho são encontradas no Capítulo 7.

DOENÇA DE CHAGAS

DOENÇA DE CHAGAS

A doença de Chagas é, ainda, uma das etiologias mais comuns de cardiomiopatia dilatada em todo o mundo. O agente causal é o protozoário *Trypanosoma cruzi* (Figura 2.1), cujos vetores, nas regiões endêmicas são artrópodes, principalmente na América do Sul. O parasita induz no hospedeiro uma intensa resposta inflamatória mediada por linfócitos T, semelhante à de uma miocardite viral, e produz uma extensa cicatrização e remodelamento do miocárdio, resultando em cardiomiopatia chagásica. Em torno de 20% a 30% dos pacientes chagásicos desenvolvem algum grau de comprometimento cardíaco no decorrer da infecção [1].

Figura 2.1: Forma tripomastigota (A) e a forma amastigota (B) do *T. Cruzi* em hospedeiros vertebrados. Fonte: IOC/Fiocruz)

Estima-se que 10 milhões de pessoas estão infectadas em todo o mundo, principalmente na América Latina, onde a doença de Chagas é endêmica. Mais de 25 milhões de pessoas estão em risco de ter a doença. Estima-se que, em 2008, a doença de Chagas causou a morte em mais de 10.000 pessoas. Nas últimas décadas, a doença tem sido detectada no Canadá, nos Estados Unidos, na Europa e em países no oeste pacífico. Isso ocorre devido ao aumento da migração de pessoas, turismo

internacional e transferência do parasita por contato sanguíneo a partir de países endêmicos para essas regiões [2] [3]. Assim, ao se 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 cardíaco.

Figura 2.2: Distribuição da doença de Chagas nas Américas. Fonte: WHO

2.1 Fases da Doença de Chagas

A doença de Chagas caracteriza-se por duas fases: aguda e a 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 dura de 6 a 8 semanas e é sintomática em apenas 10% dos pacientes infectados. As manifestações clínicas da tripanossomíase aguda incluem febre, dores musculares, sudorese, hepatosplenomegalia, miocardite com insuficiência cardíaca congestiva, efusão pericárdica 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 e arritmias ventriculares [4].

Após a fase aguda, duas condições podem evoluir na doença de Chagas. Pode-se verificar a forma cardíaca sem disfunção ventricular e a forma cardíaca com disfunção ventricular. A doença de Chagas em sua forma crônica, chamada cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), é uma das principais complicações da doença. Essa forma consiste em uma inflamação e consequente destruição progressiva do tecido cardíaco, seguido por alterações no padrão de condução dos impulsos elétricos, e a 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, a doença de Chagas pode comprometer também as aferências do sistema nervoso autônomo (SNA), especificamente as sinapses simpáticas no miocárdio [1]. Na fase crônica da doença, até 30% dos pacientes podem sofrer de doenças cardíacas e até 10% podem sofrer com problemas digestivos e comprometimento neurológico [2].

2.2 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. O ECG de 12 derivações detecta BRD associado ou não a hemibloqueio anterior esquerdo, alterações difusas da repolarização ventricular e batimentos ventriculares ectópicos multiformes [5]. A avaliação da função biventricular, usualmente com ecocardiografia bidimensional, costuma também ser realizada pela angiocardiografia nuclear ou de contraste radiológico, e mesmo pela ressonância magnética [6]. 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 [6].

As lesões difusas no miocárdio por processo inflamatório devido à doença de Chagas são visíveis através do imageamento de ressonância magnética (MRI) com o uso do contraste de gadolínio (Gd). As terminações nervosas, por outro lado, são visíveis através de tomografia por emissão de fóton único (SPECT) com utilização de metaiodobenzilguanidina (^{123}I -MIBG). Os defeitos de perfusão miocárdicas são visíveis através de SPECT com utilização de ^{99m}Tc -MIBI.

O dano cardíaco resulta das alterações (inflamação, necrose e fibrose) que o *T. cruzi* provoca no tecido de condução, no miocárdio e no sistema nervoso intramural.

Há evidências em modelos experimentais de infecção por *T. cruzi* de alterações microvasculares, sendo observada a formação de microtrombos associados a espasmo microcirculatório, disfunção endotelial e aumento da atividade plaquetária [7]. É visto 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, possuem alterações eletrocardiográficas sugerindo isquemia e apresentam diversos defeitos perfusionais miocárdicos [9][10].

No estudo realizado por Rochitte [11] foi investigada a técnica de realce tardio do miocárdio por Ressonância Magnética 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 68.6% dos pacientes. A quantificação de fibrose no miocárdio aumentou progressivamente em relação a gravidade e severidade da doença. Foi observado que o realce tardio possibilita a quantificação de fibrose no miocárdio que está paralelo com fatores prognósticos e podem fornecer informações exclusivas para o estágio clínico da doença de Chagas [11].

No estudo realizado por Simões [9] foi detectado os distúrbios da inervação simpática ventricular e as anormalidades de perfusão do miocárdio em vários estágios da cardiopatia chagásica. A população do estudo consistiu em trinta e sete indivíduos de regiões endêmicas que tiveram testes sorológicos positivos

para a doença de Chagas. Foram divididos em três 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. As imagens SPECT foram adquiridas duas horas após a injeção de ^{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 doenças de Chagas, que indicou 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 e da severidade da anormalidade de perfusão é paralela à progressão da lesão miocárdica, que se reflete no comprometimento da função ventricular [9].

Em outro estudo também realizado por Simões [12], foram definidas as correlações eletrofisiológicas entre as regiões desnervadas, mas viável, no miocárdio através da combinação de imagens de cintilografia com a avaliação eletrocardiográfica em pacientes com infarto agudo no miocárdio tratados com terapia de reperfusão. A cintilografia miocárdica usando ^{123}I -MIBG tem sido amplamente utilizada para a avaliação não invasiva da inervação simpática cardíaca global e regional em diversas doenças. A combinação de imagem nuclear com múltiplos testes eletrofisiológicos revelou que o grau de viabilidade do miocárdio desnervado correlacionou com um prolongamento da repolarização ventricular e potenciais tardios na despolarização de fase. A área do miocárdio com baixa captação de ^{123}I -MIBG está relacionada com a área de risco do miocárdio exposta a isquemia grave. Foi observado que após a reperfusão precoce em miocárdio infartado, viável, mas desnervado é correlacionado com a despolarização lenta e repolarização, dando mais evidência de uma ligação entre as anormalidades do sistema nervoso autônomo e a eletrofisiologia do miocárdio [12].

No estudo realizado por Miranda [13], foi avaliada quantitativamente a associação entre desnervação simpática cardíaca e 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 obtidos, foi observado que o miocárdio desnervado viável está associado com a ocorrência de TVS e que a desnervação simpática do miocárdio pode participar no desencadeamento de arritmia ventricular maligna em pacientes com CCC.

No estudo realizado por Lanza [14], foi sugerido que o tônus adrenérgico cardíaco anormal pode ter um papel fisiopatológico na síndrome X, i.e. angina microvascular. Para avaliar a função do nervo adrenérgico cardíaco, foi realizada cintilografia do miocárdio com uso de ^{123}I -MIBG em 12 pacientes com síndrome X e 10 indivíduos controle. A captação semiquantitativa de ^{123}I -MIBG para cada segmento foi obtida pelo método de limiarização em uma escala de 8 níveis de cinza, onde cada nível corresponde a 12.5% do valor do pixel máximo. Os segmentos foram classificados como: 0 = normal (captação > 87.5% do máximo); 1 = defeito leve (captação > 75% a 87.5%); 2 = defeito moderado (captação > 50% a 75%) e 3 = defeito grave (captação < 50%). Uma pontuação de defeito de captação de ^{123}I -MIBG foi obtida através da soma de todas as pontuações para cada paciente.

Em estudo realizado por Matsunari [15], o dano neural simpático mensurado pelo ^{123}I -MIBG é maior que a extensão das áreas de infarto, sugerindo alta sensibilidade das estruturas neuronais à isquemia comparada com células miocárdicas. A isquemia miocárdica microvascular e a denervação autonômica desempenham um significativo papel patogênico [16]. Esses distúrbios microvasculares são susceptíveis de constituir, pelo menos, um fator que contribui na potencialização e ampliação da agressão crônica do tecido miocárdico.

A partir desses estudos realizados, é possível aprimorar os resultados realizando o corregristo das imagens SPECT com as de Ressonância Magnética. Dessa forma, com a relação dos resultados é possível compreender melhor os mecanismos da inervação autonômica observados em imagens SPECT com metaiodobenzilguanidina marcada com iodo-123 relacionando-as com os defeitos

perfusionais observados em imagens SPECT com ^{99m}Tc -MIBI e com imagens de ressonância magnética de realce tardio apresentando fibrose no miocárdio. Dessa forma esse estudo proporciona a união de informações teciduais, informações a respeito da inervação cardíaca e informações referentes a defeitos de perfusão miocárdica em pacientes chagásicos. A partir dessas informações é possível relacionar os defeitos de inervação simpática, os defeitos de disfunção microvascular e fibrose no miocárdio.

TÉCNICAS DE IMAGENS

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

3.1 Imagens por Ressonância Magnética Nuclear

A Ressonância Magnética (RM) é um fenômeno físico de troca de energia entre um campo eletromagnético oscilatório, i.e. ondas eletromagnéticas, e partículas nucleares em precessão sob o efeito de um campo magnético externo. A condição para que ocorra o fenômeno da ressonância é que a frequência periódica das ondas eletromagnéticas seja exatamente igual à frequência de precessão dos núcleos.

Sempre que a frequência oscilatória dos campos eletromagnéticos aplicados coincidirem com a frequência de precessão dos núcleos de hidrogênio sob a ação do campo magnético haverá o processo de transferência de energia. Para que este processo ocorra de uma forma controlada, é necessário que os núcleos de hidrogênios estejam alinhados através do campo magnético que varia no espaço, possibilitando a localização espacial. Quanto maior for a intensidade do campo magnético externo, maior será a proporção de núcleos de hidrogênios que se alinharão com este e maior será a energia necessária para mudar a orientação de cada núcleo. Nessa situação uma parcela de hidrogênios absorverá a energia das ondas eletromagnéticas externas e mudará de orientação em relação ao campo magnético. A população de hidrogênios

que mudou de orientação assume um estado energético excitado e posteriormente irá liberar esta energia na forma de sinal eletromagnético.

O hidrogênio é um átomo constituído por uma carga positiva em seu núcleo (próton $+$) e uma carga negativa em sua eletrosfera (elétron e^-). Um núcleo com momento magnético líquido, como é o caso do hidrogênio, é sensível à presença de uma campo magnético externo. A interação de um núcleo com este campo magnético externo se dá através da propriedade magnética das partículas do núcleo chamada de spin [17]. Quando um par de spins se emparelham, eles se anulam mutuamente, sendo necessário spin nuclear líquido para que ocorra o fenômeno da ressonância. Quanto maior for a intensidade do campo magnético externo, maior será frequência de precessão do núcleo.

A obtenção da imagem por ressonância a partir do hidrogênio se deve ao fato de este elemento estar amplamente distribuído nos tecidos biológicos e por suas características em responder a campos magnéticos externos como se fosse um pequeno dipolo magnético, i.e. possui momento magnético nuclear líquido.

Quando as ondas de radiofrequência (RF) oscilam na mesma frequência de precessão dos núcleos de hidrogênio observa-se o fenômeno da ressonância, em outras palavras, os núcleos em estado de baixa energia absorvem a energia das ondas externas e comutam para o estado mais energético, conseguindo assim mudar a magnetização líquida armazenando energia que será liberada posteriormente como sinal eletromagnética de radiofrequência. A frequência com que o próton de hidrogênio precessiona depende da sua razão giromagnética γ e do campo magnético a que ele é submetido.

Os núcleos de hidrogênio comportam-se como magnetos e alinham-se a um campo magnético externo. Uma região do corpo pode ser excitada por um pulso de RF, fazendo com que todos os núcleos de hidrogênio se tornem energeticamente excitados, e apresentem precessão de forma coordenada, produzindo uma magnetização resultante. Após o término do pulso de excitação, a magnetização resultante diminui até sua posição anterior, i.e. processo de relaxação, e a energia é transmitida como um sinal de rádio. Normalmente, esse sinal é formado por um eco de radiofrequência no aparelho, de forma que possa ser usado para formar uma imagem a partir do sinal captado por uma antena receptora. As diferentes

formas de contraste são derivadas de dois processos principais de relaxação sobre a magnetização resultante, que estão em queda no eixo longitudinal (T1) e no plano transversal (T2). São necessários campos magnéticos adicionais, i.e. campos de gradiente, que podem ser rapidamente ativados e desativados, para localizar as radiofrequências que vem do corpo. Dessa forma, uma imagem de RM representa um mapa espacialmente resolvido de sinais de rádio. A adição de um campo magnético variando espacialmente através da amostra produz um sinal com componentes de frequência variando espacialmente de acordo com

$$\omega = B_0\gamma \quad (3.1)$$

Onde ω é a frequência de precessão de Larmor, γ representa a razão giromagnética, sendo a constante característica de cada átomo e B_0 é a intensidade do campo magnético externo. Para o hidrogênio vale 42.58×10^6 hertz/T.

Os componentes espectrais representam informação espacial e, por sua vez, leva a possibilidade de que o sinal pode ser "invertido" e o objeto físico pode ser reconstruído ou imageada [18].

A frequência de precessão de um próton de hidrogênio depende do campo magnético que atua sobre o próton e de sua razão giromagnética γ . Campos magnéticos que variam gradativamente de intensidade numa certa direção são denominados campos gradientes. No sistema de RM os campos gradientes ocupam os três eixos físicos X, Y, Z, respectivamente, horizontal, vertical e longitudinal e servem para codificar espacialmente os sinais provenientes do paciente. Esses campos são adicionados ao campo magnético principal, para diferenciar a frequência com que prótons de diferentes regiões do corpo precessionam. Os campos gradientes são adicionados ao longo dos três eixos físicos do equipamento. O gradiente responsável pela seleção do corpo é denominado gradiente seletivo G_z . O gradiente codificador da fase é denominado G_y . O gradiente codificador da frequência é denominado G_x .

Para que a resultante magnética M_z possa se posicionar no plano transversal, é necessário que a energia seja transmitida especificamente para uma população de hidrogênios que se encontrem na mesma fase. Entende-se por fase a orientação do campo magnético microscópico atribuído a cada átomo de hidrogênio. A nova resultante magnética que surge no plano transversal assume a denominação

magnetização transversal - M_{xy} . Esta magnetização é capaz de induzir corrente elétrica em condutores dispostos na forma de bobinas, i.e. antenas de RF. As correntes observadas nessas bobinas constituem-se, em última análise, no sinal de ressonância magnética [19].

