RODRIGO DONIZETE SANTANA DE PÁDUA

CORREGISTRO DE IMAGENS APLICADO À CONSTRUÇÃO DE MODELOS DE NORMALIDADE DE SPECT CARDÍACO E DETECÇÃO DE DEFEITOS DE PERFUSÃO MIOCÁRDICA

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós—Graduação Interunidades em Bioengenharia — Escola de Engenharia de São Carlos / Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestre em Ciências.

Área de Concentração: Bioengenharia

Orientador: Prof. Dr. Paulo Mazzoncini de Azevedo Marques

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 preparada pela Seção de Tratamento da Informação do Serviço de Biblioteca – EESC/USP

P125c

Pádua, Rodrigo Donizete Santana de.

Corregistro de imagens aplicado à construção de modelos de normalidade de SPECT cardíaco e detecção de defeitos de perfusão miocárdica. / Rodrigo Donizete Santana de Pádua ; orientador Paulo Mazzoncini de Azevedo Marques. -- São Carlos, 2011.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação de Interunidades em Bioengenharia) -- Escola de Engenharia de São Carlos; Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto; Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo.

 Cintilografia. 2. Técnicas de diagnóstico cardiovascular. 3. Diagnóstico por computador.
 Processamento de imagens. 5. Tomografia computadorizada por emissão de fóton único. I. Título.



Programa de Pós-Graduação Interunidades em Bioengenharia EESC / FMRP / IQSC

RODRIGO DONIZETE SANTANA DE PÁDUA

Título: "Corregistro de imagens aplicado à construção de modelos de normalidade de SPECT cardíaco e detecção de defeitos de perfusão miocárdica"

DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS - GRADUAÇÃO INTERUNIDADES BIOENGENHARIA EESC - FMRP - IQSC DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE EM CIÊNCIAS NA ÁREA DE BIOENGENHARIA.

Aprovado em 6/02/2012	
PROF. DR. PAULO MAZZONCINI DE AZEVEDO MARQUES (ORIENTADOR)	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- USP
Resultado: APROVASO	Assinatura:
PROF. DR. MARCUS VINICIUS SIMÕES	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Resultado: APROVADO	Assinatura Janeus of Imotes
PROFª. DRª. AGMA JUCI MACHADO TRAINA	Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação- USP
Resultado: _APRO UADO	Assinatura: Monaina

DEDICATÓRIA

À minha noiva, Giselle Guerrero, pela compreensão, apoio, ajuda e incentivo constantes, sem os quais a concretização desta obra e deste novo passo em minha vida teriam se tornado muito mais difíceis. Se existisse um vocabulário infinito com o qual eu pudesse expressar o meu amor por você, ainda assim eu não teria palavras suficientes... Te amo muito!

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Paulo Mazzoncini de Azevedo Marques e ao Prof. Dr. Marcus Vinícius Simões pela dupla orientação neste trabalho, por compartilharem comigo seus conhecimentos ímpares em suas respectivas áreas, suas experiências em pesquisa, pelo apoio, pela oportunidade que me deram de adentrar esse interessantíssimo campo da pesquisa aplicada. São, sem sombra de dúvidas, grandes exemplos pessoais e profissionais que valem a pena ser seguidos.

Ao Prof. Dr. Lucas Ferrari de Oliveira, atualmente na Universidade Federal do Paraná, outro grande exemplo no qual procuro me espelhar, primeiro orientador e hoje amigo, também dedico meus sinceros agradecimentos, por ter me iniciado no mundo da pesquisa e pelas valiosas dicas e contribuições que deu a este trabalho.

Ao agora mestre Gabriel Paniz Patzer, pela valiosíssima ajuda com o MATLAB, sempre pronto a sanar minhas dúvidas por *e-mail*, e por ter cedido os códigos-fonte que muito me auxiliaram na implementação dos algoritmos utilizados neste trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Agma Juci Machado Traina, do Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da USP de São Carlos, pelas valiosas sugestões fornecidas em meu exame de qualificação e defesa do mestrado.

À Márika Kristian (*in memoriam*) e demais profissionais da Seção de Medicina Nuclear, em especial aos médicos Dr. Alexandre Figueiredo e Dr. Antônio Pintya, que selecionaram e separaram os casos para a realização deste estudo. À Giselle, Danila, Ronaldo, Sílvia, Josi, Cristina e todo o pessoal, obrigado pela contribuição!

Às secretárias do Programa de Pós-graduação Interunidades em Bioengenharia, Janete Ferreira Rodrigues dos Santos e Nathalia Camargos Diniz, pelo auxílio e por sanar todas as minhas dúvidas relativas ao programa.

Ao Prof. Dr. Lauro Wichert Ana e ao Dr. Adelson Antônio de Castro pelas valiosas trocas de conhecimento.

À minha mãe, Maria Antônia Santana, à minha tia, Rosângela Pupolim Santana, e à minha avó, adorada e já em outro plano, Laurinda Pupolim Santana, por terem ajudado a definir tudo o que hoje eu sou.

Aos amigos Rodolfo Romano, Márcio Branquinho Dutra, Fernando Favero, Lucas Paz, Iuliana Souza, Henrique Amaral, Samuel Salomão pelos imprescindíveis momentos de descontração e troca de idéias.

Aos amigos e colegas de trabalho com quem convivi e hoje convivo da Innolution, Coderp e CIA/HCRP, aos chefes e ex-chefes pela compreensão com os necessários momentos de ausência exigidos pelas atividades do mestrado.

A Deus, por ter colocado essas e muitas outras pessoas no meu caminho, que auxiliaram e continuam auxiliando o meu crescimento pessoal e profissional.

Por último e mais uma vez, à minha noiva, Giselle Guerrero, por ser minha amiga, companheira, namorada, minha luz, meu guia, meu viver... Muito obrigado por fazer parte da minha vida!

"[...] É claro que era impossível conectar esses pontos olhando para frente quando eu estava na faculdade. Mas aquilo ficou muito, muito claro olhando para trás 10 anos depois. De novo, você não consegue conectar os pontos olhando para frente. Você só os conecta quando olha para trás. Então tem que acreditar que, de alguma forma, eles vão se conectar no futuro. Você tem que acreditar em alguma coisa – sua garra, destino, vida, *karma* ou o que quer que seja. Essa maneira de encarar a vida nunca me decepcionou e tem feito toda a diferença para mim. [...] "

Steve Jobs [1955-2011], fundador da Apple Computer, em discurso para alunos da Universidade de Stanford.

Resumo

PÁDUA, R. D. S. Corregistro de Imagens Aplicado à Construção de Modelos de Normalidade de SPECT Cardíaco e Detecção de Defeitos de Perfusão Miocárdica. 2011. 60 f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação Interunidades em Bioengenharia – Escola de Engenharia de São Carlos / Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto / Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

A análise de imagens médicas auxiliada por computador permite a análise quantitativa das anormalidades e garante maior precisão diagnóstica. Esse tipo de análise é importante para medicina nuclear com Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), pois no grupo de dados tridimensionais de imagens, padrões sutis de anormalidades muitas vezes são importantes achados clínicos. Porém, as imagens podem sofrer interferência de artefatos de atenuação da emissão de fótons por partes moles corporais, o que reduz sua acurácia diagnóstica. Desde que se possuam parâmetros de atenuação computados em um modelo que permita a comparação com imagens de um dado paciente, a interferência dos artefatos pode ser corrigida com ganho na acurácia diagnóstica, sem a necessidade de utilização de técnicas de correção que aumentem a dose de exposição à radiação pelo paciente. A proposta desse estudo foi a criação de um atlas de cintilografia de perfusão miocárdica, que foi obtido a partir de imagens de indíviduos normais, e o desenvolvimento de um algoritmo computacional para a detecção de anormalidades perfusionais miocárdicas, através da comparação estatística dos modelos do atlas com imagens de pacientes. Métodos de corregistro de imagens de mesma modalidade e outras técnicas de processamento de imagens foram estudados e utilizados para a comparação das imagens dos pacientes com o modelo apropriado. Pela análise visual dos modelos, verificou-se a sua validade como imagem representativa de normalidade perfusional. Para avaliação da detecção, a situação dos segmentos miocárdicos (normal ou anormal) indicada pelo algoritmo de detecção foi comparada com a situação apontada no laudo obtido pela concordância de dois especialistas, de modo a se verificar as concordâncias e discordâncias da técnica em relação ao laudo e se obter a significância estatística. Com isso, verificou-se um índice de concordância positiva da técnica em relação ao laudo de aproximadamente 50%, de concordância negativa próxima a 82% e de concordância geral próxima a 68%. O teste exato de Fisher foi aplicado às tabelas de contingência, obtendo-se um valor de p bicaudal inferior a 0,0001, indicando uma probabilidade muito baixa de as concordâncias terem sido obtidas pelo acaso. Melhorias no algoritmo deverão ser implementadas e testes futuros com um padrão-ouro efetivo serão realizados para validação da técnica.

Palavras-chave: Cintilografia. Técnicas de diagnóstico cardiovascular. Diagnóstico por computador. Processamento de imagens. Tomografia computadorizada por emissão de fóton único.

Abstract

PÁDUA, R. D. S. Image Registration Applied to Construction of Cardiac SPECT Normality Templates and Detection of Myocardial Perfusion Defects. 2011. 60 p. Dissertation (Master's Degree) – Interunits Postgraduate Program in Bioengineering – School of Engineering of São Carlos / Faculty of Medicine of Ribeirão Preto / Institute of Chemistry of São Carlos, University of São Paulo, São Carlos, 2011.

The computer-aided medical imaging analysis allows the quantitative analysis of abnormalities and enhances diagnostic accuracy. This type of analysis is important for nuclear medicine that uses Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), because in the group of three-dimensional data images, subtle patterns of abnormalities often are important clinical findings. However, images can suffer interference from attenuation artifacts of the emission of photons by soft parts of the body, which reduces their diagnostic accuracy. Since there are attenuation parameters computed in a template that allows for comparison with images of a given patient, the artifacts interference can be corrected with a gain in diagnostic accuracy, without the need of using correction techniques that increase the radiation exposure dose of the patient. The purpose of this study was to create an atlas of myocardial perfusion scintigraphy, which was obtained from images of normal individuals and the development of a computational algorithm for detection of myocardial perfusion abnormalities by statistical comparison of atlas templates with images of patients. Methods of image registration of same modality and other image processing techniques were studied and used for comparison of patient images with the appropriate template. By the visual analysis of the templates it was found its validity as a representative image of normal perfusion. For the detection evaluation, the situation of myocardial segments (normal or abnormal) indicated by the detection algorithm was compared with the situation indicated in the medical appraisal report obtained by agreement of two specialists in order to determine the agreement and disagreement of the technique regarding the medical appraisal report and obtaining the statistical significance. Thus, there was a positive agreement index of the technique regarding the medical appraisal report of approximately 50%, a negative agreement index close to 82% and a general agreement index near 68%. The Fisher exact test was applied to the contingency tables, yielding a two-sided p-value less than 0.0001, that indicates a very low probability of the agreements have been obtained by chance. Algorithm improvements should be implemented and further tests with an effective gold-standard will be conducted to validate the technique.

Keywords: Scintigraphy. Techniques of cardiovascular diagnosis. Computer-aided diagnosis. Image processing. Single photon emission computed tomography.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 -	Representação externa e interna do coração. Em (A), representação externa com plano de corte; em (B) e (C), representação interna com as quatro câmaras e os dos dois septos do coração: átrio direito (AD), átrio esquerdo (AE), ventrículo direito (VD), ventrículo esquerdo (VE), septo interatrial (SA) e septo interventricular (SV). Fonte: Adaptado de European Association of Echocardiography, 2011	21
Figura 2.2 -	Artérias coronárias direita e esquerda. Fonte: Porto e Rassi, 2005	22
Figura 2.3 -	Câmera gama de duplo detector, marca GE Sopha Medical Vision, modelo DST-XLi. Fonte: Disponível em: http://pt.medwow.com/medical-shipping-lead?lead=733843603 >. Acesso em: 10 nov 2011.	25
Figura 2.4 -	Diferentes tipos de colimadores. Em (a), colimador de furos paralelos; em (b), colimador convergente; em (c), colimador divergente; em (d), colimador <i>pinhole</i> . Fonte: Sharp e Goatman, 2005	26
Figura 2.5 -	Correspondência entre a anatomia cardíaca e planos tomográficos de SPECT de perfusão miocárdica. Fonte: adaptado de Yale University School of Medicine. Disponível em: http://www.yale.edu/imaging/techniques/spect_anatomy/index.html >. Acesso em 02 nov 2011.	27
Figura 2.6 -	Visualização de um exame de cintilografia de perfusão miocárdica masculino em planos tomográficos	28
Figura 2.7 -	Visualização de um exame de cintilografia de perfusão miocárdica em mapa polar. Fonte: Oliveira (2006)	29
Figura 4.1 -	Pseudocódigo para determinação dos <i>voxels</i> da imagem que apresenta a região de defeito perfusional miocárdico	40
Figura 4.2 -	Exemplo de segmentos de ventrículo esquerdo com escores de captação retirado de laudo de cintilografia de perfusão miocárdica do HCFMRP-USP	41
Figura 5.1 -	Imagem de paciente masculino em estresse antes (imagem fonte) e depois (imagem alinhada) de alinhamento com modelo (imagem alvo)	44
Figura 5.2 -	Imagem de média representando normalidade perfusional miocárdica para indivíduos do sexo masculino em condição fisiológica de repouso.	45
Figura 5.3 -	Imagem de média representando normalidade perfusional miocárdica para indivíduos do sexo masculino em condição fisiológica de estresse.	46

