UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS

LEON PAIXÃO MENEZES

Desenvolvimento de filtros baseados em transformadas wavelet para espectroscopia por Ressonância Magnética

São Carlos 2017

LEON PAIXÃO MENEZES

Desenvolvimento de filtros baseados em transformadas wavelet para espectroscopia por Ressonância Magnética

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Física Aplicada

Opção: Física Biomolecular

Orientador: Prof. Dr. Fernando Fernandes

Paiva

Versão Original

São Carlos 2017 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 revisada pelo Serviço de Biblioteca e Informação do IFSC, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Menezes, Leon Paixão
 Desenvolvimento de filtros baseados em
transformadas wavelet para espectroscopia por
Ressonância Magnética / Leon Paixão Menezes;
orientador Fernando Fernandes Paiva -- São Carlos,
2017.
 101 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação em Física Biomolecular) -- Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, 2017.

1. Espectroscopia por ressonância magnética. 2. Processamento de sinais digitais. 3. Transformada Wavelet. I. Paiva, Fernando Fernandes, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Leon Paixão Menezes

Dissertação apresentada ao Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de Concentração: Física Aplicada - Opção: Física Biomolecular.

Aprovado(a) em: 24/11/2017

Comissão Julgadora

Dr(a). Fernando Fernandes Paiva

Instituição: (IFSC/USP)

Dr(a). Renata Ferranti Leoni

Instituição: (FFCLRP/USP)

Dr(a). Rodrigo Capobianco Guido

Instituição: (UNESP/São José do Rio Preto)

Dedico este trabalho a toda experiência vivida no decorrer deste mestrado, que transformou o eu de ontem em um novo eu de amanhã.

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Fernando Fernandes Paiva, tanto pelos ensinamentos e supervisão no desenvolvimento da parte técnica deste trabalho, quanto pela paciência, respeito e apoio diante das dificuldades que enfrentei nestes últimos anos. Este trabalho não teria sido concluído sem esse equilíbrio entre cobranças e suporte nos piores momentos.

Também agradeço à toda minha família, em especial a meus pais e meu irmão, que me deram apoio incondicional para a realização deste trabalho. Quando achei que não seria capaz de concluí-lo, todas as palavras de encorajamento e todo amor demonstrado nas preocupações e cuidados prestados foram essenciais para que eu pudesse perseverar diante das adversidades.

A todos os amigos que me acompanharam ao longo destes anos. Tanto àqueles que estiveram mais presentes ao longo de toda essa jornada, quanto aos que, por limitações de distância ou tempo, infelizmente não puderam estar mais próximos. E também, àqueles que sentiram minha ausência conforme o decorrer do trabalho, um pedido de desculpas: que nesta próxima etapa de minha vida cruzemos novamente nossos caminhos, e tenhamos novos bons momentos para recordar.

Por fim, meus agradecimentos ao Instituto de Física de São Carlos, pela infraestrutura e recursos disponibilizados para este trabalho, bem como à CAPES pela concessão da bolsa de mestrado.

"Onde todas as respostas são possíveis, nenhuma resposta tem significado."

Isaac Asimov

RESUMO

MENEZES, L. P. Desenvolvimento de filtros baseados em transformadas wavelet para espectroscopia por Ressonância Magnética. 2017. 101 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2017.

Existe hoje uma grande diversidade de técnicas modernas na física médica que são fundamentadas na tecnologia de ressonância magnética nuclear. Dentre estas, a espectroscopia por ressonância magnética é utilizada para medir a concentração de determinados metabólitos no paciente, permitindo o diagnóstico de doenças através de anormalidades no resultado. Dadas as limitações experimentais para melhorar a aquisição do sinal, seja na parte instrumental ou ainda pela necessidade de minimizar o tempo total dos exames, a utilização de técnicas de processamento de sinais apresenta soluções para a melhor visualização e manipulação do sinal estudado. Dentre estas, está o uso de filtros para atenuar os impactos do ruído nos áreas dados amostrados. Recentemente. diversas que necessitam processamento de sinais têm explorado implementações de filtros que utilizam a transformada wavelet, apresentando resultados promissores com esta nova abordagem. Partindo de estudos prévios na área de espectroscopia por ressonância magnética, implementamos neste trabalho filtros com transformada wavelet, utilizando a metodologia Wavelet Shrinkage Denoising (WSD). A etapa de maior importância deste procedimento é o cálculo do limiar, isto é, o valor a partir do qual os coeficientes devem ser considerados uma representação de ruído (e portanto atenuados); além do método descrito anteriormente na literatura, foram desenvolvidas neste trabalho outras duas novas formas para este cálculo, totalizando três filtros. O primeiro método utiliza a estimativa de risco não-enviesada de Stein (SURE), o segundo uma estimativa do desvio padrão característico do ruído, calculado em uma porção sem picos do espectro, e o terceiro, por fim, introduz informação do sinal à etapa de limiarização, utilizando um procedimento de fitting para estimar regiões do espectro a serem preservadas. A performance destes filtros foi comparada entre si, e também com um método de referência utilizando a transformada de Fourier, primeiro em sinais simulados, e em seguida em sinais in

vivo experimentais. Os resultados apresentam uma grande melhora na performance anteriormente documentada, com proposições de novas formas de explorar o potencial de filtros baseados em transformada wavelet.