A magnetização M_{xy} que surge o plano transversal do equipamento é de natureza oscilatória, ou seja, inverte a sua polaridade em relação à bobina, induzindo corrente elétrica alternada. O sistema de MRI está dimensionado para permitir que a magnetização transversal induza correntes elétricas apreciáveis em diferentes tipos de bobinas. As correntes geradas representam o sinal de ressonância proveniente de uma região particular do paciente. Cada pixel da imagem gerada terá uma graduação de cinza correspondente o contraste utilizado na submodalidade em questão baseado na análise da corrente elétrica captada pela bobina.

3.1.1 Realce Tardio

Diversos estudos demonstraram que a ressonância magnética com realce tardio pode ser uma técnica não invasiva para reconhecimento de lesões e inflamações no miocárdio [20] [21] [22] [23]. A técnica de realce tardio (Figura 3.1) 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 [24] [25]. 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 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 3.1: Imagem de RM com gadolínio representando o eixo curto do ventrículo esquerdo do miocárdio de um paciente com a Doença de Chagas.

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 ao elevado risco de morte súbita e arritmias ventriculares [26]. A ressonância magnética cardíaca permite a identificação precoce do envolvimento cardíaco, a partir da captação de regiões de realce tardio que indicam fibrose. Isso permite uma definição mais precisa sobre os estágios de gravidade. 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) [11].

3.2 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 de emissão [27]. Entre elas é visto a Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT, de Single Photon Emission Computerized Tomography), que utiliza radionuclídeos emissores de fótons, como o ^{99}TC . Além do SPECT, é visto que 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, conhecidas como gama-câmara, que giram 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 tomogramas ou 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.

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

Vários compostos marcados com 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. Os traçadores de perfusão miocárdicas marcados com foram introduzidos na área clínica na década de 1990. O cátion lipofílico 2-metoxi-isobutil-isonitrila (^{99m}Tc -MIBI), é o agente mais utilizado nos estudos de perfusão miocárdica (Figura 3.2). 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 [28].

Figura 3.2: Representação de imagens SPECT- ^{99m}Tc -MIBI no eixo curto.

A cintilografia de perfusão miocárdica apresentam déficits perfusionais segmentares em até 30.0% dos pacientes com CCC e dor anginosa, indicando alterações da microcirculação coronariana, que se correlacionam com deterioração progressiva da função ventricular [29] [30].

Para qualquer tipo de interpretação de imagem, visual ou quantitativa, os elementos-chaves a serem relatados incluem a presença e a localização das hipocaptações e se as hipocaptações nas 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 de anormalidade da perfusão refere-se à quantidade de miocárdio ou ao território vascular, que é anormal, e a intensidade refere-se à magnitude da redução de captação do traçador na zona anormal com relação à normal.

3.2.2 SPECT com uso de ^{123}I -MIBG

O sistema nervoso autônomo é dividido em sistemas simpático e parassimpático. O sistema autônomo é 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 [31].

As inervações simpática e parassimpática do coração regulam a função miocárdica, frequência cardíaca e fluxo sanguíneo miocárdico em indivíduos normais e portadores de doença cardíaca. 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. 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 3.4), são realizadas imagens planares nas projeções anterior e oblíqua anterior esquerda, e tomográficas precoces (20 minutos) e tardias (4 horas), após a administração do radiofármaco.

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.

Figura 3.3: Mecanismo de ação de ^{123}I -MIBG no terminal nervoso simpático.

Figura 3.4: Exemplo de projeções e imagens reconstruídas de SPECT com ^{123}I -MIBG. Há uma significativa redução da captação do ^{123}I -MIBG nas paredes do ventrículo esquerdo em paciente com a doença de Chagas.

O coração normal é densamente innervado pelo sistema nervoso simpático (SNS), sendo possível avaliar a atividade adrenérgica cardíaca, de forma não invasiva, pela cintilografia miocárdica com meta-iodo-benzil-guanidina (^{123}I -MIBG) marcada com iodo-123, um análogo da NE que apresenta estrutura molecular similar e utiliza o mesmo mecanismo de captação -uptake-1 e estocagem nas vesículas das terminações nervosas pré-sinápticas. 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), e apresenta 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 [32].

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Neste capítulo estão abordadas as principais fundamentações teóricas da metodologia utilizada neste trabalho. São apresentados os fundamentos relacionados após a etapa aquisição da imagens, pré processamento, segmentação e correção.

4.1 Reconstrução de Imagens

Reconstruir uma imagem em SPECT consiste em recuperar a distribuição original de radionuclídeos a partir das projeções ou dos perfis de radiação mensurados. Há três classes de abordagem de reconstrução: analítica (FBP), algébrica e estatística (MLEM e OSEM). A classe de métodos estatísticos permitem a modelagem da estatística do ruído presente e a incorporação de informações *a priori* acerca da imagem. Pelo fato de que o processo de decaimento radioativo seguir uma distribuição de Poisson, a modelagem é vista como

$$f(P_i = p_i) = \frac{1}{p_i!} \left(\sum_j c_{ij} \lambda_j \right)^{p_i} \exp\left(- \sum_j c_{ij} \lambda_j\right) \quad (4.1)$$

onde os coeficientes

$$c_{ij} = P(\text{evento detectado no tubo } i \mid \text{evento emitido no pixel } j) \geq 0 \quad (4.2)$$

representam a probabilidade de um evento originado no pixel j ser detectado no tubo i .

O algoritmo MLEM (Maximum Likelihood EM), baseado no algoritmo EM (Expectation Maximization), foi proposto por Shepp e Vardi [33] e por Lange e

Carson [34]. O MLEM utiliza o vetor de parâmetros λ desconhecido e emprega o estimador de máxima verossimilhança para determinar a estimativa que melhor descreve a distribuição dos dados. A verossimilhança é definida por

$$\Gamma(\lambda) = f(p|\lambda) = \prod_{i=1}^{N_I} f(p_i) \quad (4.3)$$

O vetor λ^* desejado é a imagem que leva à máxima verossimilhança

$$\lambda^* = \arg \max_{\lambda} [\Gamma(\lambda)] \quad (4.4)$$

É utilizado uma expectativa condicional denotada por $Q(\lambda, \lambda^{(n)})$, pelo fato de x ser desconhecido e não observável. O vetor ótimo que maximiza Q pode ser empregado a nova estimativa corrente ($\lambda^{(n+1)} = \lambda$) e o procedimento é assim repetido. A iteração que define o método é dada por

$$\lambda_j^{n+1} = \frac{\lambda_j^{(n)}}{\sum_i c_{ij}} \sum_i c_{ij} \frac{p_i}{q_i} \quad j = 1, 2, \dots, N_j \quad (4.5)$$

onde

$$q_i = \sum_k c_{ik} \lambda_k^{(n)} \quad (4.6)$$

O método de OSEM (Ordered Subsets EM), criado por Hudson e Larkin [35], trata o problema da lenta convergência do MLEM a partir do processamento dos dados em subconjuntos ou blocos ordenados. Nesse método, o conjunto de tubos é dividido em N_s subconjuntos arbitrários S_m . A cada subconjunto ou bloco é aplicada uma iteração do MLEM, formando uma subiteração do método, até que todos os blocos sejam contados.

$$\lambda_j^{m+1} = \frac{\lambda_j^{(m)}}{\sum_{i \in (\chi_j \cap S_m)} c_{ij}} \sum_{i \in (\chi_j \cap S_m)} c_{ij} \frac{p_i}{q_i} \quad j = 1, 2, \dots, N_j \quad (4.7)$$

em que

$$q_i = \sum_k c_{ik} \lambda_k^{(m)} \quad (4.8)$$

onde m denota uma subiteração.

Dessa forma, o algoritmo de OSEM proporciona um tempo de processamento menor que o MLEM e é capaz de fornecer imagens reconstruídas favoráveis para o diagnóstico, sendo bem empregado na rotina clínica.

4.2 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 da difusão que são usados 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,

$$\frac{\partial g(x, y, t)}{\partial t} = \nabla \nabla g(x, y, t) \quad (4.9)$$

Onde $g(x, y, 0) = f(x, y)$ é a imagem de entrada, é $g(x, y, t) = G(\sqrt{2t}) \otimes f(x, y)$, 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, por exemplo.

$$g_t = \nabla c(\nabla_g) \nabla_g \quad (4.10)$$

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. A equação 4.9 é um equação diferencial não linear parcial.

$$c(|\nabla_g|) = e^{-\frac{|\nabla_g|^2}{2k^2}} \quad (4.11)$$

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 . Na Figura 4.1 é observado o resultado da aplicação do filtro de difusão Anisotrópica em MRI.

Figura 4.1: *Aplicação do filtro de difusão Anisotrópica em MRI.*

4.3 Gradiente

O cálculo do gradiente de uma imagem é uma operação muito comum no processamento de imagens. A magnitude do gradiente da imagem é amplamente usada na análise da imagem, especialmente para auxiliar na determinação dos contornos dos objetos e a separação das regiões homogêneas.

			-1
-1	0	1	0
			1

Figura 4.2: *Máscaras usadas na convolução.*

A magnitude do gradiente da imagem em cada localização de pixel é calculada em uma abordagem de diferenças finitas. No caso de imagem em 2D, é equivalente a convolução da imagem com máscaras (Figura 4.2) e em seguida, adicionando a

soma de seus quadrados e computando a raiz quadrada da soma [37]. Na Figura 4.3 é observado o resultado da aplicação do gradiente em MRI.

Figura 4.3: Aplicação do cálculo do gradiente em MRI.

4.4 Limiarização em Tons de Cinza

A limiarização em tons de cinza é uma das principais abordagens 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 [38]. 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 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 $p(x,y)$ denota alguma propriedade local desse ponto, como o nível de cinza médio em uma vizinhança centrada em (x,y) . Na Figura 4.4 é visto a aplicação da limiarização em MRI.

Figura 4.4: Aplicação de Limiarização em MRI.

4.5 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 [39], 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 4.5) de uma função dimensional chamada Função 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.

$$\frac{d}{dt}\Psi = -\alpha A(x)\nabla\Psi - \beta P(x)|\nabla\Psi| + \gamma Z(x)\kappa|\nabla\Psi| \quad (4.12)$$

Onde A é um termo de advecção, P é um termo de propagação (expansão) e Z é um modificador espacial para curvatura média κ . 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.

O Contorno Ativo Geodésico é uma técnica de segmentação de imagens amplamente usada nas últimas décadas. Essa técnica baseia-se na evolução de

Figura 4.5: Conceito de um zero set em um conjunto de nível.

contornos ativos no tempo de acordo com medidas geométricas intrínsecas da imagem. A evolução permite a detecção simultânea de várias bordas de objetos. Essa abordagem é feita a partir da relação entre contornos ativos e o cálculo de curvas de distâncias geodésicas ou mínimas. A curva de distância mínima estabelece em um espaço Riemannian cuja métrica é definida pelo conteúdo da imagem [40]. A abordagem clássica ("Snakes" ou contorno ativo) é baseada na deformação de um contorno inicial C_0 a borda do objeto a ser detectado. A deformação é obtida para tentar minimizar uma função de modo que seu valor mínimo é obtido na fronteira do objeto. No modelo original proposto por Kass et al [41], 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:

$$E(snake) = E_{interna} + E_{externa} + E_{imagem} \quad (4.13)$$

Onde E representa o funcional de energia para cada componente. A abordagem clássica de Snakes [41] associa a curva ζ com uma dada energia por

$$E(\zeta) = \alpha \int_0^1 |\zeta'(q)|^2 dq + \beta \int_0^1 |\zeta''(q)|^2 dq - \lambda \int_0^1 |\nabla I(\zeta(q))| dq \quad (4.14)$$

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:

$$E_{int} = \alpha(s) \left| \frac{dv}{ds} \right|^2 + \beta(s) \left| \frac{d^2v}{ds^2} \right| \quad (4.15)$$

Onde $\alpha(s)$ e $\beta(s)$ especificam a elasticidade e a rigidez da Snake [41].

A energia externa expressa o maximização do gradiente ao longo da curva.

Esse modelo 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 [42], o contorno ativo geodésico foi utilizado neste trabalho com a finalidade de segmentar o miocárdio do ventrículo esquerdo em imagens MRI e SPECT. Na Figura 4.6 é observado a segmentação de algumas estruturas do cérebro a partir da aplicação do Contorno Ativo Geodésico.

Figura 4.6: *Imagens geradas a partir da segmentação baseada em Contorno Ativo Geodésico.*

4.6 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 [43].

4.6.1 Entropia de Boltzmann-Gibbs

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. Foi introduzida por Boltzmann, em sua forma contendo a função logarítmica. Posteriormente foi refinada por Gibbs, Neuman e Shannon.

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

$$S_{BG} = -k \sum_{i=1}^W (p_i) \ln(p_i) \quad (4.16)$$

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, mas ela pode 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) [44].

4.6.2 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 [44, 45]. 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

$$S_q = \frac{1 - \sum_{i=1}^k (p_i)^q}{1 - q} \quad (4.17)$$

Sendo que

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

Essa expressão (4.3) representa a base da teoria conhecida por mecânica estatística não extensiva, onde k é o número total de possibilidades do sistema e 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:

$$S_q(H_b + H_w) = S_q(H_b) + S_q(H_w) + (1 - q)S_q(H_b)S_q(H_w) \quad (4.18)$$

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.

4.7 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.

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. Nesta situação deve ser aplicado um corregistro não rígido ou elástico.

O corregistro não rígido vem sendo junto com a segmentação, um dos principais desafios na área de análise e processamento de imagens médicas. O processo consiste de estabelecer correspondência espacial entre diferentes imagens adquiridas. Os termos não rígido ou deformável são usados 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. Uma imagem é referenciada como uma imagem fonte ou em movimento (source or moving image), enquanto a outra é referenciada como imagem fixa ou alvo (target or fixed image) [46].

As etapas de corregistro entre duas imagens envolvem a aplicação de uma Métrica, uma Transformação, um Otimizador e um Interpolador (Figura 4.7). 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 definido 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.

4.7.1 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 utilizado a transformação rígida Affine e a transformação não rígida B-Spline.

Figura 4.7: Representação das etapas presentes no corregistro de duas imagens.

4.7.1.1 Affine

A transformada Affine é uma das mais populares transformações usadas para corregistro de imagens. Sua principal vantagem vem do fato que é representada por uma transformação linear. Uma transformação Affine corrige algumas distorções globais nas imagens registradas. Um corregistro Affine assume uma transformação linear φ [47] da forma:

$$\varphi(x) = \varphi_a(x) = \begin{bmatrix} \varphi_{a1}(x) \\ \varphi_{a2}(x) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_1 & a_2 \\ a_4 & a_5 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} a_3 \\ a_6 \end{bmatrix} = Ax + b \quad (4.19)$$

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 [48].

A transformada Affine preserva a linearidade das linhas e portanto, a planaridade das superfícies e o paralelismo. É uma classe de transformação apropriada quando a imagem pode ser distorcida durante a aquisição [49].