Figura 5.4 -	Imagem de média representando normalidade perfusional miocárdica para indivíduos do sexo feminino em condição fisiológica de repouso	46
Figura 5.5 -	Imagem de média representando normalidade perfusional miocárdica para indivíduos do sexo feminino em condição fisiológica de estresse	47
Figura 5.6 -	Detecção de regiões de defeito perfusional miocárdico em imagem de paciente do sexo masculino	48
Figura 5.7 -	Detecção de regiões de defeito perfusional miocárdico em imagem de paciente do sexo feminino	48

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 -	Tabela de contingência Técnica <i>versus</i> Laudo para os casos do sexo masculino	49
Tabela 5.2 -	Tabela de contingência Técnica <i>versus</i> Laudo para os casos do sexo feminino	50
Tabela 5.3 -	Tabela de contingência Técnica versus Laudo para todos os casos	51
Tabela 5.4 -	Índices de concordância positiva, negativa e geral, e valores de <i>p</i> bicaudal pelo teste exato de Fisher, para os casos masculinos, femininos e do conjunto geral	51

LISTA DE SIGLAS

AE Átrio Esquerdo

AD Átrio Direito

AHA American Heart Association

CO₂ Gás carbônico

DAC Doença Arterial Coronariana

DCV Doenças Cardiovasculares

DICOM Digital Imaging and Communications in Medicine

HCFMRP-USP Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão

Preto da Universidade de São Paulo

IAM Infarto Agudo do Miocárdio

MATLAB Matrix Laboratory

NCC Normalized Cross Correlation

PACS Picture Archiving and Communications System

PET Positron Emission Tomography

SA Septo Interatrial

SPECT Single Photon Emission Computed Tomography

SV Septo Interventricular
VE Ventrículo Esquerdo
VD Ventrículo Direito

O₂ Oxigênio

SUMÁRIO

Capítulo 1	14
1. Introdução	14
1.1 Justificativa	17
1.2 Objetivos	18
1.3 Organização da dissertação	19
Capítulo 2	20
2. Cintilografia de Perfusão Miocárdica	20
2.1 Coração humano e cardiopatia isquêmica	20
2.2 Tomografia por Emissão: SPECT e PET	23
2.3 Equipamento	24
2.4 Imagens de SPECT cardíaco	26
Capítulo 3	31
3. Corregistro de Imagens Médicas	31
3.1 Fundamentos	31
3.2 Transformações geométricas	32
3.3 Medidas de similaridade	34
3.4 Otimização	34
Capítulo 4	35
4. Materiais e Métodos	35
4.1 Seleção dos exames e obtenção das imagens	35
4.2 Corregistro de imagens	37
4.3 Criação dos modelos	38
4.4 Detecção de defeitos perfusionais	39
4.5 Análise dos resultados	40
Capítulo 5	43
5. Resultados e Discussão	43
5.1 Corregistro de Imagens	43
5.2 Modelos de média e desvio padrão	44
5.3 Detecção de defeitos perfusionais	47
Capítulo 6	53
6. Conclusões	53
6.1. Propostas de trabalhos futuros	54
Referências	55

Capítulo 1

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV), dentre as quais encontram-se as doenças arteriais coronarianas (DAC), atualmente representam as causas de morte mais frequentes nos Estados Unidos e no Brasil. Segundo dados estatísticos da American Heart Association (AHA, 2011) as DCV foram responsáveis por 33,6% de todas as mortes em 2007 nos Estados Unidos e a cada dia, em média, 2200 americanos morrem de DCV. No Brasil, conforme dados divulgados pelos Indicadores de Mortalidade do DATASUS, em 2009, 31,32% do total de mortes foram ocasionadas por doenças do aparelho circulatório, as quais estão subdivididas em três categorias: doença isquêmica, doença cerebrovascular e outras doenças. O total de óbitos de DCV, em 2009, registrados no Brasil, foi de 320053, sendo 96380 por doenças isquêmicas, desses 56218 em homens e 40162 em mulheres. No estado de São Paulo, o total de óbitos por DCV foi de 77921 e por doenças isquêmicas foi de 26109 (DATASUS, 2010).

O coração, órgão vital para o ser humano, é o responsável pelo bombeamento do sangue através do sistema circulatório para todas as partes do corpo, com a finalidade de transportar gases e nutrientes para todos os tecidos. O coração é dividido em quatro cavidades: duas superiores (átrio esquerdo e direito) e duas inferiores (ventrículo esquerdo e direito). Por meio da circulação coronária ocorre a irrigação sanguínea do músculo cardíaco (miocárdio), através das artérias que envolvem o coração (coronárias), o que irá abastecer o miocárdio com oxigênio e nutrientes (DÂNGELO; FATTINI, 1998).

Pessoas com algum tipo de doença arterial coronariana são mais propensas a apresentar isquemia do miocárdio, ou seja, quando há desequilíbrio na oferta e na demanda de oxigênio. O comprometimento da oferta de oxigênio secundário à diminuição do fluxo sanguíneo, ou seja, suspensão na irrigação sanguínea do miocárdio, pode levar ao infarto agudo do miocárdio (IAM), que é a morte tecidual (necrose) de uma região do miocárdio no ventrículo esquerdo devido ao não recebimento de oxigênio e nutrientes (BRAUNWALD, 2000; CARVALHO; SOUSA, 2001). Em outras situações, como a hipertrofia ventricular, o aumento na demanda de oxigênio é o principal responsável pela isquemia miocárdica. Esforço

físico, estresse emocional, taquicardia ou hipertensão arterial associados à obstrução coronária alteram não só a demanda como a oferta de oxigênio, desencadeando isquemia miocárdica (BRAUNWALD, 2000; CARVALHO; SOUSA, 2001).

A cintilografia de perfusão miocárdica é um método não invasivo muito utilizado para detecção e avaliação de pacientes com doença arterial coronariana. Porém, a análise visual de imagens é sujeita a variações substanciais pela dependência da qualidade de saída da imagem e a incapacidade de compensar corretamente o efeito da atenuação de emissão de fótons por partes moles corporais (SLOMKA et al., 2000).

Um importante aspecto da interpretação da cintilografia de perfusão miocárdica é a localização e a quantificação dos segmentos exibindo defeitos perfusionais. Locais com defeitos de perfusão podem corresponder a localizações anatômicas de artérias comprometidas. Então, pela análise da localização do defeito, pode ser possível predizer qual das três artérias coronárias está envolvida na doença coronariana. Tamanho e severidade de áreas anormais podem ser relacionadas com a extensão da hipoperfusão (SLOMKA et al., 1995a).

Artefatos de atenuação causados pela composição não uniforme de tecidos no tórax influenciam a precisão diagnóstica, a eficiência interpretativa e a quantificação de perfusões de SPECT com tálio-201 (201 Tl) e com sestamibi marcado com tecnécio-99m (99mTc-sestamibi). A origem dos artefatos de atenuação é a inconsistente informação da projeção usada com os algoritmos de reconstrução, que não incorpora um modelo dos efeitos físicos da atenuação. Tecidos da mama em mulheres e a cúpula esquerda do diafragma nos homens são as fontes de artefatos de atenuação mais freqüentes. Artefatos de mama comumente aparecem como uma região de decréscimo na densidade de contagem e primariamente afetam as paredes anterior e/ou lateral do coração. Atenuações do diafragma afetam a avaliação da perfusão da parede inferior em homens, associado com os territórios da coronária direita ou a artéria circunflexa esquerda (CULLOM; CASE; BATEMAN, 2001).

Os exames baseados no método cintilográfico, como a cintilografia de perfusão miocárdica, fornecem informações sobre fluxo sangüíneo e atividades metabólicas, sendo limitados nas informações anatômicas devido à sua reduzida resolução espacial (OLIVEIRA; AZEVEDO-MARQUES, 2000). Imagens do paciente em condições fisiológicas de repouso e estresse fornecem informações diferentes que podem ser utilizadas para estabelecer um diagnóstico ou auxiliar a terapêutica clínica. Porém, a posição, escala e rotação do coração em

cada uma delas será diferente e qualquer integração dos dados é feita mentalmente (CULLOM, 2001). Para comparar localmente duas ou mais medidas, vários algoritmos e técnicas de corregistro foram desenvolvidos (MÄKELÄ et al., 2002).

Em seu artigo, Slomka et al. (1995b) mostra que os esquemas de quantificação existentes, por exemplo Van Train et al. (1986) e Garcia et al. (1990), requerem uma interação do usuário, que pode introduzir erros no resultado final (GARCIA, 1994). Etapas que dependem do operador incluem a identificação da posição dos cortes apical e basal, delineamento das bordas do ventrículo esquerdo e o ajuste dos parâmetros de orientação e translação. A completa automação desses procedimentos pode resultar em um aumento completo da reprodutibilidade de interpretação (SLOMKA et al., 1995b).

Também no estudo de Slomka et al. (1995b), os autores mostram a criação de um modelo através de alinhamento de imagens de SPECT de voluntários normais. Segundo os autores, com esta técnica foi possível criar um atlas tridimensional de referência para a interpretação automática da tomografia de perfusão miocárdica.

O processo de corregistro estabelece qual ponto em uma imagem corresponde a um determinado ponto em outra. O processo computacional produz a transformação apropriada entre os sistemas de coordenadas dos dois grupos de imagens, os quais são estabelecidos pelos equipamentos de aquisição. Nenhuma medida é perfeitamente precisa, e sempre existirá incerteza, erro ou tolerância na estimativa da correspondência (HAWKES, 2001).

Na prática clínica, durante o processo de interpretação e análise, o especialista em imagens médicas faz uma fusão mental das informações das diferentes imagens adquiridas do paciente, inserindo no mesmo espaço imagens que estão em diferentes orientações, posições e escalas. Muitos artigos foram publicados no campo de corregistro de imagens médicas, por exemplo os de Maurer e Fitzpatrick (1993), Maintz e Viergever (1998), Van del Elsen, Pol e Viergever (1993) e Hill et al. (2001). Outros trabalhos, tanto de revisão como livros específicos sobre o assunto podem ser citados, tais como os de Hajnal, Hill e Hawkes (2001), Fitzpatrick, Hill e Maurer (2000), Bankman (2000), Frangi, Niessen e Viergever (2001), Lester e Arridge (1999), Audette, Ferrie e Peters (2000) e Oliveira (2000). Porém, poucos artigos de revisão focando no corregistro de imagens cardíacas foram publicados, entre eles os de Gilardi et al. (1996) e Habboosh (1992).

O corregistro de imagens cardíacas é um problema complexo, em particular por ser um

órgão não-rígido e envolver movimentos das estruturas do coração e do tórax. Além disso, quando comparado ao cérebro, órgão no qual a utilização de técnicas de corregistro de imagens é classicamente mais investigada, o coração apresenta poucas marcas anatômicas precisas. Também, imagens cardíacas são normalmente adquiridas com resolução espacial menor do que as obtidas de outros órgãos, como o cérebro (MÄKELÄ et al., 2002; SLOMKA et al., 2001a; SLOMKA et al., 2001b).

Os métodos de corregistro de imagens cardíacas podem ser divididos em duas categorias principais: 1) baseados nas características geométricas das imagens e 2) baseados nas medidas de similaridade de *voxels*. Os métodos baseados em características geométricas são divididos em corregistro de um grupo de pontos e corregistro de bordas ou superfícies. Trabalhos como os de Slomka et al. (1995a; 1995b), que utilizaram um método inicial proposto por Alpert et al. (1990) e são baseados na teoria clássica de corpos rígidos, utilizam características geométricas das imagens. Métodos baseados em medidas de similaridade de *voxels* incluem métodos de momentos e eixos principais, métodos de diferença de intensidades e correlação e métodos baseados na informação mútua. Essa é uma técnica nova e precisa ser investigada mais a fundo na área de cardiologia (MÄKELÄ et al., 2002).

1.1 Justificativa

A cintilografia de perfusão miocárdica pela técnica de SPECT tem sido largamente empregada para investigação de extensão de isquemia, necrose e/ou fibrose em pacientes com cardiopatia isquêmica. Interpretações visuais de imagens análogas por observadores experientes estão sujeitas a uma substancial variabilidade. A variabilidade é ainda mais acentuada devido à qualidade de saída da imagem e à inabilidade de se compensar corretamente a atividade de fundo ou o efeito de atenuação de emissão de fótons. As imagens de perfusão miocárdica podem frequentemente apresentar importante heterogeneidade de distribuição do radiotraçador, mesmo em indíviduos normais, pela ocorrência de artefatos por atenuação da emissão de fótons pelas partes moles corporais. Os artefatos dessa natureza mais comumente identificados são os causados pelo tecido mamário e por partes moles subdiafragmáticas, responsáveis pela produção de falsas áreas de hipocaptação do radiotraçador nas paredes anterior e inferior do coração, respectivamente.