Palavras-chave: Espectroscopia por ressonância magnética. Processamento de sinais digitais. Transformada Wavelet.

ABSTRACT

MENEZES, L. P. Development of wavelet transform based filters for magnetic resonance spectroscopy. 2017. 101 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2017.

Many of today techniques in medical physics are based on nuclear magnetic resonance technology. Among these, magnetic resonance spectroscopy is used to measure the concentration of certain metabolites in the patient, allowing the diagnosis of diseases through abnormalities in the results. Given the experimental limitations to improve the quality of the acquired signal, either by instrumental methods or due to the need to minimize the total time elapsed on exams, employing signal processing techniques presents solutions for best visualization and manipulation of the studied signal. Among these, there is the development of filters to mitigate the impacts of noise on the sampled data. Recently, several areas that require signal processing have explored filter implementations that use the wavelet transform, presenting promising results with this new approach. Based on previous studies in the area of magnetic resonance spectroscopy, we implemented wavelet transform filters using the Wavelet Shrinkage Denoising (WSD) methodology. A crucial step in this procedure is the calculation of the threshold, as this value establishes which coefficients are to be considered a noise representation (and therefore attenuated); in addition to the method described previously in the literature, two other new proceedures were developed in this work, totaling three filters. The first method uses the Stein unbiased risk estimator (SURE), the second an estimate of the characteristic standard deviation of the noise, calculated in a portion without peaks of the spectrum, and the third, finally, inputs information from the signal at the thresholding using a fitting procedure to estimate regions of the spectrum that must be preserved. The performance of these filters was compared between each other, and also to a reference method using the Fourier transform, first on simulated signals, and then on experimental in vivo signals. Results show a great improvement compared to performance previously documented, bringing new ways to explore the potential of filters based on wavelet transform.

Keywords: Magnetic resonance spectroscopy. Digital signal processing. Wavelet transform.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Ilustração da quebra de degenerescência da energia de um estado quântico quando submetido a um campo magnético. Neste caso, como o valor de spin é ½, a separação ocorre em dois níveis de energia.	31
Figura 2 -	Representação das relações geométricas entre os vetores de campo $B0$ e de momento magnético μ . O produto vetorial realizado para obter o torque descreve um movimento de precessão em torno do eixo do campo magnético	34
Figura 3 -	Diagrama contrapondo o referencial estático (CL), definido pelos eixos x , y e z , com o referencial em CG e seus respectivos eixos x' , y' e z' . Este é descrito girando ao longo do plano xy com frequência angular igual à frequência de Larmor $\omega 0$	36
Figura 4 -	Rotação do momento magnético $\mu(t)$ ao longo da aplicação de um pulso de ressonância magnética, representado em CG (a) e em CL (b)	37
Figura 5 -	Representação da componente longitudinal de magnetização Mz em relaxação após um pulso de 90° .	42
Figura 6 -	Magnetização Mx em relaxação transversal após um pulso de ressonância magnética. Em azul, está a curva de decaimento exponencial, que caracteriza o módulo da magnetização em CG; em verde, uma representação da magnetização detectada em CL	44
Figura 7 -	Através da aplicação de um pulso de 90°, o vetor de magnetização total (de módulo $M0$) é girado até atingir o plano transversal, aqui representado em CG. Após determinado tempo, os vários vetores que compõem esta magnetização começam a se dispersar sobre o plano devido à pequenos desvios da frequência do movimento de precessão	44
Figura 8 -	Após a aplicação de um pulso de 180º, os vários vetores que anteriormente se dispersavam invertem o sentido de rotação, em um processo de refocalização da magnetização no plano transversal	45
Figura 9 -	Representação do sinal capturado na bobina após a aplicação de dois pulsos de ressonância magnética. O primeiro gira a magnetização para o plano transversal, que decai rapidamente devido à relaxação descrita por $T2*$, enquanto o segundo refocaliza a magnetização após o mesmo intervalo de tempo entre a aplicação dos dois pulsos.	46
Figura 10 -	Exemplo de um espectro obtido por espectroscopia por ressonância magnética em um cérebro de rato, com indicação dos metabólitos representados pelos picos. O eixo horizontal invertido é uma convenção utilizada na espectroscopia por ressonância magnética. O pico de água em 4,7 ppm geralmente é removido pelas distorções que introduz no sinal, não sendo aqui representado.	49
Figura 11 -	Ao realizar a transformada de Fourier de um FID, obtém-se picos lorentzianos no domínio da frequência, descritos por uma componente real (absortiva) e outra imaginária (dispersiva)	53
Figura 12 -	Quando o vetor de magnetização apresenta uma fase inicial φ em relação ao eixo onde é realizada a coleta do sinal, a transformada de Fourier do FID resulta em picos com componentes híbridas das formas absortiva e dispersiva. Como a interpretação de um espectro com muitas componentes é dificultado com picos apresentando essas variações de forma, geralmente é realizado um processo de correção de fase.	54