4.7.1.2 B-Spline

Uma curva spline é uma representação matemática para o 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 entra com uma sequência de pontos, e uma curva é construída. Os pontos são chamados de pontos de controle. A curva que passa através de cada ponto 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 4.8: 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 corregristo de imagens médicas. Uma grade retangular $G = K_x \times K_y \times K_z$ é sobreposto na imagem que fica deformado 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 [46]. FFDs baseadas em funções controladas localmente, tais como a B-Spline são uma ferramenta poderosa para a modelagem de objetos 3D deformáveis e tem sido usados para corregristo 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 [48]. O campo de deslocamento é

dado por

$$u(x, y, z) = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=0}^3 \sum_{n=0}^3 \theta_l(\mu_x) \theta_m(\mu_y) \theta_n(\mu_z) \Phi_{i+l, j+m, k+n} \quad (4.20)$$

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.

4.7.2 Métricas

Dentre os procedimentos do 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 necessário a definição de uma métrica que quantifique o quão similares são.

4.7.2.1 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

$$S(p|F, M, T) = \frac{1}{N} \sum_i^N [F(x_i) - M(T(x_i, p))]^2 \quad (4.21)$$

Onde F é a imagem fixa, M é a imagem em movimento e 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 [50] [51]. Quanto mais similares as imagens forem, menor será o valor da métrica.

4.7.2.2 Informação Mútua

O conceito de informação mútua está relacionado ao de 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

$$D(p||q) = \sum_{x \in \chi} p(x) \log \frac{p(x)}{q(x)} \quad (4.22)$$

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 $p(a)p(b)$ [48]. É representada do seguinte modo

$$I(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B) \quad (4.23)$$

A entropia de A é definida da seguinte forma

$$H(A) = - \sum_a p_A^T(a) \log p_A^T(a) \quad (4.24)$$

A entropia de B é definida da seguinte forma

$$H(B) = - \sum_b p_B^T(b) \log p_B^T(b) \quad (4.25)$$

Logo,

$$I(A, B) = \sum_a \sum_b p_A^T(a) p_B^T(b) \log \frac{p_A^T(a) p_B^T(b)}{p_A^T(a) p_B^T(b)} \quad (4.26)$$

O valor da Informação Mútua deve atingir seu máximo conforme a similaridade das imagens aumenta.

4.7.3 Otimizadores

A utilização de otimizadores em técnicas de corregistro de imagens é devido a 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 [50].

4.7.3.1 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 [52]. Esse método é descrito com base no 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 representa os limites inferiores e superiores das variáveis.

4.7.3.2 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 oposta 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 pelas dois gradientes for maior que 90° [53].

4.7.4 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 [50]. Nos procedimentos de correção, 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.

Figura 4.9: *Representação de Interpolação Linear de uma função senoidal.*

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

$$i(x, y) = ax + by + cxy + d \quad (4.27)$$

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.

Figura 4.10: *Representação de Interpolação por B-Spline de uma função senoidal.*

MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Protocolos de Imagens

As imagens de realce tardio em MRI 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 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.

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 .

Foram utilizadas as imagens por RM e SPECT localizadas no banco de imagens da Ressonância Magnética e da Medicina Nuclear de 13 indivíduos (8 homens e 5 mulheres) que possuem a Doença de Chagas e estão sendo acompanhados no ambulatório de Chagas do HCFMRP.

O projeto de pesquisa foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FFCLRP-USP e do HCFMRP-USP, sob o processo CAAE n.º 36039714.4.0000.5407.

5.2 Escolha das imagens de RM e SPECT

Para cada paciente, foi escolhido uma imagem de corte apical, uma imagem de corte medial e uma imagem de corte basal, para cada modalidade de imagem. Para MRI, foram utilizadas as imagens de realce tardio 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 necessário a aplicação do método de reconstrução OSEM [35]. 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 MRI 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 (Figura 5.1).

A partir da escolha das cortes (apical,medial,basal) em SPECT(^{99m}Tc -MIBI), foi realizado a escolha dos cortes em SPECT(^{123}I -MIBG) (Figura 5.2) e MRI (Figura 5.3).

5.3 Projeto de Software

Projeto de software é um processo que, a partir dos requisitos do software e do domínio do problema, decompõe o sistema em componentes e determina seus relacionamentos, especificando suas interfaces, descrevendo suas funcionalidades e identificando oportunidades para o reuso. Ou seja, uma vez que o domínio do problema foi esclarecido, o sistema é projetado com o apoio de uma ou mais metodologias de forma a resolver o problema em questão. Esta é uma etapa crucial para o sucesso no desenvolvimento de qualquer sistema, pois com ele o projetista tem uma visão ampla do que deve ser feito e aplica a estratégia que melhor atende às necessidades do software. O projeto de interface com o usuário cria um meio

Figura 5.1: Visualização de imagens de SPECT($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) repouso e estresse.

Figura 5.2: Visualização de imagens de SPECT($^{123}\text{I-MIBG}$).

efetivo de comunicação entre o ser humano e o computador. Seguindo um conjunto de princípios de projeto de interface, o projeto identifica objetos e ações de interface

Figura 5.3: *Visualização de imagens por RM.*

e depois cria um layout de tela que forma a base para um protótipo de interface com o usuário [54].

5.3.1 Ferramentas Utilizadas

O desenvolvimento do sistema foi feito em linguagem de programação C++, com interface Qt e utilização do CMake. Para a realização das etapas de pré processamento, segmentação, quantificação e corregristo das imagens foi utilizado a ferramenta ITK (Insight Toolkit). O ITK é um sistema multiplataforma que fornece aos desenvolvedores, um conjunto abrangente de ferramentas de software para análise, segmentação e registro de imagens [55]. Para a visualização das imagens, foi utilizado a ferramenta VTK (Visualization Toolkit). O VTK consiste de uma biblioteca, que fornece um conjunto de ferramentas para visualização e processamento de imagens [56]. As interfaces gráficas foram utilizadas a partir do Qt, que consiste de um framework multiplataforma para desenvolvimento de interfaces gráficas em C++. O software foi construído a partir da utilização do CMake, que consiste em um sistema multiplataforma para a construção e teste de softwares, usado para o controle do processo de compilação de softwares.

Figura 5.4: Diagrama representando os Casos de Uso do Sistema

5.3.2 Casos de Uso

5.3.3 Detalhamento das Funcionalidades

Funcionalidade 1: Selecionar Imagem (Figura 5.5)

Nesta funcionalidade, o médico ou profissional da saúde seleciona uma imagem de interesse para ser exibida pelo sistema e para que possa realizar futuros processamentos. Para selecionar a imagem, o sistema fornece uma interface gráfica para que o médico possa buscar o arquivo da imagem em um determinado diretório. Após selecionar o arquivo da imagem, o sistema irá exibir a imagem para o usuário.

Funcionalidade 2: Solicitar Processamento (Figura 5.6)

Nesta funcionalidade, após a seleção da imagem de interesse, o usuário irá definir/alterar parâmetros de processamento e inserir as sementes em uma região de interesse. Em seguida, o usuário solicita o processamento da segmentação do miocárdio e o sistema retorna o resultado da segmentação das bordas endocárdicas e epicárdicas. Caso o resultado seja satisfatório para o usuário, ele pode solicitar a segmentação dos tecidos e da captação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$. Após as segmentações, o sistema apresentará os resultados e o usuário poderá solicitar o corregristo entre as imagens. Após essa solicitação, o sistema apresentará os resultados do corregristo e dos valores quantitativos da fibrose e da captação de

Figura 5.5: Diagrama de Sequência representando o Caso de Uso: Selecionar Imagens

$^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$.

Funcionalidade 3: Realizar Ajustes (Figura 5.7)

Nesta funcionalidade, o usuário poderá realizar correções manuais na imagem resultante do processamento da segmentação das bordas do miocárdio.

Funcionalidade 4: Exportar Resultados (Figura 5.8)

Nesta funcionalidade, o usuário solicita a exportação dos resultados gerados pelo processamento. Os valores quantitativos e as imagens resultantes são armazenados de forma persistente na memória secundária.

5.4 Segmentação

A partir da seleção dos cortes apicais, mediais e basais, foram realizadas as etapas de segmentação do miocárdio do ventrículo esquerdo para MRI e SPECT e segmentação de fibrose em MRI. O processo de segmentação é dividido em duas etapas para MRI e SPECT. A primeira etapa corresponde a segmentação do miocárdio em MRI e SPECT. 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. A segunda etapa para MRI, corresponde a segmentação da região de fibrose. A segunda etapa para imagens SPECT,

Figura 5.6: Diagrama de Sequência representando o Caso de Uso: Solicitar Processamento

corresponde a segmentação das regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$, para verificarmos as regiões isquêmicas e desnervadas.

5.4.1 Segmentação do Miocárdio

A segmentação do miocárdio do ventrículo esquerdo em cortes apicais, mediais e basais de MRI e SPECT foi realizada a partir do método de Contorno Ativo Geodésico. A Figura 5.9 representa a sequência dos métodos aplicados nas imagens desde o pré processamento até a segmentação final das bordas do miocárdio.

A partir da imagem inicial, é aplicado o filtro de difusão anisotrópica para realizar a simplificação da imagem, removendo os ruídos e mantendo as bordas nítidas. A aplicação do método do filtro de difusão anisotrópica no sistema é feito a partir da sua implementação na classe *CurvatureAnisotropicDiffusionImageFilter* que executa a difusão anisotrópica em uma imagem usando a equação de difusão de curvatura modificado (MCDE), sendo menos sensível que a difusão clássica de Perona-Malik [36] e preserva estruturas mais detalhadas. Os parâmetros usados são:

Figura 5.7: Diagrama de Sequência representando o Caso de Uso: Realizar Ajustes

Figura 5.8: Diagrama de Sequência representando o Caso de Uso: Exportar Resultados

timestep, número de iterações e condutância. O timestep é um parâmetro que se refere ao tempo envolvido na solução da equação diferencial parcial no algoritmo. Para imagens 2D, o valor padrão é de 0.125. O número de iterações é um parâmetro que especifica o número de iterações que o solucionador deve realizar antes de retornar uma imagem de solução. Quanto maior o número de iterações, mais suave

Figura 5.9: Diagrama de Colaboração representando as etapas de segmentação do miocárdio.

será a imagem resultante, sendo que o aumento do número de iterações aumenta linearmente o tempo de execução. A condutância é um parâmetro que controla a sensibilidade do algoritmo na preservação das bordas. Se o valor de condutância for baixo, o algoritmo preserva as características da imagem para uma extensão maior. Se o valor de condutância for elevado, o algoritmo suaviza as características da imagem.

A imagem resultante desse pré-processamento será a imagem de entrada para a aplicação do Gradiente da imagem, que está implementado na classe `GradientMagnitudeRecursiveGaussianImageFilter`. Essa classe implementa o método de magnitude do gradiente com suavização a partir da suavização da imagem pela convolução com um núcleo gaussiano e em seguida aplicando um operador diferencial. O usuário pode definir o valor do parâmetro σ .

Em seguida, é realizada a aplicação da Sigmoidal que está implementado na classe `SigmoidalImageFilter`. Esse filtro faz uso de uma função de transição suave e contínua de forma não linear. Sigmoidais são amplamente usados como um mecanismo para focar a atenção em um determinado conjunto de valores e progressivamente atenuando os valores fora desse intervalo [55].

$$I' = (Max - Min) \frac{1}{(1 + e^{-(\frac{I - \beta}{\alpha})})} + Min \quad (5.1)$$

Onde, I é a intensidade do pixel de entrada, I' é a intensidade do pixel de saída, Min e Max são os mínimos valores da imagem de saída, α define a largura do intervalo de entrada e β define a intensidade em torno da qual a faixa está centrada. A aplicação do gradiente e da função sigmoidal tem como objetivo a detecção das bordas da imagem. As sementes que serão inseridas em regiões de interesse da imagem serão usadas por `FastMarchingImageFilter` com o objetivo de calcular o mapa de distância. Um valor constante será subtraído desse mapa de modo a obter um conjunto de níveis, onde o conjunto zero representa o contorno inicial. Esses conjuntos de níveis e as bordas da imagem serão passadas como entrada para `GeodesicActiveContourLevelSetImageFilter`. Por último, os conjuntos de níveis gerado pelo `GeodesicActiveContourLevelSetImageFilter` é passado para `BinaryThresholdImageFilter` para produzir uma máscara binária representando o objeto segmentado.

A partir do miocárdio segmentado é possível obter as bordas epicárdicas e endocárdicas. Caso os resultados fornecidos ao final da segmentação não forem satisfatórios para o usuário (médico), este poderá realizar um ajuste manual, onde ele poderá definir de uma maneira manual as bordas endocárdicas e epicárdicas a partir do resultado anterior. Dessa forma o usuário tem a flexibilidade de alterar algum resultado, aprimorando os resultados da segmentação do miocárdio. Para realizar essa correção, o sistema irá fornecer uma interface gráfica onde o usuário irá inserir pontos em locais de interesse para que o sistema complete as bordas da região de interesse. Esse ajuste é realizado a partir da curva de Bézier Cúbica [57].

5.4.2 Segmentação da Fibrose

Após a segmentação do miocárdio em imagens MRI, foi realizado a segmentação das regiões de fibrose do miocárdio. Essa segmentação foi realizada a partir da busca de um limiar de intensidade que separe a região de tecido normal ou saudável da região de tecido com lesão ou fibrótico. A definição desse limiar foi feito a partir da maximização da entropia de Tsallis [58][44]. Como foi visto no capítulo 4, inspirado por conceitos multifractais, Tsallis propôs uma generalização das estatísticas de Boltzmann-Gibbs, Shanno (BGS), que se baseia numa forma entrópica generalizada. A q-entropia foi implementada no sistema a partir da

seguintes expressões:

$$S_q = \frac{1 - \sum_{i=1}^k (p_i)^q}{1 - q} \quad (5.2)$$

Sendo que

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

Essa expressão (4.3) representa a base da teoria conhecida por mecânica estatística não extensiva.

Onde k é o número total de possibilidades do sistema e 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:

$$S_q(H_b + H_w) = S_q(H_b) + S_q(H_w) + (1 - q)S_q(H_b)S_q(H_w) \quad (5.3)$$

No algoritmo, a imagem que corresponde ao miocárdio segmentado, é usada como entrada para a aplicação do método de maximização da entropia de Tsallis. O valor do parâmetro q utilizado foi de 0.5 para a busca de um limiar que maximize a entropia [59]. A partir da execução dessa operação, o sistema irá realizar a segmentação da fibrose a partir de um thresholding com o limiar encontrado na maximização da entropia de Tsallis. Dessa forma, será segmentada a região do miocárdio com fibrose que apresenta intensidade de sinal alto, referente a presença do contraste gadolínio.