Em um determinado paciente portador de cardiopatia isquêmica, a redução de captação percentual causada por eventual atenuação de emissão de fótons é um fator adicional agindo para intensificar a gravidade de defeitos perfusionais primariamente vinculados à presença de graus variados de fibrose. O peso de cada um desses componentes, artefactual e redução real do contingente de miocárdio vivo, na composição final da gravidade do defeito perfusional é impossível de ser determinado pelos métodos convencionais de análise visual de imagens.

Esses aspectos impulsionaram o desenvolvimento de técnicas para correção do efeito de atenuação das partes moles corporais, baseados na aquisição simultânea de imagens de transmissão. Estudos multicêntricos recentes demonstraram que a aplicação desse método é efetiva em minimizar esse tipo de artefato, contribuindo para elevar a especificidade diagnóstica dos estudos de SPECT de perfusão miocárdica para detecção de coronariopatia obstrutiva, porém com o custo de aumentar a dose de radiação para o paciente (HENDEL et al., 2002).

A comparação computacional das imagens de um determinado paciente com modelos de um atlas de cintilografia de perfusão miocárdica, como o proposto por Slomka et al. (1995b), pode promover um ganho na acurácia diagnóstica e eliminar a necessidade de utilização de técnicas de correção de atenuação que expõem o paciente a maiores intensidades de radiação ionizante, pois as interferências já estariam computadas nas imagens modelos.

1.2 Objetivos

Os objetivos propostos pelo presente estudo são:

- Criação de um atlas de SPECT de perfusão miocárdica, composto de modelos de média e desvio padrão representativos de cada gênero e condição fisiológica: masculino-repouso, masculino-estresse, feminino-repouso e feminino-estresse;
- Desenvolvimento de algoritmos computacionais para comparação estatística das imagens de pacientes que apresentam cardiopatia isquêmica com os modelos do atlas;
- 3. Verificar a aplicabilidade da ferramenta desenvolvida no auxílio à detecção de defeitos perfusionais miocárdicos.

1.3 Organização da dissertação

Além deste capítulo de introdução, o presente trabalho está dividido da seguinte forma:

- Capítulo 2 Cintilografia de Perfusão Miocárdica: apresenta os fundamentos teóricos referentes ao processo de aquisição de SPECT de perfusão miocárdica, suas aplicações e interpretação, conceitos necessários ao correto entendimento do trabalho.
- Capítulo 3 Corregistro de Imagens Médicas: assim como o capítulo 2, apresenta fundamentos teóricos necessários ao entendimento da pesquisa, mas desta vez referentes ao processo de corregistro de imagens médicas.
- Capítulo 4 Materiais e Métodos: apresenta as especificações dos equipamentos e softwares utilizados, os algoritmos desenvolvidos, os critérios de seleção e as quantidades de imagens obtidas, bem como os procedimentos adotados em cada etapa do trabalho e métodos de avaliação dos resultados obtidos.
- Capítulo 5 Resultados e Discussão: demonstra os resultados obtidos em cada etapa do trabalho, analisando-os e discutindo-os.
- Capítulo 6 Conclusão: com base nos resultados obtidos, tece as considerações referentes aos objetivos alcançados, limitações, problemas encontrados, além de discutir ideias para trabalhos futuros.
- Referências: lista a bibliografia consultada para elaboração do trabalho.

Cintilografia de Perfusão Miocárdica

O conjunto de imagens médicas utilizadas neste estudo foi obtido de exames de cintilografia de perfusão miocárdica realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Esses exames utilizam a técnica de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT – Single Photon Emission Computed Tomography) para produzir imagens funcionais relativas ao coração. O presente capítulo visa a introduzir os princípios físicos, bioquímicos e computacionais referentes a essa modalidade de aquisição de imagens médicas, bem como apresentar aspectos de sua interpretação pelo médico especialista. O item 2.1 descreve o coração humano e a cardiopatia isquêmica, órgão que é o alvo de estudo dessa modalidade de exame e categoria de patologias que são diagnosticadas e investigadas por ele. O item 2.2 apresenta os fundamentos da tomografia por emissão, estabelecendo uma comparação entre as duas técnicas de aquisição de imagens em medicina nuclear. O item 2.3 apresenta os aspectos básicos de funcionamento do equipamento de aquisição. Finalmente, o item 2.4 discute aspectos do protocolo de aquisição da cintilografia de perfusão miocárdica, sua interpretação e os problemas inerentes à técnica.

2.1 Coração humano e cardiopatia isquêmica

O coração é o órgão central do sistema circulatório. De forma resumida, esse sistema tem como função levar oxigênio e nutrientes às células do corpo e também conduzir os resíduos produzidos pelas mesmas células aos órgãos responsáveis pela sua eliminação. O oxigênio, os nutrientes e os resíduos circulam pelo corpo carregados pelo sangue através de uma complexa rede composta por diferentes tipos de vasos (DÂNGELO; FATTINI, 1998).

O coração é um órgão de natureza muscular, oco e em formato cônico, que funciona como uma bomba contrátil-propulsora. O tecido muscular do qual é formado chama-se miocárdio e recebe esse nome porque se situa entre duas outras camadas, uma interna chamada endocárdio e outra externa chamada epicárdio. É dividido internamente em quatro

câmaras: átrio direito (AD), átrio esquerdo (AE), ventrículo direito (VD) e ventrículo esquerdo (VE). A divisão entre os lados esquerdo e direito do coração é feita pelos septos interatrial e interventricular. O ventrículo esquerdo, ao contrair-se, impulsiona o sangue para os diversos sistemas do corpo, enquanto o ventrículo direito é o responsável por enviar o sangue aos pulmões, onde ocorre a troca do gás carbônico (CO₂) pelo oxigênio (O₂). O sangue que retorna vindo do corpo e dos pulmões é recebido de volta nos átrios direito e esquerdo para então iniciar um novo ciclo (DÂNGELO; FATTINI, 1998). A Figura 2.1 traz uma ilustração da parte externa e interna do coração.

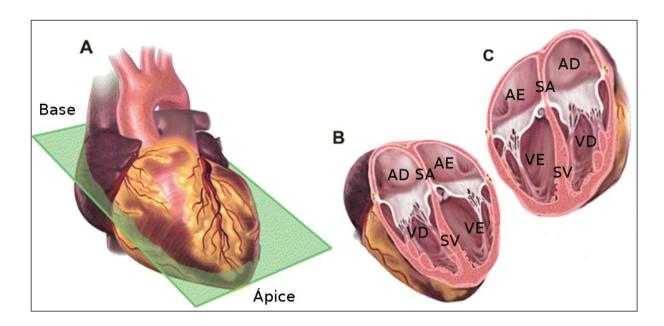


Figura 2.1 Representação externa e interna do coração. Em (A), representação externa com plano de corte; em (B) e (C), representação interna com as quatro câmaras e os dos dois septos do coração: átrio direito (AD), átrio esquerdo (AE), ventrículo direito (VD), ventrículo esquerdo (VE), septo interatrial (SA) e septo interventricular (SV). Fonte: Adaptado de European Association of Echocardiography, 2011.

O miocárdio, como qualquer outro músculo do corpo, necessita de oxigênio e nutrientes para continuar trabalhando. O transporte desse oxigênio e nutrientes é feito pelo sangue através das artérias coronárias, esquerda e direita. Comumente, a artéria coronária direita irriga o ventrículo direito (exceto a porção esquerda da parede anterior), a porção direita da parede posterior do ventrículo esquerdo e parte do septo interventricular. A artéria coronária

esquerda nutre áreas maiores do que as da coronária direita, sendo responsável pela irrigação da maior parte do ventrículo esquerdo, parte do ventrículo direito e a maior parte do septo interventricular (PORTO; RASSI, 2005). Ambas as artérias coronárias se subdividem em vários ramos, como pode ser visto na Figura 2.2.

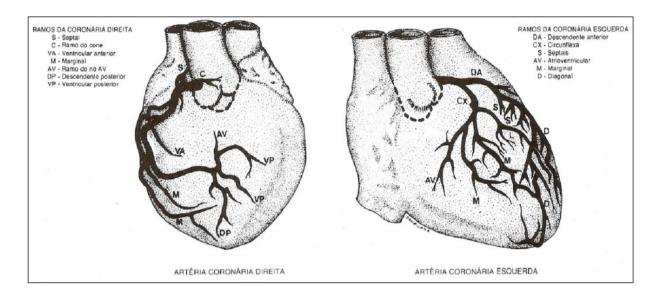


Figura 2.2 Artérias coronárias direita e esquerda. Fonte: Porto e Rassi, 2005.

A doença arterial coronariana (DAC) frequentemente é responsável por uma diminuição da irrigação sanguínea do miocárdio, levando a quadros de isquemia miocárdica. A isquemia miocárdica ocorre quando há um desequilíbrio na oferta e demanda de oxigênio pelo músculo cardíaco, ou seja, quando a oferta cai em relação à demanda ou quando a demanda aumenta sem possibilidade de acompanhamento pela oferta. Dá-se o nome de cardiopatia isquêmica às doenças decorrentes de isquemia miocárdica, podendo ter como apresentação clínica desde uma angina (dor e/ou desconforto que se irradia a partir da região torácica) até a morte súbita. Nesse espectro encontra-se também o infarto agudo do miocárdio (IAM), que consiste da necrose (degeneração celular seguida de morte da célula) de tecido miocárdico (BRAUNWALD, 2000; CARVALHO; SOUZA, 2001).

De acordo com Carvalho e Souza (2001), o exame padrão-ouro para diagnóstico de cardiopatia isquêmica é a coronariografia, porém os autores afirmam ser um exame invasivo e relativamente dispendioso, indicado como procedimento inicial em apenas alguns casos. Os autores ainda apontam e comparam vários exames não-invasivos que estão disponíveis na

prática clínica para diagnóstico de isquemia miocárdica, com variações na acurácia diagnóstica e custo. Entre os exames não-invasivos estão a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT – *Single Photon Emission Computed Tomography*) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET – *Positron Emission Tomography*). Embora a acurácia diagnóstica do exame por PET seja apresentada como melhor, o exame por SPECT é apontado como mais comumente utilizado entre os dois, provavelmente devido ao custo.

2.2 Tomografia por Emissão: SPECT e PET

Em medicina nuclear, as informações clínicas são obtidas pela observação da distribuição de um radiofármaco administrado em um paciente. Radiofármacos são compostos químicos marcados com radionuclídeos, projetados para gerar informação a respeito de sistemas fisiológicos específicos (ROBILOTTA, 2004; SHARP; GOATMAN, 2005).

A tomografia por emissão é uma modalidade de obtenção de imagens médicas que utiliza radiofármacos para obter informação funcional e metabólica sobre sistemas ou tecidos específicos. O radiofármaco é administrado no paciente por via endovenosa, oral ou por inalação e deverá concentrar-se no órgão ou tecido alvo em maior quantidade do que nos outros órgãos e tecidos. Portanto, para cada órgão ou tecido que se deseja estudar, deve-se utilizar um composto específico que se agregue mais facilmente ao tipo de células daquele órgão ou tecido (ROBILOTTA, 2004).

Há dois tipos de tomografia por emissão, dependendo do modo de decaimento do radionuclídeo utilizado (ROBILOTTA, 2004).

- Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT): na tomografia computadorizada por emissão de fóton único, o radionuclídeo elimina sua energia pela emissão de um ou mais fótons.
- Positron Emission Tomography (PET): na tomografia por emissão de pósitrons, o excesso de energia nuclear do radionuclídeo é eliminado com um pósitron (antipartícula do elétron), que ao se chocar com um elétron, produz dois fótons que seguem em direções opostas.

Em ambos os tipos de tomografia por emissão, SPECT e PET, as imagens são formadas pela captação dos fótons emitidos de dentro do corpo do paciente. No exame de SPECT, os

fótons emitidos são detectados e registrados como uma projeção (distribuição bidimensional); as várias projeções obtidas são rearranjadas para reconstrução tomográfica. No exame de PET, os fótons emitidos em direções opostas são detectados em coincidência por um par de cintiladores e os eventos de coincidência são utilizados para reconstrução da imagem (ROBILOTTA, 2004).

Notam-se duas diferenças das técnicas de tomografia por emissão em relação a outras modalidades de aquisição de imagens médicas. A primeira é com relação ao tipo da informação gerada, pois enquanto outras modalidades trazem informação anatômica sobre órgãos e tecidos, as de tomografia por emissão trazem informação sobre seu metabolismo e funcionamento. A outra diferença é quanto à fonte da radiação, que nas outras modalidades é externa ao paciente sendo produzida pelo próprio equipamento de aquisição, enquanto na tomografia por emissão a radiação parte do próprio paciente devido à administração do radiofármaco (SHARP; GOATMAN, 2005).

2.3 Equipamento

O equipamento utilizado para obtenção de imagens em medicina nuclear é chamado câmera gama e tem esse nome devido ao tipo de radiação que captura, a radiação gama. Frequentemente é também chamada de câmera de cintilação, pois utiliza cristais de cintilação para converter os raios gama, que não são visíveis ao olho, em *flashes* de luz (SHARP; GOATMAN, 2005).

A câmera gama consiste de um ou mais detectores em frente dos quais o paciente é posicionado para captação dos raios gama emitidos e formação das imagens. A Figura 2.3 mostra uma câmera gama de duplo detector da marca GE Sopha Medical Vision, modelo DST-XLi, semelhante à utilizada para obtenção de imagens deste estudo.



Figura 2.3 Câmera gama de duplo detector, marca GE Sopha Medical Vision, modelo DST-XLi. Fonte: Disponível em: http://pt.medwow.com/medical-shipping-lead?lead=733843603.

Acesso em: 10 nov 2011.

Resumidamente, a luz produzida pelos cristais de cintilação, excitados pelos raios gama emitidos pelo radiofármaco administrado no paciente, é convertida em sinais eletrônicos que, por sua vez, produzem as imagens digitais de distribuição do radiofármaco. Porém, antes de chegar ao cristal de cintilação, o raio gama tem que passar pelo colimador, que funciona como um filtro que permite a captura somente de raios gama emitidos em um determinado ângulo (SHARP; GOATMAN, 2005). A Figura 2.4 apresenta alguns tipos de colimadores, onde as áreas em cinza representam o campo de visão do colimador. O colimador de furos paralelos é utilizado na maioria dos estudos, enquanto os demais são utilizados em situações mais específicas.

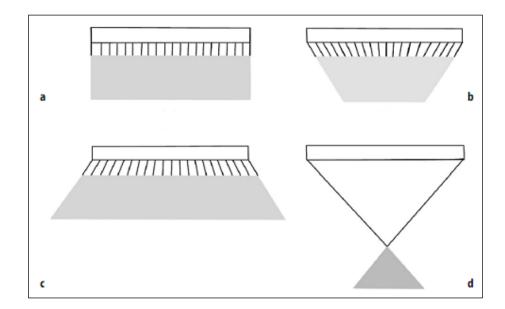


Figura 2.4 Diferentes tipos de colimadores. Em (a), colimador de furos paralelos; em (b), colimador convergente; em (c), colimador divergente; em (d), colimador *pinhole*. Fonte: Sharp e Goatman, 2005.

Também é necessário separar os colimadores de acordo com as diferentes energias dos radionuclídeos utilizados: baixa energia (menor do que 140 KeV)¹, média energia (menor do que 260 KeV) e alta energia (menor do que 400 KeV) (SHARP; GOATMAN, 2005).

Os dois parâmetros principais que descrevem a performance do colimador são a resolução espacial e a sensibilidade. Colimadores de alta resolução apresentam baixa sensibilidade, enquanto colimadores de alta sensibilidade apresentam baixa resolução. Colimadores de propósitos gerais são utilizados quando se deseja um meio termo entre resolução e sensibilidade (SHARP; GOATMAN, 2005).

2.4 Imagens de SPECT cardíaco

A análise de imagens cardíacas adquiridas pela modalidade de SPECT de perfusão miocárdica é uma forma não invasiva largamente utilizada para o diagnóstico e acompanhamento de doença arterial coronariana, permitindo a avaliação e quantificação tridimensional da perfusão sanguínea no miocárdio (CULLOM, 2001). No artigo de

_

¹ KeV significa "quilo elétron-volt" e é uma unidade de medida de energia.

Meneghetti, Smanio e Ramos (2009), os autores discutem as principais aplicações da cintilografia de perfusão miocárdica por SPECT, a saber: diagnóstico de doença arterial coronária; avaliação prognóstica e estratificação de risco; avaliação funcional de lesões anatômicas conhecidas; avaliação após revascularização percutânea e cirúrgica; monitorização terapêutica; avaliação em síndromes coronárias agudas; e investigação de viabilidade miocárdica.

A imagem obtida pela técnica de SPECT é normalmente visualizada pelo médico em planos ortogonais clássicos nos eixos curto, longo horizontal e longo vertical. A Figura 2.5 mostra um plano em cada um dos eixos e sua correspondência com a anatomia do coração.

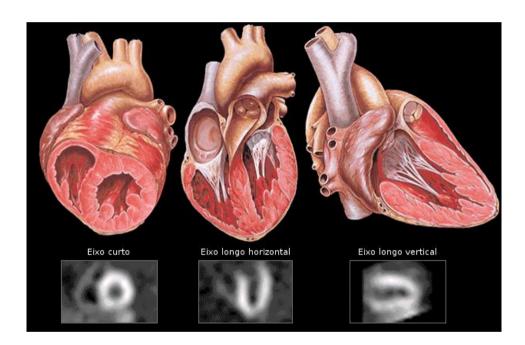


Figura 2.5 Correspondência entre a anatomia cardíaca e planos tomográficos de SPECT de perfusão miocárdica. Fonte: adaptado de Yale University School of Medicine. Disponível em: http://www.yale.edu/imaging/techniques/spect_anatomy/index.html>. Acesso em 02 nov 2011.

A avaliação do miocárdio através de imagens tomográficas permite uma melhor detecção das diferenças nas concentrações de atividade no miocárdio e também que regiões isquêmicas, até mesmo de pequeno tamanho, sejam detectadas em meio a um tecido com

concentração relativamente normal do radiotraçador (FEITOSA, 2002). A Figura 2.6 apresenta a visualização de um exame de cintilografia de perfusão miocárdica em planos tomográficos.

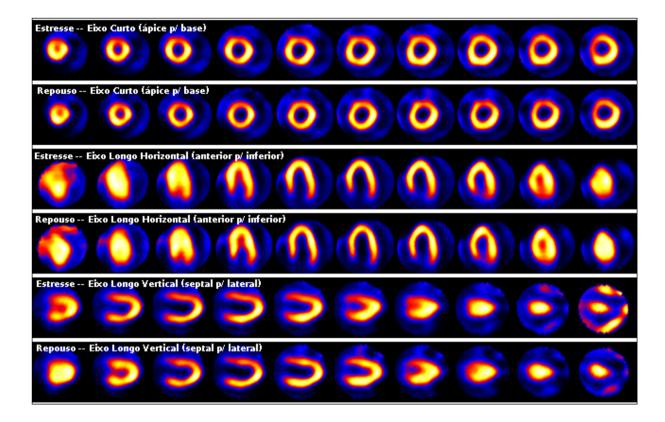


Figura 2.6 Visualização de um exame de cintilografia de perfusão miocárdica masculino em planos tomográficos.

Outra forma de apresentação de imagens de SPECT de perfusão miocárdica bastante utilizada é através de mapas polares. O mapa polar consiste da transformação do volume do VE em uma imagem bidimensional em forma de círculo, no qual o ápice fica no centro e a base nas bordas, com a parede anterior no topo, a parede lateral à esquerda, o septo à direita e a parede inferior na parte de baixo. É também utilizando mapas polares que usualmente são feitas análises quantitativas pela comparação de imagens de pacientes com modelos de normalidade (METCALFE, 2005). Esse tipo de apresentação, no entanto, apresenta a desvantagem de ser pouco intuitiva para o médico quando comparado ao modo tradicional de visualização por planos tomográficos, que não se distancia tanto do formato real do coração. A Figura 2.7 mostra um exame de SPECT de perfusão miocárdica com visualização em forma

de mapa polar, retirado do trabalho de Oliveira et al (2006), onde o autor apresenta uma nova proposta para criação de mapas polares baseada em corregistro de imagens.

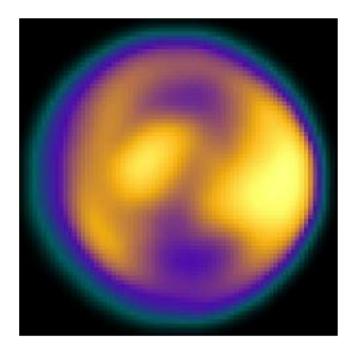


Figura 2.7 Visualização de um exame de cintilografia de perfusão miocárdica em mapa polar. Fonte: Oliveira (2006).

Os radiotraçadores mais utilizados para a geração de imagens de SPECT cardíaco são o tálio-201 (201 Tl) e o sestamibi marcado com tecnécio (99m Tc-sestamibi) (FEITOSA, 2002). O protocolo de aquisição das imagens do exame é dividido em dois momentos: primeiro são adquiridas imagens com o paciente em repouso e depois de algumas horas ou no outro dia com o paciente em estresse, o qual pode ser obtido por esforço físico ou com uso de fármaco. Quando a imagem em estresse apresenta baixa captação em algum segmento e a imagem em repouso apresenta captação normal no mesmo segmento, isto constitui um indicativo de defeito perfusional reversível, decorrente de isquemia miocárdica. Quando ambas as imagens, em estresse e repouso, apresentam baixa captação em um mesmo segmento, tem-se um defeito fixo, indicativo de IAM (METCALFE, 2005).

Um problema inerente ao SPECT de perfusão miocárdica é o aparecimento nas imagens de artefatos de atenuação causados por tecidos do tórax, ocasionando uma redução na

acurácia diagnóstica, na eficiência da interpretação e na quantificação da perfusão. As fontes de artefatos de atenuação mais comumente identificadas são o tecido mamário nas mulheres e tecidos do diafragma nos homens (CULLOM; CASE; BATEMAM, 2001).

De acordo com Burrell e MacDonald (2006), várias técnicas de correção de atenuação estão disponíveis e estão se tornando mais largamente aceitas. Quando disponíveis, podem reduzir significantemente o efeito de atenuação. Mais recentemente, SPECT tem sido combinado com tomografia computadorizada (TC), com os raios-x da TC sendo utilizados para gerar dados de transmissão para realizar a correção de atenuação.

Outro problema, apontado por Gemmel e Staff (2005), é a presença de ruídos em imagens de SPECT decorrentes do processo de reconstrução tomográfica, que pode ser minimizada com o uso de filtros para realce. De acordo com Abe (1999), o filtro *Butterworth* é o mais utilizado em sistemas comerciais para reconstruções de SPECT e possui dois parâmetros livres: frequência de corte e ordem. Uma explicação detalhada do funcionamento do filtro é encontrada no livro de Gonzalez e Woods (1992) e a dissertação de Abe (1999) descreve uma metodologia para otimização de seus parâmetros em reconstrução de SPECT cardíaco.

Corregistro de Imagens Médicas

O capítulo anterior discutiu a natureza das imagens que são utilizadas no presente estudo. Verificou-se que a cintilografia de perfusão miocárdica pela técnica de SPECT produz imagens tridimensionais representativas da perfusão sanguínea no músculo cardíaco e que o médico pode avaliar essas imagens em planos tomográficos para o diagnóstico e acompanhamento de isquemia miocárdica. Entretanto, para que se possa trabalhar com essas imagens em conjunto, utilizando um computador para realizar operações matemáticas entre *voxels* de duas ou mais imagens diferentes, é necessário que elas estejam alinhadas espacialmente e geometricamente umas em relação às outras, o que é conseguido através da aplicação de técnicas de corregistro de imagens, que é o objeto de estudo deste capítulo. O item 3.1 discute o conceito de corregistro de imagens e apresenta os seus tipos. O item 3.2 apresenta as transformações geométricas, que são utilizadas pelo algoritmo de corregistro para provocar as alterações desejadas nas imagens. O item 3.3 trata de medidas de similaridade, que medem o quanto uma imagem está sobreposta à outra. Por fim, o item 3.4 trata da otimização, que define os parâmetros de transformação do algoritmo de corregistro a cada iteração. Em todos os itens, o foco foi mantido nas técnicas que são utilizadas neste trabalho.

3.1 Fundamentos

O corregistro de imagens (também chamado de registro ou alinhamento de imagens) é o processo de alinhar de forma automática ou semi-automática duas imagens de um mesmo objeto ou cena, através da aplicação de transformações geométricas a uma imagem denominada fonte até que fique o mais sobreposta possível, geométrica e espacialmente, à outra imagem denominada alvo (HAWKES, 2001; NG; IBANEZ, 2004).

Em particular na área médica, o corregistro pode ser de dois tipos: intramodalidade ou intermodalidades (HAWKES, 2001). No corregistro intramodalidade, ambas as imagens fonte e alvo pertencem à mesma modalidade de aquisição, sendo a proposta deste próprio trabalho um exemplo de aplicação. Já o corregistro intermodalidades, por sua vez, trata do alinhamento

de imagens de modalidades de aquisição diferentes, tendo como exemplo o estudo apresentado na tese de Oliveira (2005), onde o autor apresentou uma técnica para fusão de imagens baseada em corregistro de imagens de SPECT e ressonância magnética (RM) cerebrais para localização e quantificação de zona epileptogênica.

Os critérios que servem de base para o corregistro de imagens podem ser baseados em marcação, segmentação ou intensidade. No corregistro baseado em marcações, o usuário precisa inserir marcadores, como pontos, setas ou retas, nas imagens fonte e alvo, para que o algoritmo procure aproximar os marcadores da imagem fonte com os marcadores correspondentes da imagem alvo. O corregistro baseado em segmentação dispensa a interação com o usuário, mas necessita de uma etapa de pré-processamento, quando o algoritmo de segmentação encontrará curvas, superfícies e volumes nas duas imagens, para utilização em seguida pelo algoritmo de corregistro que fará as correspondências entre as estruturas encontradas na imagem fonte com as estruturas encontradas na imagem alvo. O corregistro baseado em intensidade, por sua vez, é mais flexível do que os métodos baseados em marcação e segmentação, pois operam diretamente sobre a intensidade da imagem (intensidades dos *pixels* quando a imagem é bidimensional ou dos *voxels* quando é tridimensional) (HAWKES, 2001).