5.4.3 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 realizado a segmentação da hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso e em estresse para a verificação das regiões isquêmicas. Para imagens em repouso, a segmentação foi feita a partir do thresholding com limiar de 50% do pixel de máxima intensidade do miocárdio segmentado [60]. Para imagens em estresse, a segmentação foi feita a partir do thresholding com limiar de 75% do pixel de máxima intensidade do miocárdio segmentado [14].

5.4.4 Segmentação da Hipocaptação de ^{123}I -MIBG

Após a segmentação do miocárdio em imagens SPECT(^{123}I -MIBG), foi realizado a segmentação da hipocaptação de ^{123}I -MIBG para a verificação das regiões com desnervação moderada e severa. A segmentação foi feita a partir do thresholding com limiar de 75% do pixel de máxima intensidade do miocárdio segmentado [14].

5.5 Corregistro

Após a seleção dos cortes e das segmentações do miocárdio do ventrículo esquerdo dos cortes apicais, mediais e basais de imagens MRI 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, desnervação e isquemia. Para obter essa visualização e quantificação, foi necessário realizar o corregistro entre MRI 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), MRI e SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em repouso e entre MRI e SPECT(^{99m}Tc -MIBI) em estresse.

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

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

Para se obter a informação a respeito das regiões isquêmicas, 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 5.10.

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. O 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.

Figura 5.10: Representação das etapas de corregristo entre $SPECT(^{99m}Tc-MIBI)$ em repouso e $SPECT(^{99m}Tc-MIBI)$ em estresse.

A partir do corregristo entre essas imagens, foi aplicado a diferença entre as regiões segmentadas de hipocaptção de $^{99m}Tc-MIBI$ em repouso e estresse para a determinação das regiões isquêmicas.

5.5.2 Corregristo $SPECT(^{99m}Tc-MIBI)$ x $SPECT(^{123}I-MIBG)$

Para se obter a informação a respeito das regiões isquêmicas e desnervadas, foi realizado o corregristo entre imagens de $SPECT(^{99m}Tc-MIBI)$ em estresse corregristada com $^{99m}Tc-MIBI$ em repouso e $SPECT(^{123}I-MIBG)$. O fluxo e os procedimentos utilizados nesse corregristo são vistos na Figura 5.11.

Figura 5.11: Representação das etapas de corregristo entre $SPECT(^{99m}Tc-MIBI)$ e $SPECT(^{123}I-MIBG)$.

A imagem fixa foi a imagem resultante do corregristo entre $SPECT(^{99m}Tc-MIBI)$ em repouso com $SPECT(^{99m}Tc-MIBI)$ em estresse e a imagem em movimento foi a de $SPECT(^{123}I-MIBG)$. O 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 corregristo entre essas imagens, foi aplicada uma operação de intersecção para verificar as regiões isquêmicas com as regiões com hipocaptação de ^{123}I -MIBG (regiões desnervadas).

5.5.3 Corregristo MRI x SPECT(^{123}I -MIBG) e MRI x SPECT(^{99m}Tc -MIBI)

Para se obter a informação a respeito das regiões com fibrose e desnervação, foi realizado o corregristo entre MRI e SPECT(^{123}I -MIBG). Para se obter a informação a respeito das regiões viáveis, isquêmicas e desnervadas, foi realizado o corregristo entre as MRI e SPECT(^{99m}Tc -MIBI). O fluxo e os procedimentos utilizados nesses corregristos são vistos na Figura 5.12.

Figura 5.12: Representação das etapas de corregristo entre MRI e SPECT(^{123}I -MIBG) e entre MRI e SPECT(^{99m}Tc -MIBI).

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 RM referente ao miocárdio segmentado e a imagem em movimento foi a do miocárdio segmentado em

SPECT(^{123}I -MIBG) ou SPECT(^{99m}Tc -MIBI). O 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 corregistro não rígido. Nessa etapa, a imagem fixa foi a imagem por RM referente ao miocárdio segmentado e a imagem em movimento foi a imagem resultante da etapa de pré alinhamento. O 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 aplicado uma operação de intersecção para verificar as regiões com fibrose, obtida na etapa de segmentação da fibrose, com as regiões com hipocaptação de ^{123}I -MIBG (regiões desnervadas). Além disso foi realizado operações de diferença para verificar as regiões que estão vivas (sem fibrose) e que possuem fibrose.

Para o corregistro entre MRI e SPECT(^{99m}Tc -MIBI), foi aplicado operações de intersecção para verificar as regiões de miocárdio vivo, em MRI, com as regiões isquêmicas e com as regiões com desnervação, obtida através do corregistro entre MRI e SPECT(^{123}I -MIBG).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo estão apresentados os resultados obtidos neste trabalho. São apresentadas as imagens resultantes durante os processos de segmentação e corregristo para ilustrar os efeitos de cada método sobre as imagens. Além disso, são apresentados resultados e discussões sobre as análises estatísticas realizadas a partir dos valores quantitativos obtidos.

6.1 Resultados das Etapas de Segmentação

Neste tópico, são apresentados os resultados obtidos desde a etapa de pré processamento das imagens, até os métodos que realizam as segmentações das bordas endocárdicas e epicárdicas em imagens MRI e SPECT e da segmentação as regiões de fibrose para imagens MRI, e da segmentação das regiões de hipocaptção de ^{99m}Tc -MIBI em repouso e estresse e ^{123}I -MIBG em imagens SPECT. Os resultados das etapas de segmentação e corregristo serão apresentados para cada corte (apical,medial,basal) processado.

6.1.1 Segmentação em Imagens MRI

Neste tópico são apresentados os resultados das etapas de segmentação referentes ao miocárdio nos cortes apicais, mediais e basais do ventrículo esquerdo.

Inicialmente é aplicado o filtro de Difusão Anisotrópica sobre a imagem inicial, como um estágio de pré processamento. Esse estágio é visto na Figura 6.1.

Figura 6.1: *Ápice do ventrículo esquerdo em imagem de RM (a), aplicação do filtro de Difusão Anisotrópica (b) e aplicação do Gradiente (c).*

Após a aplicação do Filtro de Difusão Anisotrópica, é realizado a aplicação do Gradiente da imagem, sendo possível a identificação das bordas dos objetos da imagem. O Gradiente é visto na Figura 6.1 (c).

Em seguida, é realizado a aplicação do filtro Sigmoidal, que é utilizado como uma imagem parâmetro para a aplicação do Contorno Ativo Geodésico. O filtro Sigmoidal é visto na Figura 6.2 (a).

Figura 6.2: *Aplicação do filtro Sigmoidal (a), representação do miocárdio segmentado (b) e representação das bordas endocárdicas e epicárdias com a cor vermelha (c).*

Após a aplicação do filtro Sigmoidal foi realizado a segmentação das bordas epicárdicas e endocárdicas para a representação da segmentação do miocárdio do ventrículo esquerdo a partir da técnica de Contorno Ativo Geodésico. A segmentação do miocárdio é visto na Figura 6.2 (b).

Após a segmentação do miocárdio a partir do Contorno Ativo Geodésico, foi realizado a segmentação da região de fibrose em MRI. Na Figura 6.3, é visto a

Figura 6.3: Imagem representando o miocárdio segmentado e as regiões de fibrose com a cor amarela (a) representação da fibrose com a cor amarela na imagem inicial (b).

segmentação das regiões de fibrose que é representada pela cor amarela.

Nas Figuras 6.4, 6.5 e 6.6 são observados as etapas da segmentação do miocárdio no corte medial.

Figura 6.4: Imagem original (a), aplicação do filtro de Difusão Anisotrópica (b) e aplicação do filtro Sigmoidal (c).

Nas Figuras 6.7, 6.8 e 6.9 são observados as etapas da segmentação do miocárdio no corte basal.

Figura 6.5: Aplicação do filtro Sigmoidal (a), representação do miocárdio segmentado (b) e representação das bordas endocárdicas e epicárdias com a cor vermelha (c).

Figura 6.6: Imagem representando o miocárdio segmentado (a) e representação das bordas epicárdicas e endocárdicas do ventrículo esquerdo (b).

Figura 6.7: Imagem original (a), aplicação do filtro de Difusão Anisotrópica (b) e aplicação do filtro Sigmoidal (c).

Figura 6.8: Aplicação do filtro Sigmoidal (a), representação do miocárdio segmentado (b) e representação das bordas endocárdicas e epicárdicas com a cor vermelha (c).

Figura 6.9: Imagem representando a fibrose segmentada na cor amarela(a) e representação da fibrose na cor amarela na imagem inicial (b).

6.1.2 Segmentação em Imagens $^{99m}\text{Tc-MIBI-SPECT}$ (repouso)

Neste tópico são apresentados os resultados das etapas de segmentação referentes ao miocárdio nos cortes apicais, mediais e basais do ventrículo esquerdo.

Inicialmente é aplicado o filtro de Difusão Anisotrópica sobre a imagem inicial, como um estágio de pré processamento.

Figura 6.10: Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ pela cor azul. (d)

Após a aplicação do Filtro de Difusão Anisotrópica, é realizado a aplicação do Gradiente da imagem, sendo possível a identificação das bordas dos objetos da imagem.

Em seguida, é realizado a aplicação do filtro Sigmoidal, que é utilizado como uma imagem parâmetro para a aplicação do Contorno Ativo Geodésico.

Após a aplicação do filtro Sigmoidal foi realizado a segmentação das bordas epicárdicas e endocárdicas para a representação da segmentação do miocárdio do ventrículo esquerdo a partir da técnica de Contorno Ativo Geodésico. A segmentação do miocárdio é visto na Figura 6.10 (b).

Após a segmentação do miocárdio a partir do Contorno Ativo Geodésico, foi realizado a segmentação da região de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$. A figura 6.10 (d) apresenta o resultado da segmentação de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso que é representado pela cor azul.

Na Figura 6.11 são observados os resultados das etapas de segmentação do miocárdio no corte medial em imagens $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso.

Figura 6.11: Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ pela cor azul. (d)

Na Figura 6.12 são observados os resultados das etapas de segmentação do miocárdio no corte basal em imagens $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso.

Figura 6.12: Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ pela cor azul. (d)

6.1.3 Segmentação em Imagens ^{99m}Tc -MIBI-SPECT (estresse)

Neste tópico são apresentados os resultados das etapas de segmentação referentes ao miocárdio em cortes apicais, mediais e basais do ventrículo esquerdo para imagens ^{99m}Tc -MIBI-SPECT (estresse).

Inicialmente é aplicado o filtro de Difusão Anisotrópica sobre a imagem inicial, como um estágio de pré processamento.

Figura 6.13: Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI pela cor verde (d).

Após a aplicação do Filtro de Difusão Anisotrópica, é realizado a aplicação do Gradiente da imagem, sendo possível a identificação das bordas dos objetos da imagem.

Em seguida, é realizado a aplicação do filtro Sigmoidal, que é utilizado como uma imagem parâmetro para a aplicação do Contorno Ativo Geodésico.

Após a aplicação do filtro Sigmoidal foi realizado a segmentação das bordas epicárdicas e endocárdicas para a representação da segmentação do miocárdio do ventrículo esquerdo a partir da técnica de Contorno Ativo Geodésico. A segmentação do miocárdio é visto na Figura 6.13 (b).

Após a segmentação do miocárdio a partir do Contorno Ativo Geodésico, foi realizado a segmentação da região de hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI. A Figura 6.13 (d) apresenta o resultado da segmentação de hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI em estresse que é representado pela cor verde.

Na Figura 6.14 são observados os resultados das etapas de segmentação do miocárdio no corte medial em imagens $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em estresse.

Figura 6.14: Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ pela cor verde (d).

Na Figura 6.15 são observados os resultados das etapas de segmentação do miocárdio no corte basal em imagens $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em estresse.

Figura 6.15: Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ pela cor verde (d).

6.1.4 Segmentação em Imagens ^{123}I -MIBG-SPECT

Neste tópico são apresentados os resultados das etapas de segmentação referentes ao miocárdio em cortes apicais, mediais e basais do ventrículo esquerdo.

O filtro de Difusão Anisotrópica foi aplicado sobre a imagem inicial como um estágio de pré processamento.

Figura 6.16: Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de ^{123}I -MIBG pela cor verde (d).

Após a aplicação do Filtro de Difusão Anisotrópica, é realizado a aplicação do Gradiente da imagem, sendo possível a identificação das bordas dos objetos da imagem.

Em seguida, é realizado a aplicação do filtro Sigmoidal, que é utilizado como uma imagem parâmetro para a aplicação do Contorno Ativo Geodésico.

Após a aplicação do filtro Sigmoidal foi realizado a segmentação das bordas epicárdicas e endocárdicas para a representação da segmentação do miocárdio do ventrículo esquerdo a partir da técnica de Contorno Ativo Geodésico. A segmentação do miocárdio é visto na Figura 6.16 (b).

Após a segmentação do miocárdio a partir do Contorno Ativo Geodésico, foi realizado a segmentação da região de hipocaptação de ^{123}I -MIBG. A figura 6.16 (d) apresenta o resultado da segmentação de hipocaptação de ^{123}I -MIBG que é representado pela cor verde.

Na Figura 6.17 são observados os resultados das etapas de segmentação do miocárdio no corte medial em imagens ^{123}I -MIBG.

Figura 6.17: Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de $^{123}\text{I-MIBG}$ pela cor verde (d).

Na Figura 6.18 são observados os resultados das etapas de segmentação do miocárdio no corte basal em imagens $^{123}\text{I-MIBG}$.

Figura 6.18: Imagem original (a) e representação do miocárdio segmentado (b). Imagem representando as bordas epicárdica e endocárdica do miocárdio (c) e representação das regiões de hipocaptação de $^{123}\text{I-MIBG}$ pela cor verde (d).

6.2 Resultados das Etapas de Corregistro

Neste tópico, são apresentados os resultados referentes às etapas de corregistro entre as imagens de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ repouso e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ estresse, entre $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$, entre MRI e $^{123}\text{I-MIBG}$ e entre MRI e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ para os cortes apicais, mediais e basais.

6.2.1 Corregistro entre Imagens ^{99m}Tc -MIBI repouso e ^{99m}Tc -MIBI estresse

Para realizar o alinhamento entre as imagens de ^{99m}Tc -MIBI em repouso e ^{99m}Tc -MIBI em estresse, foi utilizado o corregistro não rígido BSpline. A imagem de SPECT- ^{99m}Tc -MIBI em repouso foi definida como a imagem fixa e a imagem SPECT- ^{99m}Tc -MIBI em estresse foi definida como a imagem em movimento. A seguir são apresentados os resultados das etapas de corregistro para os cortes apicais, mediais e basais do ventrículo esquerdo.

Na Figura 6.19 é visto o resultado da segmentação do miocárdio para as imagens ^{99m}Tc -MIBI em repouso e ^{99m}Tc -MIBI em estresse no corte apical. Para visualizar a diferença após a aplicação do corregistro foi realizado uma sobreposição (Overlay) das imagens antes e após a etapa de corregistro.

Figura 6.19: Representação do miocárdio segmentado em imagem ^{99m}Tc -MIBI-repouso (a) e miocárdio segmentado em imagem ^{99m}Tc -MIBI-estresse(b).

Na Figura 6.20 (a) é visto a sobreposição entre as imagens binarizadas antes da realização do corregistro. Na Figura 6.20 (b) é visto a sobreposição entre as imagens binarizadas após a realização do corregistro. A diferença de pixels, visualizada pela cor branca é menor após a etapa de corregistro.

Na Figura 6.21 (a) é visto a sobreposição entre as imagens antes da realização do corregistro. Na Figura 6.21 (b) é visto a sobreposição entre as imagens após a realização do corregistro.

É possível observar que a diferença entre as imagens é menor após a realização do corregistro.

(a) Sobreposição antes do corregistro (b) Sobreposição após o corregistro

Figura 6.20: *Sobreposição entre as imagens binarizadas de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -repouso e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -estresse antes da realização do corregistro (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregistro (b).*

(a) Sobreposição antes do corregistro (b) Sobreposição após o corregistro

Figura 6.21: *Sobreposição entre as imagens de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -repouso e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -estresse antes da realização do corregistro (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregistro (b).*

Nas Figuras 6.22, 6.23 e 6.24 são apresentados os resultados das etapas de corregistro entre as imagens de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -repouso e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -estresse no corte medial.

Nas Figuras 6.25, 6.26 e 6.27 são apresentados os resultados das etapas de corregistro entre as imagens de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -repouso e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -estresse no corte basal.

Figura 6.22: Representação do miocárdio segmentado em imagem $^{99m}\text{Tc-MIBI-repouso}$ (a) e miocárdio segmentado em imagem $^{99m}\text{Tc-MIBI-estresse}$ (b).

Figura 6.23: Sobreposição entre as imagens binarizadas de $^{99m}\text{Tc-MIBI-repouso}$ e $^{99m}\text{Tc-MIBI-estresse}$ antes da realização do corregistro (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregistro (b).

Figura 6.24: Sobreposição entre as imagens de $^{99m}\text{Tc-MIBI-repouso}$ e $^{99m}\text{Tc-MIBI-estresse}$ antes da realização do corregistro (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregistro (b).

Figura 6.25: Representação do miocárdio segmentado em imagem $^{99m}\text{Tc-MIBI-repouso}$ (a) e miocárdio segmentado em imagem $^{99m}\text{Tc-MIBI-estresse}$ (b).

Figura 6.26: Sobreposição entre as imagens binarizadas de $^{99m}\text{Tc-MIBI-repouso}$ e $^{99m}\text{Tc-MIBI-estresse}$ antes da realização do corregistro (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregistro (b).

Figura 6.27: Sobreposição entre as imagens de $^{99m}\text{Tc-MIBI-repouso}$ e $^{99m}\text{Tc-MIBI-estresse}$ antes da realização do corregistro (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregistro (b).

6.2.2 Corregistro entre Imagens $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$

Para realizar o alinhamento entre as imagens de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$, foi utilizado o corregistro não rígido BSpline. A imagem obtida do corregistro entre as imagens de SPECT- $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso e SPECT- $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em estresse foi definida como a imagem fixa e a imagem SPECT- $^{123}\text{I-MIBG}$ foi definida como a imagem em movimento. A seguir são apresentados os resultados das etapas de corregistro para os cortes apicais, mediais e basais do ventrículo esquerdo.

Na Figura 6.28 é visto o resultado da segmentação do miocárdio para as imagens $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$ no corte apical. Para visualizar a diferença após a aplicação do corregistro foi realizado uma sobreposição (Overlay) das imagens antes e após a etapa de corregistro.

Figura 6.28: Representação do miocárdio segmentado em imagem $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ (a) e miocárdio segmentado em imagem $^{123}\text{I-MIBG}$ (b).

Figura 6.29: Sobreposição entre as imagens binarizadas de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$ antes da realização do corregistro (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregistro (b).

Na Figura 6.29 (a) é visto a sobreposição entre as imagens binarizadas antes da realização do corregistro. Na Figura 6.29 (b) é visto a sobreposição entre as imagens binarizadas após a realização do corregistro. A diferença de pixels, visualizada pela cor branca é menor após a etapa de corregistro.

Na Figura 6.30 (a) é visto a sobreposição entre as imagens antes da realização do corregistro. Na Figura 6.30 (b) é visto a sobreposição entre as imagens após a realização do corregistro.

Figura 6.30: Sobreposição entre as imagens de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$ antes da realização do corregistro (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregistro (b).

É possível observar que a diferença entre as imagens é menor após a realização do corregistro.

Nas Figuras 6.31, 6.32 e 6.33 são apresentados os resultados das etapas de corregistro entre as imagens de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$ no corte medial.

Figura 6.31: Representação do miocárdio segmentado em imagem $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ (a) e miocárdio segmentado em imagem $^{123}\text{I-MIBG}$ (b).

Figura 6.32: Sobreposição entre as imagens binarizadas de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$ antes da realização do corregistro (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregistro (b).

Figura 6.33: Sobreposição entre as imagens de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$ antes da realização do corregistro (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregistro (b).

Nas Figuras 6.34, 6.35 e 6.36 são apresentados os resultados das etapas de corregistro entre as imagens de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$ no corte basal.

Figura 6.34: Representação do miocárdio segmentado em imagem $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ (a) e miocárdio segmentado em imagem $^{123}\text{I-MIBG}$ (b).

Figura 6.35: *Sobreposição entre as imagens binarizadas de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$ antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).*

Figura 6.36: *Sobreposição entre as imagens de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -repouso e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -estresse antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).*

6.2.3 Corregistro entre Imagens MRI e SPECT- ^{123}I -MIBG

Para realizar o alinhamento entre MRI e ^{123}I -MIBG, foram utilizadas duas etapas de corregistro. A primeira etapa consiste em um pré alinhamento através do corregistro Affine.

A segunda etapa consiste na aplicação do corregistro não rígido B-Spline. A imagem de RM foi definida como a imagem fixa e a imagem SPECT- ^{123}I -MIBG foi definida como a imagem em movimento.

A seguir são apresentados os resultados das etapas de corregistro para os cortes apicais, mediais e basais do ventrículo esquerdo.

Na Figura 6.37 é visto o resultado da segmentação do miocárdio para as imagens MRI e ^{123}I -MIBG no corte apical. Para visualizar a diferença após a aplicação do corregistro foi realizado uma sobreposição (Overlay) das imagens antes e após a etapa de corregistro.

Figura 6.37: Representação do miocárdio segmentado em imagem MRI (a) e miocárdio segmentado em imagem ^{123}I -MIBG (b).

Na Figura 6.38 (a) é visto a sobreposição entre as imagens antes da realização do corregistro Affine Na Figura 6.38 (b) é visto a sobreposição entre as imagens após a realização do corregistro Affine

Na Figura 6.39 (a) é visto a sobreposição entre as imagens após a realização do corregistro Affine e antes do corregistro por B-Spline. Na Figura 6.39 (b) é visto a sobreposição entre as imagens após a realização do corregistro B-Spline.

Na Figura 6.40 (a) é visto a sobreposição entre as imagens binarizadas antes das etapas de corregistro. Na Figura 6.40 (b) é visto a sobreposição entre as imagens após a realização das etapas de corregistro. É possível observar que a diferença entre

(a) Sobreposição antes do corregistro (b) Sobreposição após o corregistro

Figura 6.38: Sobreposição MRI e ^{123}I -MIBG antes da realização do corregistro (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregistro (b).

(a) Sobreposição antes do corregistro (b) Sobreposição após o corregistro

Figura 6.39: Sobreposição entre MRI e ^{123}I -MIBG antes da realização do corregistro por B-Spline (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregistro B-Spline (b).

as imagens é menor após a realização do corregistro.

(a) Sobreposição antes do corregistro (b) Sobreposição após o corregistro

Figura 6.40: Sobreposição entre MRI e ^{123}I -MIBG antes da realização do corregistro (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregistro (b).

Nas Figuras 6.41, 6.42, 6.43 e 6.44 são apresentados os resultados das etapas de corregristo entre MRI e ^{123}I -MIBG no corte medial.

Figura 6.41: Representação do miocárdio segmentado em imagem MRI (a) e miocárdio segmentado em imagem ^{123}I -MIBG (b).

Figura 6.42: Sobreposição entre MRI e ^{123}I -MIBG antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).

Nas Figuras 6.45, 6.46, 6.47 e 6.48 são apresentados os resultados das etapas de corregristo entre MRI e ^{123}I -MIBG no corte medial.

(a) Sobreposição antes do corregristo (b) Sobreposição após o corregristo

Figura 6.43: Sobreposição entre MRI e $^{123}\text{I-MIBG}$ antes da realização do corregristo por B-Spline (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo B-Spline (b).

(a) Sobreposição antes do corregristo (b) Sobreposição após o corregristo

Figura 6.44: Sobreposição entre MRI e $^{123}\text{I-MIBG}$ antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).

(a) MRI

(b) $^{123}\text{I-MIBG}$

Figura 6.45: Representação do miocárdio segmentado em imagem MRI (a) e miocárdio segmentado em imagem $^{123}\text{I-MIBG}$ (b).

(a) Sobreposição antes do corregistro (b) Sobreposição após o corregistro

Figura 6.46: *Sobreposição entre MRI e ^{123}I -MIBG antes da realização do corregistro (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregistro (b).*

(a) Sobreposição antes do corregistro (b) Sobreposição após o corregistro

Figura 6.47: *Sobreposição entre MRI e ^{123}I -MIBG antes da realização do corregistro por B-Spline (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregistro B-Spline (b).*

(a) Sobreposição antes do corregistro (b) Sobreposição após o corregistro

Figura 6.48: *Sobreposição entre MRI e ^{123}I -MIBG antes da realização do corregistro (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregistro (b).*

6.2.4 Corregistro entre Imagens MRI e SPECT- ^{99m}Tc -MIBI

Para realizar o alinhamento entre MRI e ^{99m}Tc -MIBI, foram utilizadas duas etapas de corregistro. A primeira etapa consiste em um pré alinhamento através do corregistro Affine.

A segunda etapa consiste na aplicação do corregistro não rígido B-Spline. A imagem de RM foi definida como a imagem fixa e a imagem SPECT- ^{99m}Tc -MIBI foi definida como a imagem em movimento.

A seguir são apresentados os resultados das etapas de corregistro para os cortes apicais, mediais e basais do ventrículo esquerdo.

Na Figura 6.49 é visto o resultado da segmentação do miocárdio para as imagens MRI e ^{99m}Tc -MIBI em cortes apicais. Para visualizar a diferença após a aplicação do corregistro foi realizado uma sobreposição (Overlay) das imagens antes e após a etapa de corregistro.

Figura 6.49: Representação do miocárdio segmentado em imagem MRI (a) e miocárdio segmentado em imagem ^{99m}Tc -MIBI (b).

Na Figura 6.50 (a) é visto a sobreposição entre as imagens antes da realização do corregistro Affine Na Figura 6.50 (b) é visto a sobreposição entre as imagens após a realização do corregistro Affine

Na Figura 6.51 (a) é visto a sobreposição entre as imagens após a realização do corregistro Affine e antes do corregistro por B-Spline. Na Figura 6.51 (b) é visto a sobreposição entre as imagens após a realização do corregistro B-Spline.

Na Figura 6.52 (a) é visto a sobreposição entre as imagens binarizadas antes das etapas de corregistro. Na Figura 6.52 (b) é visto a sobreposição entre as imagens após a realização das etapas de corregistro.

(a) Sobreposição antes do corregristo (b) Sobreposição após o corregristo

Figura 6.50: Sobreposição entre MRI e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).

(a) Sobreposição antes do corregristo (b) Sobreposição após o corregristo

Figura 6.51: Sobreposição entre MRI e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ antes da realização do corregristo por B-Spline (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo B-Spline (b).

(a) Sobreposição antes do corregristo (b) Sobreposição após o corregristo

Figura 6.52: Sobreposição entre MRI e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).

É possível observar que a diferença entre as imagens é menor após a realização do corregristo.

Nas Figuras 6.53, 6.54, 6.55 e 6.56 são apresentados os resultados das etapas de corregristo entre MRI e ^{99m}Tc -MIBI no corte medial.

Figura 6.53: Representação do miocárdio segmentado em imagem MRI (a) e miocárdio segmentado em imagem MIBi (b).

Figura 6.54: Sobreposição entre MRI e ^{99m}Tc -MIBI antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).

Nas Figuras 6.57, 6.58, 6.59 e 6.60 são apresentados os resultados das etapas de corregristo entre MRI e ^{99m}Tc -MIBI no corte basal.

6.3 Resultados de Isquemia

Para realizar a visualização e quantificação das regiões isquêmicas, foi necessária a aplicação da técnica de corregristo entre ^{99m}Tc -MIBI repouso e estresse.

(a) Sobreposição antes do corregristo (b) Sobreposição após o corregristo

Figura 6.55: Sobreposição entre MRI e ^{99m}Tc -MIBI antes da realização do corregristo por B-Spline (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo B-Spline (b).

(a) Sobreposição antes do corregristo (b) Sobreposição após o corregristo

Figura 6.56: Sobreposição entre MRI e ^{99m}Tc -MIBI antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).

(a) MRI (b) ^{123}I -MIBG

Figura 6.57: Representação do miocárdio segmentado em imagem MRI (a) e miocárdio segmentado em imagem ^{99m}Tc -MIBI (b).

A seguir são apresentados os resultados da segmentação das regiões com isquemia moderada e severa dos cortes apicais, mediais e basais do ventrículo

(a) Sobreposição antes do corregristo (b) Sobreposição após o corregristo

Figura 6.58: Sobreposição entre MRI e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).

(a) Sobreposição antes do corregristo (b) Sobreposição após o corregristo

Figura 6.59: Sobreposição entre MRI e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ antes da realização do corregristo por B-Spline (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo B-Spline (b).

(a) Sobreposição antes do corregristo (b) Sobreposição após o corregristo

Figura 6.60: Sobreposição entre MRI e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ antes da realização do corregristo (a) e Sobreposição entre as imagens após a aplicação do corregristo (b).

esquerdo após a aplicação do corregristo.

Na Figura 6.61 (a) são apresentadas as regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso referentes a 50% do pixel de máxima intensidade do miocárdio segmentado no corte apical. Na Figura 6.61 (b) são apresentadas as regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em estresse referentes a 75% do pixel de máxima intensidade do miocárdio segmentado no corte apical.

Figura 6.61: Regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso em azul (a), regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em estresse em verde (b) e regiões representando isquemia moderada e severa em azul (c).

As regiões isquêmicas são obtidas através da presença de pixels que são hipocaptados em $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em estresse e que não são hipocaptados em $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso. Essas regiões isquêmicas são apresentadas na Figura 6.61 (c).