Os métodos de corregistro baseados em intensidade envolvem a minimização de uma função de custo que mede a similaridade entre as intensidades de pontos correspondentes das duas imagens (HAWKES, 2001).

3.2 Transformações geométricas

De acordo com Oliveira (2005), as transformações geométricas utilizadas no corregistro de imagens podem ser dos tipos rígida ou não-rígida. As transformações geométricas rígidas produzem alterações na imagem como um todo, efetuando um rearranjo uniforme de todos os *voxels* da mesma. Já as transformações geométrias não-rígidas realizam alterações pontuais na imagem, obtendo um rearranjo mais elástico dos *voxels* de uma determinada região.

Como este trabalho faz uso apenas do corregistro com transformações rígidas, somente estas serão apresentadas neste item. Ainda de acordo com Oliveira (2005), uma transformação geométrica rígida consiste de uma transformação espacial que pode ser subdivida nas operações de translação, escala e rotação.

A operação de translação consiste em movimentar os *voxels* da imagem de uma determinada posição dada pelas coordenadas (x,y,z) para outra posição (x',y',z') utilizando-se deslocamentos (dx,dy,dz). Esta operação pode ser expressa em forma de uma multiplicação matricial, como pode ser visto na equação 3.1 (GONZALEZ; WOODS, 1992).

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & dx \\ 0 & 1 & 0 & dy \\ 0 & 0 & 1 & dz \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix}$$
(3.1)

A mudança de escala é obtida multiplicando-se as coordenadas (x,y,z) dos *voxels* por fatores (sx,sy,sz), o que aumenta ou diminui a imagem em cada um dos três eixos X, Y e Z. A multiplicação matricial é vista na equação 3.2 (GONZALEZ; WOODS, 1992).

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} sx & 0 & 0 & 0 \\ 0 & sy & 0 & 0 \\ 0 & 0 & sz & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix}$$
(3.2)

Como as rotações são feitas em torno dos três eixos X, Y e Z, são necessárias três matrizes de transformação, uma para cada um dos eixos. A rotação em torno do eixo Z de um ângulo Θ é dada pela equação 3.3, em torno do eixo X de um ângulo α pela equação 3.4 e em torno do eixo Y de um ângulo β pela equação 3.5 (GONZALEZ; WOODS, 1992).

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos\theta & \sin\theta & 0 & 0 \\ -\sin\theta & \cos\theta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix}$$
(3.3)

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos\alpha & \sin\alpha & 0 \\ 0 & -\sin\alpha & \cos\alpha & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix}$$
(3.4)

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos\beta & 0 & -sen\beta & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ sen\beta & 0 & \cos\beta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix}$$
(3.5)

3.3 Medidas de similaridade

De maneira geral, as medidas de similaridade de *voxels* utilizadas para o corregistro de imagens médicas dividem-se em baseadas em coeficiente de correlação e baseadas em teoria da informação. As medidas baseadas em coeficiente de correlação são mais indicadas quando existe um relacionamento linear entre as intensidades dos *voxels* das imagens fonte e alvo, o que ocorre quando o corregistro é intramodalidade. Já para o corregistro intermodalidades, onde o relacionamento entre as intensidades dos *voxels* das imagens não é tão simples, as medidas baseadas em teoria da informação são mais indicadas (HAWKES, 2001; HILL; BATCHELOR, 2001).

A medida utilizada para o corregistro das imagens de SPECT cardíaco deste trabalho foi a correlação cruzada normalizada (NCC – normalized cross correlation), proposta por Lewis (1995), dada pela equação 3.6, onde F é a imagem fonte, \overline{A} é a média da imagem alvo e $\overline{F}_{u,v,w}$ é a média de F(x,y,z).

$$NCC(u, v, w) = \frac{\sum_{x,y,z} \left[F(x, y, z) - \overline{F_{u,v,w}} \right] \left[A(x - u, y - v, z - w) - \overline{A} \right]}{\left\{ \sum_{x,y,z} \left[F(x, y, z) - \overline{F_{u,v,w}} \right]^2 \sum_{x,y,z} \left[A(x - u, y - v, z - w) - \overline{A} \right]^2 \right\}^{0.5}}$$
(3.6)

3.4 Otimização

Algoritmos de otimização são necessários no corregistro de imagens, visto que os possíveis conjuntos de transformações são ilimitados e uma busca exaustiva torna-se impraticável (PATZER, 2011). Iniciando a partir de um conjunto inicial de parâmetros, o procedimento de otimização busca de maneira iterativa por uma solução pela avaliação da medida de similaridade em posições diferentes do espaço de busca (NG; IBANEZ, 2004).

De acordo com Patzer (2011), o algoritmo de otimização mais utilizado no corregistro de imagens cardíacas é o Nelder-Mead (NELDER; MEAD, 1965), também conhecido como método *downhill simplex*. A técnica não calcula a derivada da função que se deseja minimizar, o que constitui uma vantagem que a torna computacionalmente mais eficiente que outras técnicas.

Este trabalho utilizou o algoritmo Nelder-Mead implementado pela função *fminsearch* do MATLAB (MATHWORKS, 2011) como técnica de otimização do corregistro.

Materiais e Métodos

O presente capítulo descreve os recursos de *hardware* e *software*, bem como os métodos utilizados em cada uma das etapas do trabalho. O item 4.1 trata do processo de obtenção dos exames de cintilografia de perfusão miocárdica e geração das imagens utilizadas. O item 4.2 refere-se ao processo de alinhamento, ou seja, ao corregistro das imagens para reduzir as diferenças de posicionamento geométrico entre elas. O item 4.3 descreve o procedimento para a obtenção dos modelos de média e desvio padrão a partir das imagens de indivíduos normais. O item 4.4 apresenta o algoritmo para comparação das imagens de indivíduos que apresentam anormalidades perfusionais com os modelos criados e a detecção de defeitos. Por fim, no item 4.5, é definido o modo utilizado na análise dos resultados obtidos.

4.1 Seleção dos exames e obtenção das imagens

Os exames de cintilografia de perfusão miocárdica utilizados neste trabalho foram cedidos pela Seção de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), realizados em pacientes selecionados no período de dezembro de 2009 a setembro de 2011.

O protocolo de aquisição para cada paciente contou com a injeção de 8-12 mCi (mili-Curie)² de ^{99m}Tc-sestamibi em condição fisiológica de repouso, com captura da imagem após 1 hora. Após intervalo de 3 a 4 horas, foi realizada nova injeção de 20-30 mCi do radiotraçador em pico de estresse, seguida da aquisição da imagem após 1 hora. A condição fisiológica de estresse foi produzida através de estímulo farmacológico ou esforço físico. Não foi aplicada técnica de correção de atenuação.

² Unidade de medida de radioatividade.

O equipamento utilizado para aquisição das imagens foi uma câmera gama digital de duplo detector da marca Sopha Medical Vision, modelo DST, equipada com colimadores paralelos de baixa energia de propósitos gerais. A janela de energia utilizada foi de 20% centrada em 70 keV e a matriz de aquisição foi de 64x64 *pixels*, com 16 *bits/pixel*, o que permite até 65536 níveis de intensidade nas imagens. Os planos tomográficos foram obtidos perfazendo uma órbita semicircunferencial, sendo 32 projeções (16 por detector) com 60 segundos de duração por projeção.

As imagens foram reconstruídas pelo *software* proprietário associado ao equipamento de aquisição e em seguida foram realçadas pelo especialista, utilizando-se filtro *Butterworth* com parâmetros de ordem valor 5 e frequência de corte valor 0,25 cy/mm. Cortes tomográficos em planos ortogonais clássicos foram gerados mediante posicionamento realizado pelo especialista através do *software* proprietário. As imagens foram então armazenadas em arquivos no padrão DICOM 3.0³ para em seguida serem enviadas para um servidor PACS⁴, a partir do qual se tornariam disponíveis para recuperação pela estação de processamento.

Foram selecionados estudos de pacientes do sexo masculino e feminino que apresentaram normalidade perfusional miocárdica, bem como de pacientes que apresentaram algum grau de isquemia (discreta, moderada ou intensa) e/ou fibrose em alguma região do miocárdio do ventrículo esquerdo, de acordo com laudo do exame produzido por médicos especialistas do setor. Dessa forma, foram obtidas imagens de 2 indivíduos do sexo masculino e 12 do sexo feminino que apresentaram distribuição normal do radiotraçador e de 23 indivíduos do sexo masculino e 12 do sexo feminino com distribuição anormal do radiotraçador.

Como apenas 2 casos de normalidade de indivíduos do sexo masculino são um número muito pequeno para se compor um modelo de média, optou-se por adicionar a esses 2 casos outros 10 casos utilizados em trabalho anterior de Pádua et al. (2008). Assim sendo, o conjunto de casos utilizados foi o seguinte:

³ Acrônimo de *Digital Imaging and Communications in Medicine*, padrão e protocolo criado para garantir interoperabilidade entre equipamentos de aquisição de imagens médicas de diferentes fabricantes.

⁴ Acrônimo de *Picture Archiving and Communications System*, como são chamados servidores de imagens médicas compatíveis com o padrão DICOM.

- 12 casos de pacientes do sexo masculino com normalidade perfusional miocárdica;
- 12 casos de pacientes do sexo feminino com normalidade perfusional miocárdica;
- 23 casos de pacientes do sexo masculino com anormalidade perfusional miocárdica;
- 12 casos de pacientes do sexo feminino com anormalidade perfusional miocárdica.

Apenas os arquivos DICOM contendo os planos no eixo curto foram utilizados. O conjunto de arquivos de imagem foi dividido primeiro de acordo com a conclusão do laudo (normal x anormal), em seguida de acordo com o sexo (masculino x feminino) e por fim de acordo com o estado fisiológico do paciente (repouso x estresse).

4.2 Corregistro de imagens

Para o desenvolvimento e execução do corregistro de imagens e demais técnicas de processamento de imagens utilizadas nas etapas que seguem foram utilizados os mesmos recursos de *software* e *hardware*.

O equipamento utilizado como estação de processamento foi um computador pessoal com processador Intel Core 2 Duo E4600 2,40 GHz, memória principal de 2 GB e sistema operacional Microsoft Windows 7 de 32 bits. Todos os algoritmos computacionais foram implementados através da ferramenta MATLAB, da empresa MathWorks, Inc., versão 7.11.0 (R2010b) 32-bit (win32). O MATLAB constitui-se de uma linguagem computacional de alto nível e um ambiente interativo para o desenvolvimento de algoritmos, visualização de dados, análise de dados e computação numérica.

O primeiro passo do algoritmo é a leitura dos arquivos DICOM contendo os planos do eixo curto da imagem fonte e da imagem alvo. Durante a leitura, um método de limiarização é aplicado às imagens para separar o máximo possível o objeto de interesse (região de captação do radiofármaco pelo miocárdio) de efeitos de fundo (ruídos, captação do radiofármaco por outros tecidos etc.). Um limiar de 20% do maior nível de intensidade encontrado na imagem é aplicado, o que significa que *voxels* com um valor de intensidade de captação menor do que 20% do valor do *voxel* de maior intensidade da imagem recebem valor 0 (zero), enquanto os demais continuam com seus respectivos valores de intensidade.

Foi observada também uma variação no número de planos do eixo curto de um paciente para outro, tendo o menor 36 planos e o maior 65 planos. Por essa razão foi feito um ajuste no tamanho do eixo curto de cada imagem de modo que todas ficassem com 64 planos, obtendose assim em cada imagem um cubo perfeito de 64x64x64 *voxels*. Para imagens com um número de planos no eixo curto menor do que 64, foram incluídos planos de 64x64 *pixels* com valores de intensidade zerados antes do primeiro plano e depois do último plano. Já para imagens com mais de 64 planos, foram retirados planos do início e do fim do volume.

O próximo passo do algoritmo é a obtenção das matrizes de transformação para o alinhamento da imagem fonte com a imagem alvo. Para isso, foi implementada uma técnica automática de corregistro de imagens tridimensionais, na qual se utilizou a Correlação Cruzada Normalizada (NCC) como medida de similaridade de *voxels* e o método de minimização de funções de Nelder-Mead como técnica de otimização. Para execução deste passo, as imagens fonte e alvo são normalizadas em 256 níveis de cinza (8 *bits*), de maneira a se uniformizar o número de níveis de cinza.

São aplicadas, então, transformações geométricas rígidas com 9 graus de liberdade. Ou seja, operações de translação, escala e rotação em cada um dos 3 eixos x, y e z da imagem fonte. Primeiramente, são fornecidos parâmetros de translação, escala e rotação com valores 0, 1 e 0, respectivamente. Estes valores de transformação, cada um aplicado a cada um dos três eixos da imagem fonte, não produzem alteração nenhuma na mesma, servindo apenas para dar início às iterações do algoritmo. O valor de similaridade por NCC entre as imagens é calculado e, se ainda não foi atingido um percentual de 95% de semelhança, o método de otimização de Nelder-Mead é aplicado para produzir novas transformações. O processo se repete até que se atinja 95% de similaridade entre as imagens.