Na Figura 6.62 são apresentados os resultados das etapas de segmentação das regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -repouso e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -estresse no corte medial.

Na Figura 6.63 são apresentados os resultados das etapas de segmentação das regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -repouso e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ -estresse no corte basal.

6.4 Resultados de Isquemia e Desnervação

Para realizar a visualização e quantificação das regiões isquêmicas e desnervadas, foi necessária a aplicação da técnica de corregristo entre $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e

Figura 6.62: Regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso em azul (a), regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em estresse em verde (b) e regiões representando isquemia moderada e severa em azul (c).

Figura 6.63: Regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso em azul (a), regiões de hipocaptação de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em estresse em verde (b) e regiões representando isquemia moderada e severa em azul (c).

$^{123}\text{I-MIBG}$.

A seguir são apresentados os resultados da segmentação das regiões com isquemia moderada e severa e desnervação moderada e severa dos cortes apicais, mediais e basais do ventrículo esquerdo após a aplicação do corregristo.

Na Figura 6.64 (a) são apresentadas as regiões de isquemia moderada e severa no corte apical. Na Figura 6.64 (b) são apresentadas as regiões de hipocaptação de $^{123}\text{I-MIBG}$ a 75% do pixel de máxima intensidade do miocárdio segmentado no corte apical.

As regiões isquêmicas e desnervadas são obtidas através da presença de pixels que são isquêmicos e que são hipocaptados em $^{123}\text{I-MIBG}$ (desnervados). Essas

Figura 6.64: Representação de regiões com isquemia moderada e severa em azul (a), representação das regiões com desnervação moderada e severa em vermelho (b) e representação das regiões com isquemia e desnervação moderada e severa em roxo (c).

regiões isquêmicas e desnervadas são apresentadas na Figura 6.64 (c).

Na Figura 6.65 são apresentados os resultados das etapas de segmentação das regiões isquêmicas e desnervadas no corte medial.

Figura 6.65: Representação de regiões com isquemia moderada e severa em azul (a), representação das regiões com desnervação moderada e severa em vermelho (b) e representação das regiões com isquemia e desnervação moderada e severa em roxo (c).

Na Figura 6.66 são apresentados as etapas de segmentação das regiões de hipocaptção de ^{99m}Tc -MIBI-reposo e ^{99m}Tc -MIBI-estresse no corte basal.

Figura 6.66: Representação de regiões com isquemia moderada e severa em azul (a), representação das regiões com desnervação moderada e severa em vermelho (b) e representação das regiões com isquemia e desnervação moderada e severa em roxo (c).

6.5 Resultados de Fibrose e Desnervação

Para realizar a visualização e quantificação das regiões com fibrose e desnervadas, foi necessária a aplicação da técnica de corregristo entre MRI e ^{123}I -MIBG.

A seguir são apresentados os resultados da segmentação das regiões com fibrose e desnervação severa e moderada dos cortes apicais, mediais e basais do ventrículo esquerdo após a aplicação do corregristo.

Na Figura 6.67 (a) são apresentadas as regiões com fibrose no corte apical. Na Figura 6.67 (b) são apresentadas as regiões de hipocaptação de ^{123}I -MIBG a 75% do pixel de máxima intensidade do miocárdio segmentado no corte apical.

As regiões com fibrose e desnervação são obtidas através da presença de pixels que são fibróticos e que são hipocaptados em ^{123}I -MIBG (desnervados). Essas regiões com fibrose e desnervação são apresentadas na Figura 6.67 (c).

Na Figura 6.68 são apresentados os resultados das etapas de segmentação das regiões de fibrose com desnervação no corte medial.

Na Figura 6.69 são apresentados os resultados das etapas de segmentação das regiões de fibrose com desnervação no corte basal.

As regiões que estão sem fibrose mas estão desnervadas são obtidas através da presença de pixels que não possuem fibrose e que são hipocaptados em ^{123}I -MIBG

Figura 6.67: Representação das regiões com fibrose em amarelo (a), representação das regiões com desnervação em vermelho e representação das regiões com fibrose e desnervação em laranja (c).

Figura 6.68: Representação das regiões com fibrose em amarelo (a), representação das regiões com desnervação em vermelho e representação das regiões com fibrose e desnervação em laranja (c).

(desnervados). Essas regiões sem fibrose e com desnervação são representadas pela cor vermelha e são apresentadas na Figura 6.70.

6.6 Resultados de Regiões Vivas, Isquêmicas e Desnervadas

Para realizar a visualização e quantificação das regiões viáveis isquêmicas e desnervadas, foi necessária a aplicação da técnica de corregristo entre MRI e ^{99m}Tc -MIBI e MRI e ^{123}I -MIBG.

A seguir são apresentados os resultados da segmentação das regiões com

Figura 6.69: Representação das regiões com fibrose em amarelo (a), representação das regiões com denervação em vermelho e representação das regiões com fibrose e denervação em laranja (c).

Figura 6.70: Regiões desnervadas sem fibrose no corte apical (a), regiões desnervadas sem fibrose no corte medial (b) e regiões desnervadas sem fibrose no corte basal (c).

isquemia moderada e severa e desnervação moderada e severa dos cortes apicais, mediais e basais do ventrículo esquerdo.

Na Figura 6.71 (a) são apresentadas as regiões de isquemia moderada e severa no corte apical. Na Figura 6.71 (b) são apresentadas as regiões de hipocaptação de ^{123}I -MIBG a 75% do pixel de máxima intensidade do miocárdio segmentado no corte apical.

As regiões viáveis, isquêmicas e desnervadas são obtidas através da presença de pixels que são isquêmicas e que são hipocaptados em ^{123}I -MIBG (desnervados) e sem fibrose. Essas regiões viáveis, isquêmicas e desnervadas são apresentadas na Figura 6.71 (c).

Figura 6.71: Representação de regiões viáveis e desnervadas (a), representação das regiões com isquemia corrigistrada em MRI (b) e representação das regiões com miocárdio viável, isquêmico e desnervado.

Na Figura 6.72 são apresentados os resultados das etapas de segmentação das regiões do miocárdio viável, isquêmico e desnervado no corte medial.

Figura 6.72: Representação de regiões viáveis e desnervadas (a), representação das regiões com isquemia corrigistrada em MRI (b) e representação das regiões com miocárdio viável, isquêmico e desnervado.

Na Figura 6.73 são apresentados os resultados das etapas de segmentação das regiões do miocárdio viável, isquêmico e desnervado no corte basal.

Figura 6.73: Representação de regiões viáveis e desnervadas (a), representação das regiões com isquemia corregristada em MRI (b) e representação das regiões com miocárdio viável, isquêmico e desnervado.

6.7 Comparação das diferenças antes e após o corregristo

Para verificar a eficiência do corregristo foi realizado o cálculo das diferenças de pixels entre as imagens antes do corregristo e após as etapas de corregristo. A cálculo da diferença foi realizado em relação as imagens binarizadas referentes ao miocárdio segmentado antes e após o alinhamento.

Na Tabela 6.1 são apresentados os valores referentes a diferença de pixels entre as imagens obtidas de cortes apicais para cada paciente referentes as imagens ^{99m}Tc -MIBI em repouso e ^{99m}Tc -MIBI em estresse, ^{99m}Tc -MIBI e ^{123}I -MIBG, MRI e ^{123}I -MIBG e MRI e ^{99m}Tc -MIBI.

Na Tabela 6.2 são apresentados os valores referentes a diferença de pixels entre as imagens obtidas de cortes mediais para cada paciente referentes as imagens ^{99m}Tc -MIBI em repouso e ^{99m}Tc -MIBI em estresse, ^{99m}Tc -MIBI e ^{123}I -MIBG, MRI e ^{123}I -MIBG e MRI e ^{99m}Tc -MIBI.

Na Tabela 6.3 são apresentados os valores referentes a diferença de pixels entre as imagens obtidas de cortes basais para cada paciente referentes as imagens ^{99m}Tc -MIBI em repouso e ^{99m}Tc -MIBI em estresse, ^{99m}Tc -MIBI e ^{123}I -MIBG, MRI e ^{123}I -MIBG e MRI e ^{99m}Tc -MIBI.

A partir dos resultados obtidos para cada corte foi realizado a média das

Tabela 6.1: Valores referentes as diferenças entre as imagens antes do corregristo e após o corregristo para imagens de corte apical. Os valores são referentes a $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso e estresse, MRI e $^{123}\text{I-MIBG}$, MRI e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$ antes e após as etapas de corregristo.

Paciente	MIBI_rep x MIBI_est	MIBI_rep x MIBI_est Cor	MRI x MIBG	MRI x MIBG Cor	MIBI x MIBG	MIBI x MIBG Cor	MRI x MIBI	MRI x MIBI Cor
1	226	209	1058	841	404	224	1057	216
2	568	122	1814	1089	1260	170	1364	315
3	208	128	812	280	427	122	783	245
4	239	99	893	720	823	208	721	261
5	429	174	1465	589	594	212	1161	411
6	516	176	1191	601	519	164	982	406
7	349	119	1491	892	883	156	1345	697
8	84	155	832	890	530	292	659	378
9	939	398	702	266	602	355	716	322
10	329	178	1634	409	687	165	1267	331
11	287	66	595	305	466	68	465	255
12	389	102	1210	470	860	354	1108	383
13	295	174	1788	661	1152	255	1650	599
Média	373,69	161,54	1191,15	616,38	708,23	211,15	1021,38	370,69

Tabela 6.2: Valores referentes as diferenças entre as imagens antes do corregristo e após o corregristo para imagens de corte medial. Os valores são referentes a $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso e estresse, MRI e $^{123}\text{I-MIBG}$, MRI e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$ antes e após as etapas de corregristo.

Paciente	MIBI_rep x MIBI_est	MIBI_rep x MIBI_est Cor	MRI x MIBG	MRI x MIBG Cor	MIBI x MIBG	MIBI x MIBG Cor	MRI x MIBI	MRI x MIBI Cor
1	215	229	1190	504	510	285	1303	385
2	498	175	2654	560	1440	207	1781	407
3	243	141	1196	312	220	97	1015	6928
4	221	232	1224	522	1045	200	1387	350
5	748	237	1908	580	1156	311	1889	515
6	712	172	1603	751	682	382	1447	400
7	504	190	2259	777	952	275	2317	546
8	111	183	1902	567	573	201	1808	464
9	770	261	1902	507	914	335	2183	1039
10	353	164	1924	598	673	222	1817	1027
11	371	227	1209	445	669	135	1403	305
12	658	134	1606	756	410	193	1610	1491
13	359	178	1820	704	482	291	1662	380
Média	443,31	194,08	1722,85	583,31	748,15	241,08	1663,23	1095,15

diferenças antes e após o corregristo. Na Figura 6.86 é apresentado a distribuição das médias das diferenças antes e após o corregristo. A diferença antes da aplicação do corregristo é vista na cor vermelha e a diferença após a aplicação do corregristo é vista pela cor azul.

Na Figura 6.74 (a) é apresentado a distribuição das médias das diferenças entre $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em estresse. As estatísticas descritivas

Tabela 6.3: Valores referentes as diferenças entre as imagens antes do corregristo e após o corregristo para imagens de corte basal. Os valores são referentes a $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso e estresse, MRI e $^{123}\text{I-MIBG}$, MRI e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$ antes e após as etapas de corregristo.

Paciente	MIBI_rep x MIBI_est	MIBI_rep x MIBI_est Cor	MRI x MIBG	MRI x MIBG Cor	MIBI x MIBG	MIBI x MIBG Cor	MRI x MIBI	MRI x MIBI Cor
1	476	186	1508	710	343	240	1491	407
2	347	284	2624	793	1268	187	2050	502
3	202	122	1254	450	166	81	1230	330
4	303	160	1552	670	546	208	1806	468
5	1088	270	2008	566	1215	429	2175	827
6	522	222	1843	957	671	296	1562	438
7	471	207	2198	759	1435	332	2242	531
8	132	208	2060	686	808	255	1758	565
9	935	279	2538	707	855	273	2636	1460
10	595	330	2263	559	521	181	2214	544
11	441	152	1468	417	712	279	1450	348
12	581	191	1946	726	623	282	1744	460
13	325	214	2216	753	583	300	2077	435
Média	493,69	217,31	1959,85	673,31	749,69	257,15	1879,62	562,69

obtidas antes e após a aplicação do corregristo são vista na Tabela 6.4. Nota-se que o valor médio da diferença após o corregristo reduziu 56.3%. O valor da mediana reduziu 55.7%.

Tabela 6.4: Estatísticas descritivas da diferenças entre $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso e estresse antes e após o corregristo.

	Min	1º quartil	Mediana	Média	3º quartil	Max
Antes do Corregristo	109.0	305.7	425.7	436.9	542.7	881.3
Após o Corregristo	130.3	163.7	188.7	191.0	208.0	312.7

Na Figura 6.74 (b) é apresentado a distribuição das médias das diferenças entre $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$. As estatísticas descritivas obtidas antes e após a aplicação do corregristo são vista na Tabela 6.5. Nota-se que o valor médio da diferença após o corregristo reduziu 61.6%. O valor da mediana reduziu 59.3%.

Na Figura 6.74 (c) é apresentado a distribuição das médias das diferenças entre MRI e $^{123}\text{I-MIBG}$. As estatísticas descritivas obtidas antes e após a aplicação do corregristo são vista na Tabela 6.6. Nota-se que o valor médio da diferença após o corregristo reduziu 67.8%. O valor da mediana reduziu 60.8%.

Na Figura 6.74 (d) é apresentado a distribuição das médias das diferenças entre MRI e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$. As estatísticas descritivas obtidas antes e após a aplicação

Tabela 6.5: Estatísticas descritivas da diferenças entre $^{123}\text{I-MIBG}$ e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ antes e após o corregristo.

	Min	1º quartil	Mediana	Média	3º quartil	Max
Antes do Corregristo	271.0	624.0	637.0	735.4	804.7	1323.0
Após o Corregristo	100.0	189.3	249.7	236.5	280.7	321.0

Tabela 6.6: Estatísticas descritivas da diferenças entre MRI e $^{123}\text{I-MIBG}$ antes e após o corregristo.

	Min	1º quartil	Mediana	Média	3º quartil	Max
Antes do Corregristo	1087	1252	1598	1625	1940	2364
Após o Corregristo	347.3	522.0	650.7	624.3	714.3	814.0

do corregristo são vista na Tabela 6.7. Nota-se que o valor médio da diferença após o corregristo reduziu 55.6%. O valor da mediana reduziu 68.3%.

Tabela 6.7: Estatísticas descritivas da diferenças entre MRI e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ antes e após o corregristo.

	Min	1º quartil	Mediana	Média	3º quartil	Max
Antes do Corregristo	1009	1305	1487	1521	1766	1968
Após o Corregristo	302.7	408.0	471.3	676.2	634.0	2501.0

Além das estatísticas descritivas foi realizado o teste de hipóteses não paramétrico de Mann-Whitney [61] para verificar que a diferença de pixels antes do corregristo é significativamente superior que a diferença de pixels após o corregristo. O teste de Mann-Whitney é baseado nos postos dos valores obtidos combinando-se as duas amostras. Isso é feito ordenando-se esses valores, do menor para o maior, independente do fato de qual população cada valor provém. Dessa forma podemos inferir se uma população tende a ter valores maiores do que a outra ou se elas tem a mesma mediana. A partir do teste referente ao corregristo entre $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em repouso e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ em estresse é possível inferir que a diferença de pixels antes do corregristo é significativamente superior que após o corregristo ($W = 151$, $p\text{-value} < 0.001$). A partir do teste referente ao corregristo entre MRI e $^{123}\text{I-MIBG}$ é possível

Figura 6.74: Média da diferença de pixels antes e após o corregristo para os cortes apicais, mediais e basais entre $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ repouso e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ estresse (a), $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$ (b), MRI e $^{123}\text{I-MIBG}$ (c) e MRI e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ (d).

inferir que a diferença de pixels antes do corregristo é significativamente superior que após o corregristo ($W = 169$, $p\text{-value} < 0.00001$). A partir do teste referente ao corregristo entre $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ e $^{123}\text{I-MIBG}$ é possível inferir que a diferença de pixels antes do corregristo é significativamente superior que após o corregristo ($W = 164$, $p\text{-value} < 0.0001$). A partir do teste referente ao corregristo entre MRI e $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ é possível inferir que a diferença de pixels antes do corregristo é significativamente

superior que após o corregristo ($W = 156$, $p\text{-value} < 0.0001$).

A partir desses resultados, são observadas que as técnicas de corregristo propiciaram uma grande significativa diminuição da diferença de pixels entre as imagens. Essa eficiência possibilita uma melhor análise e visualização das informações à respeito das regiões que apresentam fibrose e desnervação, isquemia e desnervação e regiões de miocárdio viável, isquêmico e desnervado.

6.8 Resultados Quantitativos

Após a aplicação das técnicas de corregristos, foi realizada a quantificação das regiões de fibrose, desnervação e isquemia. Além disso, foi realizada a quantificação das porcentagens de intersecção das regiões de fibrose e desnervação, das porcentagens de intersecção das regiões de desnervação e isquêmicas e das porcentagens de intersecção das regiões de miocárdio viável, isquêmico e desnervado.

Na Tabelas 6.8, 6.9 e 6.10 são apresentados os valores quantitativos referentes a hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI em repouso, ^{99m}Tc -MIBI em estresse, ^{123}I -MIBG, fibrose e isquemia para cortes apicais, mediais e basais.

Para todos os cortes, a porcentagem de fibrose obtida é menor que a porcentagem de desnervação e isquemia moderada e severa.

Para o corte apical é visto que a média da porcentagem de fibrose é de 14.62%, enquanto que a média da porcentagem de desnervação é de 56.32%. A média da diferença entre hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI em repouso e ^{99m}Tc -MIBI em estresse obtida foi de 49.83%, indicando presença de isquemia. Foi observado uma considerável intersecção entre fibrose e desnervação (44.06%). A intersecção de regiões isquêmicas e desnervadas foi de 58.35%. Isso mostra que parte das regiões que estão fibróticas, apresentam desnervação e parte das regiões que estão isquêmicas, apresentam desnervação. Foi obtida a presença de regiões com miocárdio viável, isquêmico e desnervado, sendo que na média entre os pacientes, 45.75% das regiões viáveis e desnervadas, estão também isquêmicas.

Para o corte medial é visto que a média da porcentagem de fibrose é de 16.02%, enquanto que a média da porcentagem de desnervação é de 49.95%. A média da diferença entre hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI em repouso e ^{99m}Tc -MIBI

Tabela 6.8: Valores quantitativos referentes a hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI em repouso, ^{99m}Tc -MIBI em estresse estresse, ^{123}I -MIBG, Fibrose e Isquemia para cortes apicais.

Paciente	% ^{99m}Tc -MIBI rep	% ^{99m}Tc -MIBI str	%Diferença	%Desn	%Fibr	%Fibr_Desn	%Desn s/ Fibr	%Isq_Desn	%Vivo_Isq_Desn
1	2,63	46,10	43,46	46,09	15,44	14,16	83	58,31	7,22
2	7,23	65,51	58,27	42,77	18,71	22,93	67,56	85,73	25,00
3	0	31,21	31,21	60,75	0	0	100	43,82	23,61
4	3,35	68,38	65,03	48,28	14,03	50,74	50,36	78,83	81,16
5	17,27	61,54	44,27	71,50	15,02	70,23	78,73	64,18	56,06
6	1,23	59,87	58,63	67,92	13,69	35,48	88,38	71,09	59,76
7	0,42	73,13	72,71	76,75	3,44	80,55	93,97	86,48	79,20
8	19,53	73,58	54,04	58,03	14,39	47,31	85,80	57,16	62,41
9	24,17	84,24	60,07	69,67	20,50	63,35	80,53	57,43	68,48
10	1,64	46,55	44,91	61,27	9,74	71,87	88,61	49,68	22,53
11	0	51,17	51,17	0	24,41	4,81	38,46	8,48	60,00
12	1,41	59,75	58,34	70,61	24,05	54,78	70,35	60,22	47,49
13	82,03	87,66	5,63	58,55	16,65	56,56	78,78	37,12	1,92
Média	12,38	62,21	49,83	56,32	14,62	44,06	77,27	58,35	45,75
Desvio Padrão	22,50	15,89	17,06	19,87	7,10	26,43	17,17	21,18	26,67

em estresse obtida foi de 59.92%, indicando presença de isquemia. Foi observado uma considerável intersecção entre fibrose e desnervação (52.23%). A intersecção de regiões isquêmicas e desnervadas foi de 55.96%. Isso mostra que parte das regiões que estão fibróticas, apresentam desnervação e parte das regiões que estão isquêmicas, apresentam desnervação. Foi obtida a presença de regiões com miocárdio viável, isquêmico e desnervado, sendo que na média entre os pacientes, 52.36% das regiões viáveis e desnervadas, estão também isquêmicas.

Para o corte basal é visto que a média da porcentagem de fibrose é de 17.80%, enquanto que a média da porcentagem de desnervação é de 60.09%. A média da diferença entre hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI em repouso e ^{99m}Tc -MIBI em estresse obtida foi de 54.40%, indicando presença de isquemia. Foi observado uma considerável intersecção entre fibrose e desnervação (59.44%). A intersecção de regiões isquêmicas e desnervadas foi de 66.65%. Isso mostra que parte das regiões que estão fibróticas, apresentam desnervação e parte das regiões que estão isquêmicas, apresentam desnervação. Foi obtida a presença de regiões com miocárdio viável, isquêmico e desnervado, sendo que na média entre os pacientes, 55.56% das regiões viáveis e desnervadas, estão também isquêmicas.

A partir dos resultados obtidos, foi realizado a média dos valores quantitativos

Tabela 6.9: Valores quantitativos referentes a hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI em repouso, ^{99m}Tc -MIBI em estresse, ^{123}I -MIBG, Fibrose e Isquemia para cortes mediais.

Paciente	% ^{99m}Tc -MIBI rep	% ^{99m}Tc -MIBI str	%Diferença	%Desn	%Fibr	%Fibr_Desn	%Desn s/ Fibr	%Isq_Desn	%Vivo_Isq_Desn
1	1,76	62,60	60,83	30,53	24,17	39,64	60,17	32,52	39,71
2	3,50	76,36	72,85	71,88	17,65	31,00	91,48	80,83	51,62
3	0	72,13	72,13	16,66	5,07	34,14	92	73,58	16,15
4	0	52,72	52,72	49,30	9,07	46,93	88,67	59,26	47,78
5	9,26	51,65	42,39	70,00	28,82	85,83	64,44	67,18	27,68
6	8,53	79,77	71,23	72,46	26,20	47,78	77,01	76,43	84,64
7	8,17	67,77	59,60	55,54	4,65	31,16	96,28	69,27	82,64
8	7,42	49,08	41,66	60,16	16,08	42,18	84,21	59,77	35,19
9	16,95	89,03	72,07	52,19	16,14	77,35	75,18	47,34	73,84
10	2,33	41,96	39,63	54,14	16,15	48,31	86,03	55,66	24,72
11	0,72	62,22	61,49	20,93	10,70	90,10	48,10	38,90	84,21
12	1,94	70,32	68,38	60,13	19,11	61,31	76,71	32,60	37,48
13	23,03	86,99	63,95	35,44	14,49	43,22	76,73	34,13	75,11
Média	6,43	66,35	59,92	49,95	16,02	52,23	78,23	55,96	52,36
Desvio Padrão	6,98	14,71	12,20	18,68	7,49	20,21	13,95	17,35	24,72

Tabela 6.10: Valores quantitativos referentes a hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI em repouso, ^{99m}Tc -MIBI em estresse, ^{123}I -MIBG, Fibrose e Isquemia para cortes basais.

Paciente	% ^{99m}Tc -MIBI rep	% ^{99m}Tc -MIBI str	%Diferença	%Desn	%Fibr	%Fibr_Desn	%Desn s/ Fibr	%Isq_Desn	%Vivo_Isq_Desn
1	0	20,67	20,67	47,23	28,66	47,61	66,88	60,51	41,67
2	3,56	32,83	29,27	82,01	17,18	98,81	78,23	83,54	25,5
3	0,12	51,71	51,59	32,91	16,30	25	87,31	71,92	45,95
4	0	65,74	65,74	42,29	10,94	59,03	75	72,23	91,5
5	22,44	84,99	62,54	83,03	9,34	76,92	90,15	63,56	54,91
6	1,09	61,30	60,21	44,49	11,93	12	95,13	54,26	61,93
7	6,49	65,96	59,46	75,43	12,35	81,28	85,19	82,88	68,91
8	0,73	60,73	60,00	73,75	18,88	78,51	76,85	80,02	55,82
9	8,70	78,21	69,50	66,83	21,23	63,46	80,48	69,72	64,32
10	2,44	70,83	68,39	57,85	18,90	58,82	79,61	69,28	79,2
11	11,12	69,36	58,24	38,61	21,79	73,36	54,51	46,44	61,71
12	2,15	54,14	51,99	76,31	33,93	77,94	63,45	58,57	29,59
13	6,16	55,74	49,58	60,42	10	20	95,93	53,47	41,27
Média	5,00	59,40	54,40	60,09	17,80	59,44	79,13	66,65	55,56
Desvio Padrão	6,34	17,39	14,52	17,48	7,38	26,42	12,21	11,73	18,82

para os três cortes. Na Figura 6.75 é visto um boxplot com a distribuição da média de porcentagem de dano de fibrose, desnervação e isquemia. Nota-se que a distribuição de porcentagem de fibrose é inferior as porcentagens de desnervação e isquemia. Isso pode ser explicado pelo fato de que foi realizada a segmentação de danos moderados e severos de desnervação e isquemia. Isso sugere que as regiões de

miocárdio morto representada pela fibrose ocupa parcialmente as regiões com danos severos e moderados de desnervação e isquemia.

Figura 6.75: Distribuição das porcentagens de regiões de fibrose, desnervação e isquemia.

Na Figura 6.76 é visto um boxplot com a distribuição da média de porcentagem de intersecção entre fibrose e desnervação, isquemia e desnervação, e miocárdio viável, isquêmico e desnervado. A partir da Figura 6.76 e da Tabela 6.11 é visto uma considerável porcentagem de intersecção entre fibrose e desnervação (média = 51.91%, mediana = 56.01%), entre isquemia e desnervação (média = 60.32%, mediana = 63.11%) e entre miocárdio viável, isquêmico e desnervado (média = 51.23%, mediana = 46.22%).

Dessa forma, esses resultados mostram que regiões que possuem fibrose (vistas em MRI) também possuem desnervação (vistas em imagens SPECT- ^{123}I -MIBG). As regiões isquêmicas (vista a partir de imagens SPECT- ^{99m}Tc -MIBI) também possuem desnervação. Além disso, é possível observar que há consideráveis regiões do miocárdio que estão viáveis, mas estão isquêmicas e desnervadas.

Para analisar a correlação entre as regiões isquêmicas, desnervadas, fibróticas e de miocárdio viável, isquêmico e desnervado foi realizado o teste de correlação não

Figura 6.76: Distribuição das porcentagens de intersecção entre as regiões de fibrose e desnervação, entre as regiões de isquemia e desnervação e entre as regiões de miocárdio viável, isquêmico e desnervado.

Tabela 6.11: Estatísticas descritivas dos valores quantitativos referentes a média de porcentagem de intersecção entre fibrose e desnervação, isquemia e desnervação e de miocárdio viável, isquêmico e desnervado.

	Min	1° quartil	Mediana	Média	3° quartil	Max
Fibrose e Desnervação	19.72	39.93	56.01	51.91	64.34	77.66
Isquemia e Desnervação	31.28	50.47	63.11	60.32	67.26	83.37
Vivo, Isquêmico e Desnervado	28.57	38.19	46.22	51.23	68.78	76.92

paramétrico de Spearman [62]. Ao contrário do coeficiente de correlação de Pearson, não requer a suposição que as variáveis seja linear. O coeficiente de Spearman ρ é dado por

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum d_i^2}{(n^3 - n)} \quad (6.1)$$

Onde d_i é a diferença entre cada posto de valor correspondentes de x e y e n é o número de pares dos valores.

O coeficiente de correlação observada entre as regiões isquêmicas com as regiões que tem isquemia e desnervação foi de 0.40 e $p\text{-value} = 0.18$ (Figura 6.77

(a)). O coeficiente de correlação observada entre as regiões desnervadas com as regiões isquêmicas e desnervadas foi de 0.50 e $p\text{-value} = 0.08$ (Figura 6.77 (b)). O coeficiente de correlação observada entre as regiões com desnervação com as regiões com desnervação sem fibrose foi de 0.52 e $p\text{-value} = 0.06$ (Figura 6.77 (c)). O coeficiente de correlação observada entre as regiões com fibrose com as regiões desnervadas sem fibrose foi de -0.73 e $p\text{-value} = 0.005$ (Figura 6.77 (d)). O coeficiente de correlação observada entre as regiões com fibrose e desnervação com as regiões com miocárdio viável, isquêmico e desnervado foi de 0.42 e $p\text{-value} = 0.15$ (Figura 6.77 (e)). O coeficiente de correlação entre as regiões isquêmicas com as regiões com miocárdio viável, isquêmico e desnervado foi de 0.70 e $p\text{-value} = 0.009$ (Figura 6.77 (f)).