Por fim, as matrizes de transformação de translação, escala e rotação obtidas ao término do processo descrito são aplicadas à imagem fonte com seus níveis originais de cinza (antes da normalização), obtendo-se assim a imagem alinhada à imagem alvo.

4.3 Criação dos modelos

A partir das imagens selecionadas de pacientes que apresentavam normalidade perfusional miocárdica, foram criados modelos de média e de desvio padrão correpondentes a cada sexo e condição fisiológica: masculino-repouso, masculino-estresse, feminino-repouso e

feminino-estresse.

O primeiro passo foi o alinhamento das imagens, que foi realizado de acordo com a técnica de corregistro apresentada no item anterior. Para todas as imagens, o alvo foi a imagem de um indivíduo normal masculino que apresentava a cavidade do ventrículo esquerdo visualmente bem centralizada em todo o volume da imagem.

Com todas as imagens alinhadas entre si, foram criadas para cada conjunto sexo/condição fisiológica, uma imagem representativa da média e uma imagem representativa do desvio padrão. As imagens de média foram criadas atribuindo-se, *voxel* a *voxel*, as intensidades médias dos *voxels* correspondentes das imagens de indivíduos normais. O mesmo procedimento foi realizado para criação das imagens de desvio padrão, apenas substituindo o cálculo de média pelo de desvio padrão. Para os cálculos, todas as imagens foram normalizadas em 256 níveis de cinza, obtendo-se assim modelos também em 256 níveis de cinza.

4.4 Detecção de defeito perfusional

A detecção das regiões de defeito perfusional miocárdico nas imagens dos pacientes que apresentaram anormalidades de captação do radiotraçador foi feita através da comparação com as imagens de média e desvio padrão obtidas.

Cada imagem de paciente foi alinhada com o respectivo modelo de média que corresponde ao sexo e condição fisiológica do paciente através da técnica de corregistro apresentada no item 4.2. A imagem alinhada foi, então, normalizada em 256 níveis de cinza e cada *voxel* foi comparado com os respectivos *voxels* dos modelos de média e desvio padrão, de modo a se obter as intensidades dos *voxels* da imagem de defeito. O trecho de pseudocódigo em português estruturado apresentado na Figura 4.1 demonstra a varredura das imagens para a comparação dos *voxels* da imagem do paciente com os modelos e determinação das intensidades dos *voxels* da imagem defeito.

```
para i=1 até NroVoxels

se ImgNormalizadaPacte[i] = 0 e ImgMedia[i] = 0 então

ImgDefeito[i] ← 0

senão se ImgNormalizadaPacte[i] < (ImgMedia[i] − 2 * ImgDesvioPadrao[i]) então

ImgDefeito[i] ← MaxCinza − ImgPacte[i]

senão

ImgDefeito[i] ← 0

fim-se

fim-para
```

Figura 4.1 Pseudocódigo para determinação dos *voxels* da imagem que apresenta a região de defeito perfusional miocárdico.

No trecho de pseudocódigo apresentado, NroVoxels é o número total de *voxels* das imagens (cada imagem tem o mesmo número de *voxels*), MaxCinza é o máximo valor de nível de cinza encontrado na imagem do paciente, ImgPacte é a imagem do paciente com os níveis de cinza originais, ImgNormalizadaPacte é a imagem do paciente normalizada em 256 níveis de cinza, ImgMedia é o modelo de média, ImgDesvioPadrao é o modelo de desvio padrão e ImgDefeito é a imagem contendo a região de defeito perfusional.

De forma resumida, os *voxels* que indicam anormalidade perfusional no miocárdio são aqueles cuja intensidade é menor que a média menos dois desvios padrão. O *voxel* é representado na imagem de defeito com um valor de intensidade que é a diferença entre o maior valor de nível de cinza encontrado na imagem do paciente e o valor do *voxel* selecionado.

4.5 Análise dos resultados

Para a avaliação dos resultados foram gerados planos tomográficos nos 3 eixos ortogonais das imagens de defeito e das imagens dos pacientes apresentando anormalidade perfusional miocárdica. Os planos apresentando defeito foram sobrepostos aos planos do respectivo paciente. Com o intuito de produzir um destaque visual melhor da região de defeito, foram utilizadas escalas de cores diferentes para representar os níveis de intensidade da imagem de defeito e do paciente.

A geração dos planos tomográficos foi feita através de programa desenvolvido com o MATLAB. A aplicação de tabela de cores sobre os planos foi feita com o auxílio do software XMedCon, versão 0.10.7, e a sobreposição de imagens com o ImageMagick, versão 6.7.3, ambos para Microsoft Windows.

Nos laudos dos exames, o ventrículo esquerdo é dividido em 17 segmentos, como mostra a Figura 4.2. Cada segmento possui um valor de escore semiquantitativo obtido pela concordância de dois especialistas que analisaram a imagem visualmente. Os valores dos escores são: 0 (normal), 1 (hipocaptação discreta), 2 (hipocaptação moderada), 3 (hipocaptação intensa) e 4 (ausente). Para os propósitos deste estudo, basta saber se o segmento apresenta valor zero (normal) ou diferente de zero (defeito).

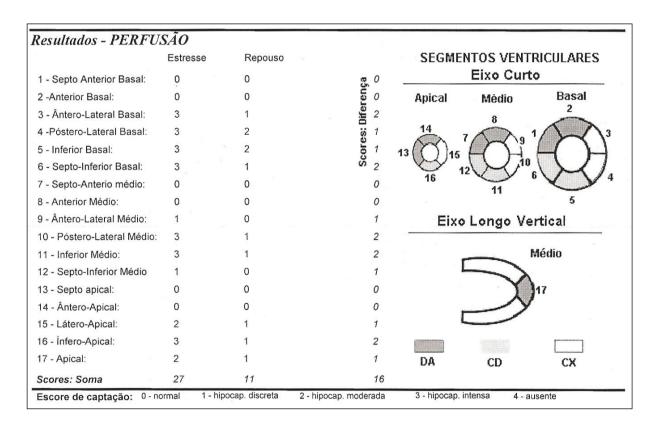


Figura 4.2 Exemplo de segmentos de ventrículo esquerdo com escores de captação retirado de laudo de cintilografia de perfusão miocárdica do HCFMRP-USP.

As imagens resultantes da fusão das imagens dos pacientes com suas respectivas imagens de defeito obtidas pelo processo de detecção de defeitos perfusionais foram

analisadas visualmente de modo a se verificar a condição de normalidade ou anormalidade de cada segmento ventricular avaliado no laudo. Os segmentos que apresentaram alguma região de destaque pelo algoritmo foram tidos como anormais e os segmentos que não apresentaram nenhum destaque foram tidos como normais.

Os resultados obtidos pela análise das imagens geradas pela técnica foram comparados com os respectivos resultados dos laudos e tabelas de contingência 2x2 foram geradas para verificação das concordâncias laudo *versus* técnica. As concordâncias positiva, negativa e geral foram verificadas para os casos masculinos, para os femininos e para ambos os sexos conjuntamente.

Com o auxílio do *software* InStat da GraphPad Software, versão 3.10, o teste exato de Fisher foi aplicado sobre as tabelas de contingência para se obter a significância estatística (valor *p*), verificando assim se as concordâncias foram apenas resultado de acaso ou não. Para este estudo, considerou-se que um valor de *p* inferior a 0,05 indica que as variáveis não são independentes, ou seja, a associação entre elas não é devida ao acaso.

Resultados e Discussão

Este capítulo apresenta e discute os resultados obtidos com a pesquisa. O item 5.1 trata dos resultados obtidos com o corregistro de imagens, essencial tanto para a criação dos modelos quanto para a detecção de defeitos perfusionais. O item 5.2 traz os resultados da criação dos modelos, permitindo a sua visualização. Finalmente, o item 5.3 apresenta a análise dos resultados obtidos na detecção de defeitos perfusionais miocárdicos.

5.1 Corregistro de imagens

A aplicação da técnica de corregistro de imagens para o alinhamento entre si das imagens de cintilografia de perfusão miocárdica foi um primeiro passo necessário tanto na etapa de criação dos modelos de normalidade (média e desvio padrão) quanto na etapa de comparação de estudos de pacientes com os modelos criados para a detecção das regiões que apresentavam anormalidade perfusional miocárdica. Isso porque, para a realização das operações *voxel* a *voxel* necessárias para atingir tais intentos, é de suma importância que os volumes de interesse, os quais compreendem toda a região de captação referente ao ventrículo esquerdo do miocárdio, estejam geometricamente e espacialmente sobrepostos uns em relação aos outros.

Com o alinhamento das imagens e posterior avaliação visual dos resultados, observouse que a técnica de corregistro utilizada foi efetiva na redução, ou mesmo eliminação, das diferenças geométricas e espaciais entre as imagens. A Figura 5.1 mostra o antes (imagem fonte) e o depois (imagem alinhada) de uma imagem de paciente masculino em condição fisiológica de estresse que foi alinhada com o modelo apropriado (imagem alvo). Por motivo de simplicidade, optou-se por mostrar apenas 3 planos no eixo curto, sendo um da região apical, um do centro e um da região basal do coração, além de outros dois planos, sendo um no eixo longo horizontal e outro no eixo longo vertical, ambos do centro da imagem. Nota-se, com o auxílio dos marcadores laterais e central, que o modelo (imagem alvo) encontra-se bem centralizado no volume, com a cavidade do ventrículo esquerdo sendo apontada pelo

marcador central. Olhando-se a imagem do paciente antes do corregistro (imagem fonte), verifica-se seu desalinho em relação ao modelo, estando o ventrículo esquerdo mais abaixo e à esquerda. Após o corregistro, a imagem do paciente (imagem alinhada) sofreu transformações geométricas que moveram o ventrículo esquerdo para o centro do volume, de modo a se obter uma maior sobreposição deste com o modelo. Para todos os outros alinhamentos o resultado foi semelhante.

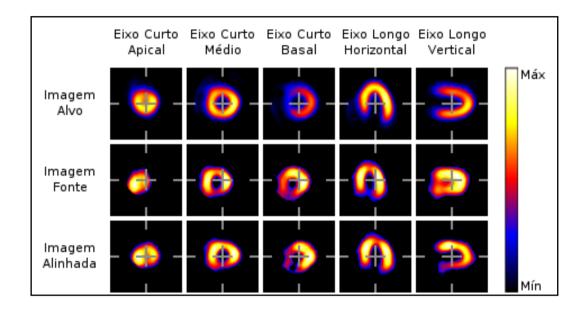


Figura 5.1 Imagem de paciente masculino em estresse antes (imagem fonte) e depois (imagem alinhada) de alinhamento com modelo (imagem alvo).

Quanto ao desempenho, o tempo médio de processamento de cada alinhamento foi de 14 minutos, sendo o menor tempo de 8 minutos e o maior de 1 hora e 8 minutos. O número médio de iterações do algoritmo foi 207, o menor 96 e o maior 1159. Isso evidencia uma necessidade de otimização do algoritmo para produzir respostas em tempos menores, caso venha a ser utilizado como sistema de segunda opinião diagnóstica.

5.2 Modelos de média e desvio padrão

A partir das imagens de cintilografia de perfusão miocárdica de indivíduos com distribuição normal do radiotraçador no ventrículo esquerdo, coletadas no decorrer do estudo,

foram criados modelos tridimensionais de normalidade de perfusão, através da média das imagens, sendo obtidos 4 modelos de acordo com o sexo e condição fisiológica do estudo: masculino-repouso, masculino-estresse, feminino-repouso e feminino-estresse. Além destes, foram criadas também imagens de desvio padrão para cada um dos modelos de média criados.

Assim como com o corregistro de imagens, uma avaliação visual dos resultados foi feita para verificar se os modelos de normalidade criados eram condizentes com imagens de indivíduos que apresentam normalidade perfusional miocárdica. Também foi verificada a existência das regiões de atenuação por tecidos moles corporais, causadas pelo tecido do diafragma nas imagens masculinas e pelo tecido mamário nas imagens femininas. Em todos os casos os resultados foram bastante satisfatórios, como pode ser visto nas Figuras 5.2, 5.3, 5.4 e 5.5. Por motivo de simplicidade, cada figura traz apenas 5 planos no eixo curto (da região apical até a região basal), 5 planos no eixo longo horizontal (da parede anterior até a parede posterior) e 5 planos no eixo longo vertical (da parede septal até a parede lateral).

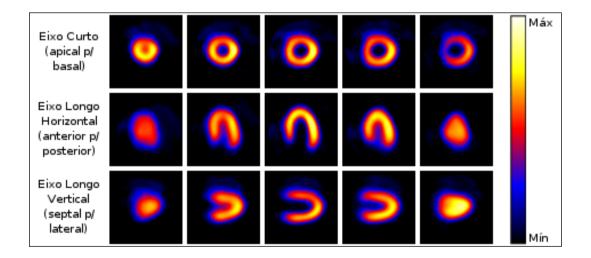


Figura 5.2 Imagem de média representando normalidade perfusional miocárdica para indivíduos do sexo masculino em condição fisiológica de repouso.

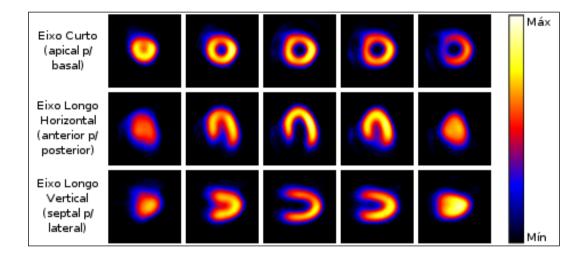


Figura 5.3 Imagem de média representando normalidade perfusional miocárdica para indivíduos do sexo masculino em condição fisiológica de estresse.

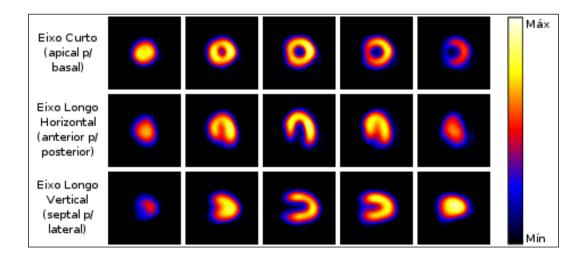


Figura 5.4 Imagem de média representando normalidade perfusional miocárdica para indivíduos do sexo feminino em condição fisiológica de repouso.

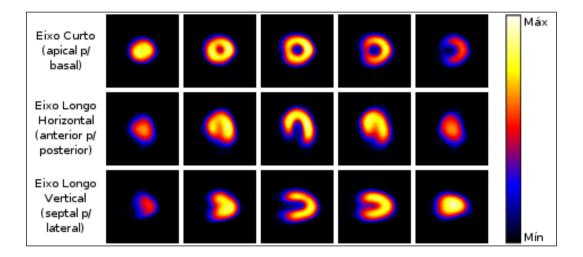


Figura 5.5 Imagem de média representando normalidade perfusional miocárdica para indivíduos do sexo feminino em condição fisiológica de estresse.

As imagens de desvio padrão foram criadas atribuindo-se os valores de desvio padrão obtidos como valor de intensidade de seus *voxels* e, portanto, não possuem qualquer significado visual. Por essa razão, não foram apresentadas aqui. Sua validade é verificada através de sua utilização na detecção de defeitos perfusionais, cujos resultados são apresentados e discutidos no item que segue.

5.3 Detecção de defeitos perfusionais

A última etapa do trabalho consistiu da utilização dos modelos criados para detecção das regiões apresentando defeito perfusional miocárdico nas imagens dos pacientes cuja distribuição do radiotraçador no miocárdio ocorreu de forma anormal. A Figura 5.6 mostra, de maneira simplificada, o resultado da detecção para um paciente do sexo masculino, enquanto a Figura 5.7 mostra o resultado para uma paciente do sexo feminino. Para uma melhor visualização, as imagens são apresentadas tanto em escala de cores como em tons de cinza, sendo as regiões de defeito perfusional marcadas em tons de cinza no primeiro caso e em escala de cores no segundo caso.

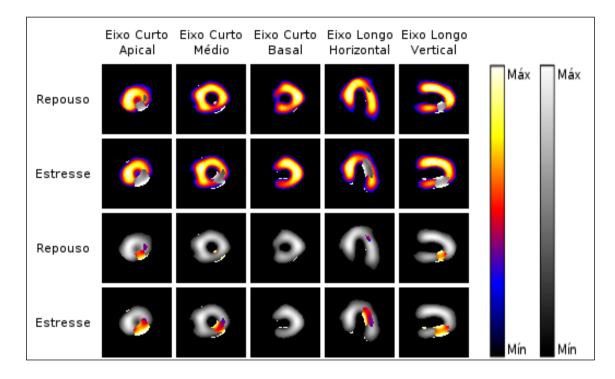


Figura 5.6 Detecção de regiões de defeito perfusional miocárdico em imagem de paciente do sexo masculino.

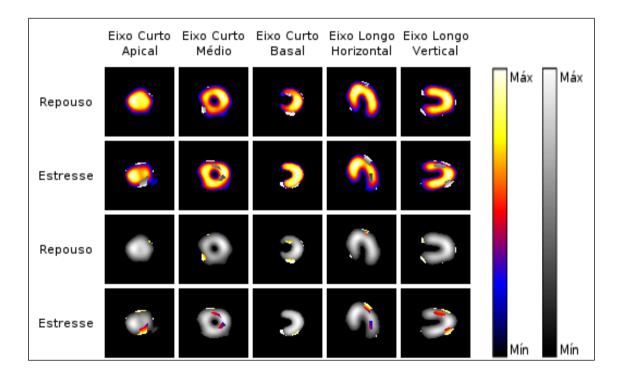


Figura 5.7 Detecção de regiões de defeito perfusional miocárdico em imagem de paciente do sexo feminino.

Com base na análise visual das imagens, concomitante à visualização dos segmentos ventriculares apresentados na Figura 4.2, foi verificada a existência ou não de indicação de defeito perfusional em cada um dos segmentos. Para os casos de pacientes masculinos, comparando-se segmento a segmento os resultados obtidos com o auxílio da técnica de detecção com os resultados apresentados nos laudos produzidos pela concordância de dois especialistas, é possível verificar as concordâncias e discordâncias entre os resultados da técnica e dos laudos na tabela de contingência apresentada na Tabela 5.1.

Tabela 5.1 Tabela de contingência Técnica *versus* Laudo para os casos do sexo masculino.

		Laudo		
		Normal	Anormal	Total
Técnica	Normal	341	165	506
	Anormal	88	188	276
	Total	429	353	782

Analisando-se a tabela, verifica-se que foi avaliado um total de 782 segmentos miocárdicos de pacientes do sexo masculino – 23 exames multiplicado por 2 imagens por exame (repouso e estresse) multiplicado por 17 segmentos por imagem. Dentre os 782 segmentos avaliados foi verificada concordância positiva (concordância quanto aos segmentos apresentando defeito perfusional) em 188 segmentos, concordância negativa (concordância quanto aos segmentos apresentando normalidade perfusional) em 341 segmentos e discordância em 253 (165 + 88) segmentos.

Ainda por análise da tabela, verifica-se que o índice de concordância positiva da técnica em relação ao laudo é de 53,26% (188 dividido por 353, multiplicado por 100), o índice de concordância negativa de 79,49% (341 dividido por 429, multiplicado por 100) e o índice de concordância geral de 67,64% (188 somado a 341, dividido por 782, multiplicado por 100).

Por fim, aplicando-se o teste exato de Fisher através do software GraphPad InStat sobre

a Tabela 5.1 obtém-se um valor de *p* bicaudal inferior a 0,0001, o que indica que a associação é estatisticamente significante, sendo extremamente pequena a probabilidade das concordâncias serem resultado do acaso.

A Tabela 5.2 apresenta as comparações técnica *versus* laudos para pacientes do sexo feminino.

Tabela 5.2 Tabela de contingência Técnica *versus* Laudo para os casos do sexo feminino.

		Laudo		
		Normal	Anormal	Total
Técnica	Normal	201	96	297
	Anormal	33	78	111
	Total	234	174	408

Foram utilizados 12 exames de pacientes do sexo feminino, sendo assim avaliado um total de 408 segmentos miocárdicos. Houve concordância positiva em 78 segmentos, concordância negativa em 201 segmentos e discordância em 129 segmentos.

Quanto aos índices de concordância da técnica em relação ao laudo, o de concordância positiva é de 44,83%, o de concordância negativa de 85,90% e o de concordância geral de 68,39%.

A aplicação do teste exato de Fisher neste caso apresentou também um valor de p bicaudal inferior a 0,0001, apresentando significância estatística bastante alta.

Em última análise, a Tabela 5.3 apresenta as concordâncias e discordâncias observadas para o conjunto completo de casos (masculinos e femininos).

Tabela 5.3 Tabela de contingência Técnica *versus* Laudo para todos os casos.

		Laudo		
		Normal	Anormal	Total
Técnica	Normal	542	261	803
	Anormal	121	266	387
	Total	663	527	1190

Dentre os 1190 segmentos miocárdicos avaliados, verificou-se concordância positiva em 266 segmentos, concordância negativa em 542 segmentos e discordância em 382 casos.

Os índices de concordância da técnica em relação ao laudo são de 50,47% para concordância positiva, 81,75% para concordância negativa e 67,90% para concordância geral.

Assim como na avaliação isolada dos casos masculinos e femininos, o valor de *p* bicaudal obtido pelo teste exato de Fisher para o conjunto completo de casos foi inferior a 0,0001, indicando associação estatisticamente significante entre as variáveis, com muito baixa probabilidade de ser decorrente do acaso.

A Tabela 5.4 apresenta um resumo dos resultados obtidos.

Tabela 5.4 Índices de concordância positiva, negativa e geral, e valores de *p* bicaudal pelo teste exato de Fisher, para os casos masculinos, femininos e do conjunto geral.

Valores	Masculino	Feminino	Ambos
Concordância Positiva	53,26%	44,83%	50,47%
Concordância Negativa	79,49%	85,90%	81,74%
Concordância Geral	67,64%	68,39%	67,90%
p bicaudal	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Avaliando-se cada linha da Tabela 5.4 isoladamente, tem-se na primeira linha que o índice de concordância apresentado pela técnica em relação aos segmentos miocárdicos que os laudos dos especialistas apresentaram como defeito perfusional foi de aproximadamente 50% quando avaliados todos os casos conjuntamente, porém quando os casos masculinos e femininos foram avaliados separadamente verificou-se uma concordância um pouco superior com os casos masculinos (em torno de 53% nos masculinos contra quase 45% nos femininos). Quanto à concordância negativa, o valor ficou próximo a 82% quando avaliado o conjunto, com uma leve superioridade dos casos femininos avaliados separadamente, próximo a 85%, contra os 79% dos casos masculinos. Já a concordância geral não apresentou diferença significativa entre as três avaliações, ficando em torno de 68% quando avaliados os casos masculinos, os femininos e ambos juntos.

A última linha da tabela apresenta os valores de *p* bicaudal obtidos pelo teste exato de Fisher sobre as tabelas de contingência para os casos masculinos, femininos e ambos. Em todos os testes o valor ficou abaixo de 0,0001, o que é bem inferior ao nível de significância estabelecido em 0,05, indicando assim resultado bastante significativo, com muito baixa probabilidade da associação entre as variáveis ser decorrente do acaso.

Apesar das concordâncias obtidas serem estatisticamente significativas, elas não servem para validação da técnica como ferramenta de segunda opinião diagnóstica, limitando-se a prova de conceito. Uma melhor validação pode ser obtida pela comparação dos resultados apresentados pela técnica com um padrão-ouro efetivo, o qual pode ser conseguido com laudos de cateterismo cardíaco. Com isso, seria possível realizar uma avaliação de desempenho, com base em valores de sensibilidade e especificidade calculados para médicos e para a técnica automática isoladamente, e para médicos utilizando a técnica automática.

Um número significativo de discordâncias entre técnica e laudos dos especialistas ocorreu nas regiões de borda do miocárdio, onde a técnica detectou falsas regiões de hipocaptação, como possíveis resultados de pequenas variações anatômicas que ocorrem de paciente para paciente. Como o corregistro rígido produz apenas transformações globais na imagem, de translação, escala e rotação, estas diferenças não são eliminadas no alinhamento. Uma tentativa de solução deste problema seria a utilização do corregistro não rígido após o corregistro rígido, de modo a produzir transformações elásticas localizadas nas imagens e reduzir ou eliminar diferenças decorrentes de variações anatômicas entre os pacientes.

Capítulo 6

Conclusão

Com relação à construção dos modelos do atlas, através de análise visual das imagens de média obtidas, verificou-se a sua validade como modelo representativo de perfusão miocárdica de indivíduos que não apresentam cardiopatia isquêmica. Tanto os modelos de média masculinos como os femininos, de repouso e de estresse, apresentaram-se como de normalidade perfusional. Também as diferenças anatômicas entre os corações de homens e mulheres foram verificadas, com o coração da mulher sendo de tamanho menor do que o do homem, porém com uma espessura maior das paredes do ventrículo esquerdo. Além disso, os artefatos de atenuação decorrentes da interação da radiação com tecido mamário nas mulheres e tecido diafragmático nos homens foram percebidos, dado que os indivíduos não passaram por técnica de correção de atenuação durante o processo de aquisição. Já os modelos de desvio padrão não possuem significado visual nenhum, tendo em vista que seus *voxels* armazenam valores de desvio padrão e não de intensidades de captação. Desta forma, sua validação fica condicionada à validação da detecção de defeitos perfusionais.

Através do uso do MATLAB foi possível desenvolver tanto o algoritmo de corregistro de imagens quanto o algoritmo de detecção de defeitos perfusionais utilizados no trabalho. No entanto, o tempo de resposta para o alinhamento de imagens foi demasiadamente alto, sendo desejável uma diminuição desse tempo, seja por uma melhor otimização do algoritmo, seja pela utilização de alguma tecnologia ou linguagem de desenvolvimento que permita um processamento mais rápido.