A partir dos resultados obtidos, é observado que quanto maior a extensão das regiões com isquemia, maior é a extensão das regiões de miocárdio viável, isquêmico e desnervado. Este resultado sugere que a extensão das regiões com disfunção microvascular possui uma forte correlação com a extensão das regiões com miocárdio viável, porém desnervado e isquêmico. Este fato pode sugerir que os danos provocados pelos distúrbios microvasculares podem influenciar no mecanismo de desnervação autonômica mesmo quando o miocárdio está viável.

Foi observado que quanto maior a extensão de fibrose, menor é a extensão das regiões com miocárdio viável porém desnervado. Isso sugere que as regiões com menor extensão de fibrose ou maior extensão de viabilidade do miocárdio tem possibilidade de apresentar regiões com desnervação. Além disso, é observado que quanto maior a extensão de desnervação, maior é a extensão das regiões isquêmicas e desnervadas e das regiões com desnervação sem fibrose. Este resultado reforça a hipótese de que a extensão das regiões com desnervação autonômica está correlacionada com a extensão das regiões com disfunção microvascular e desnervação.

(a) Isquemia x Isquemia e Desnervação

(b) Desnervação x Isquemia e Desnervação

(c) Desnervação x Desnervação sem Fibrose

(d) Fibrose x Desnervação sem Fibrose

(e) Fibrose e Desnervação x Miocárdio Vivo, (f) Isquemia x Miocárdio Vivo, Isquêmico e Desnervado

Figura 6.77: Gráficos de Dispersão referentes as relações entre a regiões isquêmicas com regiões isquêmicas e desnervadas (a), entre regiões desnervadas com regiões isquêmicas e desnervadas (b), entre regiões com desnervação com regiões desnervadas sem fibrose (c), entre regiões com fibrose com regiões desnervadas sem fibrose (d), entre regiões com fibrose e desnervação com regiões com miocárdio viável, isquêmico e desnervado (e) e entre regiões isquêmicas com regiões com miocárdio viável, isquêmico e desnervado (f).

CONCLUSÃO

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

A primeira etapa envolveu a escolha e definição dos cortes utilizados para o processamento. Após a definição das imagens, feita por um médico cardiologista, foi realizado as etapas de pré-processamento das imagens através do filtro de difusão anisotrópica. A etapa de segmentação do miocárdio em MRI e SPECT foi realizada através da técnica de Contorno Ativo Geodésico, que apresentou boa eficiência para a segmentação.

O método de maximização da entropia de Tsallis apresentou boa eficiência na segmentação das regiões de fibrose em MRI, permitindo uma boa quantificação de tecido morto do miocárdio. A segmentação das regiões de hipocaptação de ^{99m}Tc -MIBI e ^{123}I -MIBG em imagens SPECT foi realizado através de porcentagens de captação referentes a danos moderados e severos para isquemia e desnervação autonômica.

As etapas de corregristo das imagens proporcionaram uma significativa diminuição na diferença entre as imagens. Essa diminuição foi observada em todos os métodos de corregristos utilizados entre MRI e SPECT- ^{123}I -MIBG, entre SPECT- ^{99m}Tc -MIBI em repouso e SPECT- ^{99m}Tc -MIBI em estresse, entre SPECT- ^{123}I -MIBG e SPECT- ^{99m}Tc -MIBI e entre MRI e SPECT- ^{99m}Tc -MIBI. Para

o corregristo entre MRI e SPECT- ^{123}I -MIBG e entre MRI e SPECT- ^{99m}Tc -MIBI foram realizadas duas etapas de corregristo. A primeira etapa envolveu a aplicação do corregristo Affine, para um pré alinhamento entre as imagens devido a grande diferença da localização do miocárdio por serem de modalidades diferentes. Após o pré alinhamento foi realizado o corregristo não rígido B-Spline para determinação do alinhamento final entre as imagens. Para o corregristo entre SPECT- ^{99m}Tc -MIBI em repouso e SPECT- ^{99m}Tc -MIBI em estresse e entre SPECT- ^{123}I -MIBG e SPECT- ^{99m}Tc -MIBI foi realizado o corregristo não rígido B-Spline para o alinhamento entre as imagens.

Após a realização da segmentação e corregristo entre as imagens foi possível observar as relações entre as regiões de fibrose, isquemia, desnervação e das regiões com miocárdio viável, isquêmico e desnervado. A porcentagem de dano referente a fibrose apresentou valores inferiores aos referentes a isquemia e desnervação. Foi observado que a extensão das regiões de danos moderados e severos de desnervação e isquemia são maiores que a extensão das regiões de tecido morto, que são visto através da fibrose. Foi realizado a quantificação das porcentagens de intersecção entre a fibrose e desnervação, entre desnervação e isquemia e entre as regiões que possuem miocárdio viável, isquêmico e desnervado.

Foram obtidas significativas correlações positiva entre as regiões isquêmicas e as regiões que estão viáveis, isquêmicas e desnervadas, entre as regiões que estão desnervadas e as regiões com isquemia e desnervação, entre as regiões que estão desnervadas e as regiões que estão desnervadas e sem fibrose e presença de correlação negativa entre as regiões que estão com fibrose e as regiões que estão desnervadas sem fibrose.

A partir dos resultados de quantificação obtidos, é visto a presença de desnervação em regiões com fibrose e em regiões isquêmicas. Além disso, pode-se sugerir que as regiões com dano moderado de desnervação e isquemia, que estão viáveis, podem influenciar na morte do tecido.

Dessa forma, podemos concluir que o desenvolvimento da ferramenta permite uma análise integrada das informações, permitindo uma melhor compreensão das relações entre o dano tecidual, os defeitos de perfusão miocárdica e da desnervação autonômica, em outras palavras, a relação entre a fibrose, isquemia e ausência

ou baixa atividade sináptica causadas durante a cardiomiopatia chagásica crônica. Além disso, a ferramenta desenvolvida pode revelar informações relevantes sobre os mecanismos da doença de Chagas.

Entre as limitações encontradas neste estudo, podemos observar a dificuldade em estabelecermos um número alto de pacientes e a execução dos 4 exames (MRI, 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 mudança do quadro clínico dos pacientes entre os diferentes exames. Além disso, neste estudo não foi realizado a quantificação de fibrose, desnervação e isquemia na ponta do ventrículo esquerdo, que são observadas em imagens de eixo longo vertical. Por outro lado, será possível obtermos uma melhor análise integrada das informações a partir da segmentação e correção 3D. Essa abordagem de processamento tridimensional, juntamente com a criação de algoritmos de caracterização de forma e textura, nos possibilitarão em perspectivas futuras, realizarmos a análise estrutural e funcional a partir do processamento volumétrico da fibrose, gray zone, disfunção microvascular, desnervação autonômica e mobilidade ventricular. Assim, será possível ampliarmos nossa compreensão dos mecanismos fisiopatológicos presentes na Cardiomiopatia Chagásica Crônica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- [1] BRAUNWALD, E. et al. Braunwald Heart's Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. *Saunders*, 2008.
- [2] MENDIS, S.; PUSKA, P.; NORRVING, B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. *World Health Organization*, p. 2–14, 2011.
- [3] SARAIVA, S. G. Muñoz 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.
- [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.; OES, M. V. S.; SARABANDA, A. V. L. Cardiopatia Chagásica. *Arq. Bras. Cardiologia*, v. 72, n. 3, p. 247–263, 1999.
- [6] MACIEL, B. C.; Marin Neto, J. A. *Manual de Condutas Clínicas Cardiológicas*. [S.l.: s.n.], 2005.
- [7] 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.
- [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] 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.
- [10] MARIN-NETO, J. A. et al. *Studies of the coronary circulation in Chagas' heart disease*. 1995. 826–834 p.
- [11] 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.
- [12] SIMOES, M. V. et al. Presence of sympathetically denervated but viable myocardium and its electrophysiologic correlates after early revascularised, acute myocardial infarction. *European heart journal*, v. 25, n. 7, p. 551–7, abr. 2004. ISSN 0195-668X.
- [13] 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, abr. 2011. ISSN 1535-5667.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] HIGUCHI, M. D. L. *Chronic chagasic cardiopathy: The product of a turbulent host-parasite relationship*. 1997. 53–60 p.

- [17] BOGAERT, J.; DYMARKOWSKI, S.; TAYLOR, A. *Clinical Cardiac MRI*. [S.l.]: Springer, 2005. 549 p. ISBN 3540401709.
- [18] HAACKE, E. M. et al. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. [S.l.: s.n.], 1999. ISBN 0471351288.
- [19] NóbREGA, A. I. da. *Técnicas em Ressonância Magnética Nuclear*. [S.l.: s.n.], 2006. ISBN 8573798270.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.

- [26] HIGUCHI, M. D. L. et al. *Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: Current status and new developments*. 2003. 96–107 p.
- [27] 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.
- [28] MENEGHETTI, J. C.; CHALELA, W. A. Radiotraçadores. *Arq. Bras. Cardiologia*2, v. 86, 2006.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] CARRIÓ, I. Cardiac neurotransmission imaging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, v. 42, p. 1062–1076, 2001. ISSN 0161-5505.
- [32] 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.
- [33] SHEPP, L. A.; VARDI, Y. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE transactions on medical imaging*, v. 1, p. 113–122, 1982. ISSN 0278-0062.
- [34] LANGE, K.; CARSON, R. EM reconstruction algorithms for emission and transmission tomography. *Journal of computer assisted tomography*, v. 8, p. 306–316, 1984. ISSN 0363-8715.
- [35] 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.

- [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 de Imagens Digitais*. [S.l.]: Edgard Blücher, 2000. 509 p.
- [38] GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. *Processamento Digital de Imagens*. [S.l.]: Prentice Hall, 2009. 624 p.
- [39] SETHIAN, J. A. *Level Set Methods and Fast Marching Methods*. 2003. 79–79 p.
- [40] CASELLES, V.; KIMMEL, R.; SAPIRO, G. Geodesic active contours. *International Journal of Computer Vision*, v. 10, p. 1467–75, 1997. ISSN 1057-7149.
- [41] KASS, M.; WITKIN, A.; TERZOPOULOS, D. Active Contour Models. *International Journal of Computer Vision*, p. 321–331, 1988.
- [42] PETITJEAN, C.; DACHER, J. N. *A review of segmentation methods in short axis cardiac MR images*. 2011. 169–184 p.
- [43] TSALLIS, C. *Introduction to nonextensive statistical mechanics: Approaching a complex world*. [S.l.: s.n.], 2009. 1–382 p. ISBN 9780387853581.
- [44] 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.
- [45] TSALLIS, C. Nonextensive Statistics: Theoretical, Experimental and Computational Evidences and Connections. *Brazilian Journal of Physics*, v. 29, 1999.
- [46] 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.

- [47] 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.
- [48] HAJNAL, J. V.; HAWKES, D.; HILL. *Medical Image Registration (Biomedical Engineering)*. [S.l.: s.n.], 2001. ISBN 0849300649.
- [49] BEUTEL, J.; SONKA, M.; FITZPATRICK, J. M. *Handbook of Medical Imaging*. [S.l.: s.n.], 2000. 597–599 p.
- [50] YOO, T. S. *Insight into Images*. [S.l.: s.n.], 2004. 393 p. ISBN 1-56881-217-5.
- [51] CRUM, W. R. *Non-rigid image registration: theory and practice*. 2004. S140–S153 p.
- [52] ZHU, C. et al. *Algorithm 778: L-BFGS-B: Fortran subroutines for large-scale bound-constrained optimization*. 1997. 550–560 p.
- [53] 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.
- [54] PRESSMAN, R. *Engenharia de Software*. [S.l.: s.n.], 2006. ISBN 9788563308009.
- [55] SCHROEDER, W. The ITK Software Guide Second Edition Updated for ITK version 2 . 4. *FEBS Letters*, v. 525, p. 53–58, 2005. ISSN 10445323.
- [56] SCHROEDER, W.; MARTIN, K.; LORENSEN, B. *The Visualization Toolkit: An Object-Oriented Approach to 3D Graphics*. 4^a ed. ed. [S.l.]: Prentice Hall, 2006. 512 p. ISBN 193093419X.
- [57] FARIN, G.; HOSCHEK, J.; KIM, M.-S. *Handbook of computer aided geometric design*. [S.l.: s.n.], 2002. 820 p. ISBN 9780444511041.
- [58] TSALLIS, C. Possible generalization of Boltzmann-Gibbs statistics. *Journal of Statistical Physics*, v. 52, n. 1-2, p. 479–487, 1988. ISSN 00224715.
- [59] Portes de Albuquerque, M. et al. Image thresholding using Tsallis entropy. *Pattern Recognition Letters*, v. 25, n. 9, p. 1059–1065, 2004. ISSN 01678655.

-
- [60] 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.
- [61] J.L. Hodges, J.; LEHMANN, E. L. *Basic Concepts of Probability and Statistics*. Second edi. [S.l.: s.n.], 2005.
- [62] JAMES, G. *Advanced Modern Engineering Mathematics*. [S.l.: s.n.], 2004. 980 p. ISBN 9780273719236.

DOCUMENTOS

A.1 Documentos do Comitê de Ética em Pesquisa

A seguir estão anexados os documentos referentes ao Termo de Outorga para Pesquisa em Humanos disposto pelo 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/123/-vjmc

Ribeirão Preto, 02 de dezembro de 2014

Prezado Pesquisador,

Comunicamos a V. Sa. que o projeto de pesquisa intitulado **"MÉTODOS DE ANÁLISE DE IMAGENS APLICADOS À CARACTERIZAÇÃO TECIDUAL, PERFUSÃO MIOCÁRDICA E INERVAÇÃO AUTÔNOMICA EM MRI E SPECT NO CONTEXTO DA DOENÇA DE CHAGAS"** foi reanalisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FFCLRP-USP, em sua 138ª Reunião Ordinária, realizada em 27.11.2014, e enquadrado na categoria: **APROVADO** (CAAE n.º 36039714.4.0000.5407).

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, e que, ao término do estudo, um relatório final seja entregue, via Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Prof.ª Dr.ª ANDRÉIA SCHMIDT
Coordenadora

Ao Senhor
Gustavo Canavaci Barizon
Programa de Pós-graduação em Física da FFCLRP-USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 04 de dezembro de 2014

Projeto de pesquisa: “MÉTODOS DE ANÁLISE DE IMAGENS APLICADOS À CARACTERIZAÇÃO TECIDUAL, PERFUSÃO MIOCÁRDICA E INERVAÇÃO AUTÔNOMICA EM MRI E SPECT NO CONTEXTO DA DOENÇA DE CHAGAS”

Pesquisador responsável: Gustavo Canavaci Barizon

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

“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 garantia de tal segurança e bem-estar”.

Ciente e de acordo:

Dr^a Marcia Guimarães Villanova
Coordenadora do Comitê de
Ética em Pesquisa - HCFMRP-
USP

Prof. Dr. Eduardo Barbosa Coelho
Coordenador Técnico Científico da
Unidade de Pesquisa Clínica -
HCFMRP-USP