A comparação dos resultados obtidos pela técnica de detecção de defeitos perfusionais proposta com os resultados dos laudos emitidos em concordância de dois especialistas permitiu verificar uma concordância positiva da técnica em relação ao laudo de aproximadamente 50%, concordância negativa próxima a 82% e concordância geral próxima a 68%. Considerados separadamente, a análise com os casos masculinos apresentou concordância positiva um pouco superior à dos casos femininos, mas a concordância negativa na análise dos casos femininos foi maior. A concordância geral foi aproximadamente a

mesma em qualquer situação. Também o valor de *p* bicaudal calculado pelo teste exato de Fisher foi em todas as situações inferior a 0,0001, o que indica alta significância estatística, ou seja, as concordâncias verificadas têm baixíssima probabilidade de terem sido produzidas pelo acaso. Apesar disso, o mais ideal para a validação da técnica é a comparação de seus resultados com os resultados de um padrão-ouro efetivo, como laudos de cateterismo cardíaco. Tal validação deverá ser realizada em trabalhos futuros.

6.1 Propostas de trabalhos futuros

Com base nos resultados, limitações e dificuldades encontradas na realização deste estudo, ficam as seguintes propostas para trabalhos futuros:

- 1. Implementação de melhorias para aumentar a precisão e desempenho da técnica. Uma quantidade considerável de discordâncias entre a técnica e os laudos foi verificada nas bordas do ventrículo esquerdo, o que pode ser causado por pequenas variações anatômicas existentes entre os pacientes e que não podem ser corrigidas utilizando-se apenas o corregistro rígido para alinhamento com os modelos. Uma possível solução para esse problema seria a utilização do corregistro não rígido após o corregistro rígido de modo a reduzir ou mesmo eliminar essas diferenças.
- Investigação e teste de outras medidas de similaridade e/ou técnicas de otimização, ou ainda, modificar parâmetros como o número máximo de iterações do algoritmo de corregistro de modo a tentar reduzir o tempo de resposta do mesmo.
- 3. Proposição e investigação de técnicas para a quantificação de defeito perfusional miocárdico, complementarmente à sua detecção, através de planos tomográficos, tornando mais intuitivos os esquemas de quantificação que classicamente são feitos com mapas polares.
- 4. Validação das técnicas e ferramentas elaboradas, através da comparação dos resultados obtidos com resultados de um padrão-ouro, como cateterismo cardíaco, e avaliação de desempenho com base em valores de sensibilidade e especificidade e/ou outros métodos estatísticos.

Referências⁵

ABE, R. Otimização dos parametros do filtro butterworth na reconstrução tomografica em spect cardiaco. 1999. 77 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) — Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1999.

ALPERT, N. M. et al. The principal axes transformation: a method for image registration. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 31, n. 10, p. 1717-1722, 1990.

AUDETTE, M.; FERRIE, F.; PETERS, T. An algorithmic overview of surface registration techniques for medical imaging. **Medical Image Analysis**, v. 4, n. 4, p. 201-217, 2000.

BANKMAN, I. **Handbook of medical imaging:** processing and analysis. 1. ed. Academic Press, 2000. 940 p.

BRAUNWALD, E. Myocardial oxygen consumption: the quest for its determinants and some clinical fallout. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 35, n. 3, suppl. B, p. 45B-48B, 2000.

BURRELL, S.; MACDONALD, A. Artifacts and pitfalls in myocardial perfusion imaging. **Journal of Nuclear Medicine Technology**, v. 34, n. 4, 2006.

CARVALHO, A. C. C.; SOUZA, J. M. A. Cardiopatia isquêmica. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 8, n. 3, p. 297-305, 2001.

CULLOM, S. J.; CASE, J. A.; BATEMAM, T. M. Attenuation correction in myocardial perfusion SPECT. In: DEPUEY, E. G.; GARCIA, E. V.; BERMAN, D. S. **Cardiac SPECT imaging**. 2. ed. Philadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 89-102.

-

⁵ De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023

CULLOM, S. J. Principles of cardiac SPECT. In: DEPUEY, E. G.; GARCIA, E. V.; BERMAN, D. S. **Cardiac SPECT imaging**. 2. ed. Philadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 2-16.

DATASUS. Ministério da Saúde (BR). Indicadores e dados básicos — Brasil. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2010/matriz.htm#mort. Acesso em: 20 out. 2011.

DÂNGELO, J. G.; FATTINI, C. A. Sistema circulatório. In: _____. Anatomia básica dos sistemas orgânicos: com a descrição dos ossos, junturas, músculos, vasos e nervos. São Paulo: Atheneu, 1998. p. 89-105.

EUROPEAN ASSOCIATION OF ECHOCARDIOGRAPHY. European Society of Cardiology. **Atlas of Real-time Three-dimensional Echocardiography.** Disponível em: http://www.escardio.org/communities/EAE/3d-echo-box/3d-echo-atlas/technical-hints/Pages/orientation-heart.aspx. Acesso em: 30 out 2011.

FEITOSA, G. S. et al . I Diretriz da sociedade brasileira de cardiologia sobre cardiologia nuclear. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 78, supl. 3, 2002.

FITZPATRICK, J.; HILL, D.; MAURER, C. Image registration. In: FITZPATRICK, J.; SONKA, M. **Handbook of medical imaging**. v. 2, Bellingham: SPIE Press, 2000. p. 375-435.

FRANGI, A.; NIESSEN, W.; VIERGEVER, M. Three-dimensional modeling for functional analysis of cardiac images: a review. **IEEE Transactions on Medical Imaging**, v. 20, p. 225, 2001.

GARCIA, E. V. Quantitative myocardial perfusion single-photon emission computed tomographic imaging: quo vadis? (Where do we go from here?). **Journal of Nuclear Cardiology**, v. 66, p. 23E-31E, 1994.

GARCIA, E. V. et al. Technical aspects of myocardial SPECT imaging with technetium-99m sestamibi. **American Journal of Cardiology**, v. 66, p. 23E-31E, 1990.

GEMMEL, H. G.; STAFF, R. T. Single photon emission computed tomography (SPECT). In: SHARP, P. F.; GEMMEL, H. G.; MURRAY, A. D. **Practical nuclear medicine**. London: Springer, 2005. p. 163-178.

GILARDI, M. C. et al. Registration of multimodal biomedical image of the hearth. **Quarterly Journal of Nuclear Medicine**, v. 40, n. 1, p. 142-150, 1996.

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. Fundamentos de imagens digitais. In: _____. **Processamento de imagens digitais**. São Paulo: Edgar Blücher, 1992. p. 15-56.

GONZALEZ, R. C.; WOODS, R. E. Realce de Imagens. In: _____. **Processamento de imagens digitais**. São Paulo: Edgar Blücher, 1992. p. 115-179.

HABBOOSH, A. A review of MRI and PET correlation. In: IEEE CONFERENCE OF BIOENGINEERING, 1992, Kingston, EUA. **Proceedings...** Kingston, 1992. p. 16-17.

HAJNAL, J. V.; HILL, D. G.; HAWKES, D. J. **Medical Image Registration** - the biomedical engineering series. Boca Raton: CRC Press, 2001.

HAWKES, D. J. Registration methodology: introduction. In: HAJNAL, J. V.; HILL, D. G.; HAWKES, D. J. **Medical Image Registration** - the biomedical engineering series. Boca Raton: CRC Press, 2001. p. 12-38.

HENDEL, R. C. et al. The value and practice of attenuation correction for myocardial perfusion SPECT imaging: a joint position statement from the American Society of Nuclear Cardiologyand the Society of Nuclear Medicine. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 43, n. 2, p. 273-280, 2002.

HILL, D. L. G.; BATCHELOR, P. Registration methodology: concepts and algorithms. In: HAJNAL, J. V.; HILL, D. G.; HAWKES, D. J. **Medical Image Registration** - the biomedical engineering series. Boca Raton: CRC Press, 2001. p. 39-70.

HILL, D. et al. Medical image registration. **Physics and Medical Biology**, v. 46, n. 1, p. 1-45, 2001.

LESTER, H.; ARRIDGE, S. A survey of hierarchical non-linear medical image registration. **Pattern Recognition**, v. 32, n. 1, p. 129-149, 1999.

LEWIS, J. P. Fast normalized cross-correlation. In: ______. Fast template matching, **Vision Interface**, p. 120-123, 1995. Disponível em: < http://scribblethink.org/Work/nvisionInterface/nip.pdf>. Acesso em: 20 nov 2011.

MAINTZ, J.; VIERGEVER, M. A survey of medical image registration. **Medical Image Analysis**, v. 2, n. 1, p. 1-36, 1998.

MÄKELÄ, T. et al. A review of cardiac image registration methods. **IEEE Transactions On Medical Imaging**, v. 21, n. 9, p. 1011-1021, 2002.

MATHWORKS. **MATLAB R2011b Documentation.** Disponível em: http://www.mathworks.com/help/index.html>. Acesso em: 20 nov 2011.

MAURER, C.; FITZPATRICK, J. A review of medical image registration. In: MACIUNAS, R. J. **Interactive Image Guided Neurosurgery**. Park Ridge, EUA: American Association of Neurological Surgeons, 1995, p. 17-44.

MENEGHETTI, J. C.; SMANIO, P.; RAMOS, C. D. Medicina nuclear na doença arterial coronária. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 19, n. 3, p. 284-302, 2009.

METCALFE, M. J. The cardiovascular system. In: SHARP, P. F.; GEMMEL, H. G.; MURRAY, A. D. **Practical Nuclear Medicine**. London: Springer, 2005. p. 163-178.

NELDER, J.A.; MEAD, R, A Simplex Method for Function Minimization, **Computer Journal**, v. 7, n. 4, p. 308–313, 1965.

NG, L.; IBANEZ, L. Medical image registration: concepts and implementation. In: YOO, T. S. **Insight into images:** principles and practice for segmentation, registration, and image analysis. Wellesey: A K Peters, 2004. p. 239-306.

OLIVEIRA, L.; AZEVEDO-MARQUES, P. Corregistration of brain SPECT and magnetic resonance images using anatomical features. **Journal of Digital Imaging**, v. 13, p. 196-199, 2000. Supplement.

OLIVEIRA, L. F. **Algoritmo para transformação de coordenadas em procedimentos de fusão de imagens**. 2000. 80 f. Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação da Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2000.

OLIVEIRA, L. F. **Fusão de imagens 3D para localização e quantificação de zona epileptogênica.** 2005. 133 f. Tese (Doutorado em Clínica Médica) — Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

OLIVEIRA, L. F.; PÁDUA, R. D. S.; CASTRO, A. A.; SIMÕES, M. V. Uma nova metodologia para criação de mapa polar em imagens de cintilografia miocárdica. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE INFORMÁTICA EM SAÚDE, 10., 2006, Florianópolis. **Resumos...** Florianópolis: 2006.

PÁDUA, R. D. S. et al. Auxílio à detecção de anormalidade perfusional miocárdica utilizando atlas de SPECT e registro de imagens: resultados preliminares. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 41, n. 6, 2008.

PATZER, G. P. **Método automático para criação de mapas polares baseado em alinhamento de imagens.** 2011. 68 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Informação) – Universidade Federal do ABC, Santo André, 2011.

PORTO, C. C.; RASSI, S. Coração: noções de anatomia e fisiologia. In: PORTO, C. C. **Semiologia Médica**. 5. ed. Goiânia: Guanabara Koogan, 2005. p. 387-395.

ROBILOTTA, C. C. Emission tomography: SPECT and PET. **Computación y Sistemas**, v. 7, n. 3, p. 167-174, 2004.

SHARP, P. F.; GOATMAN, K. A. Nuclear medicine imaging. In: SHARP, P. F.; GEMMEL, H. G.; MURRAY, A. D. **Practical Nuclear Medicine**. London: Springer, 2005. p. 1-19.

SLOMKA, P. et al. Automated 3-D spatial integration of 18-F FDG wholebody PET with CT. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 41, n. 6, p. 59P, 2000.

SLOMKA, P. et al. Automated nonlinear 3-D registration of 18-F wholebody PET with thoracic CT. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 42, n. 5, p. 11P, 2001a.

SLOMKA, P. et al. Three-dimensional demarcation of perfusion zones corresponding to specific coronary arteries: application for automated interpretation of myocardial SPECT. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 10, n. 11, p. 2120-2126, 1995a.

SLOMKA, P. et al. Automated alignment and sizing of myocardial stress and rest scans to three-dimensional normal templates using an image registration algorithm. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 36, n. 6, p. 1115-1122, 1995b.

SLOMKA, P. et al. Automated three-dimensional quantification of myocardial perfusion and brain SPECT. **Computerized Medical Imaging and Graphics**, v. 25, p. 153-164, 2001b.

VAN DEL ELSEN, P.; POL, E. J.; VIERGEVER, M. Medical image matching: a review with classification. **IEEE Engineering Medicine Biology**, v. 12, n. 2, p. 16-39, 1993.

VAN TRAIN, K. et al. Quantitative analysis of stress thallium-201 myocardial scintigrams: a multicenter trial. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 27, p. 17-25, 1986.