Figura 13 -	- Duas formas de visualizar a distribuição gaussiana. Em (a) é apresentada a curva de densidade de probabilidade, enquanto em (b) é ilustrado o perfil de uma distribuição aleatória. A medida de desvio padrão σ foi explicitada em ambas representações	61
Figura 14 -	- Alguns exemplos de funções wavelet. Na letra (a) está representada a dMey (utilizada neste trabalho), (b) coif1, (c) db3, (d) sym7	64
Figura 15 -	- Procedimento de amostragem diádica em relação aos parâmetros $ au$ e s $ au$	66
Figura 16 -	Decomposição em múltiplos níveis de detalhe utilizando pares de filtros passa-baixa e passa alta. A cada etapa de decomposição, o uso de uma dilatação da wavelet sobre os coeficientes de aproximação resulta em mais informações relacionadas a frequências gradativamente menores	68
Figura 17 -	Representação dos coeficientes de detalhe e aproximação em uma análise de multirresolução. Cada dilatação da wavelet corresponde a uma banda de frequência menor dentre os coeficientes de detalhe. Os coeficientes de aproximação, por sua vez, apresentam uma banda simétrica à do último nível de detalhe, cobrindo as menores frequências restantes.	70
Figura 18 -	Representação da ação dos diferentes métodos de limiarização (duro e suave)	71
Figura 19 -	Região sem picos do espectro utilizada para o cálculo do desvio padrão σm do ruído.	76
Figura 20 -	- Diagrama com procedimentos realizados no filtro de Fourier.	76
Figura 21 -	- Diagrama com procedimentos realizados no filtro wavelet ao utilizar o critério de limiarização SURE. Nesta representação, cD[n] corresponde aos coeficientes de detalhe nos n níveis a serem filtrados, enquanto cA são os coeficientes de aproximação.	79
Figura 22 -	- Diagrama com procedimentos realizados no filtro wavelet ao utilizar o critério de limiarização Sigma	80
Figura 23 -	- Ilustração do procedimento de limiarização residual. Em azul, está representada a transformada wavelet do sinal; em verde, a transformada da curva fitada, e em preto o resíduo, isto é, a subtração dos dois anteriores. O limiar calculado pelo critério Sigma é indicado pelas linhas em vermelho	81
Figura 24 -	Diferença na sensibilidade a erros no <i>fitting</i> através de dois procedimentos: em (a), os coeficientes do <i>fitting</i> são usados para reconstituir o sinal após a limiarização residual; em (b), é utilizado o método de limiarização compensada, que replica as operações de subtração da etapa anterior sobre os coeficientes de detalhe que representam o sinal.	82
Figura 25 -	- Diagrama com procedimentos realizados no filtro wavelet ao utilizar o critério de limiarização <i>Fit</i>	83
Figura 26 -	- Diagrama com procedimentos realizados em sinais simulados para a análise dos filtros implementados	84
Figura 27 -	- Diferentes relações sinal-ruído utilizadas nos sinais simulados	85
Figura 28 -	- Filtragem de um sinal simulado pelo filtro de Fourier. Abaixo é possível observar o resíduo, com as linhas vermelhas delimitando o desvio padrão calculado σm	86
Figura 29 -	- Filtragem de um sinal simulado, utilizando o filtro wavelet com o critério de limiarização SURE. Em (a), somente um nível de coeficientes é utilizado, enquanto	

	em (b) são empregados dois níveis. É possível observar como, no segundo caso, as linhas do espectro ficam gravemente distorcidas, o que é evidenciado pela forma do resíduo.	88
Figura 30	- Filtragem de um sinal simulado com o filtro wavelet utilizando o critério sigma de limiarização. Pode-se observar, no resíduo abaixo, que os picos estão sendo atenuados, devido ao procedimento de limiarização suave	89
Figura 31	- Filtragem de um sinal simulado com filtro wavelet utilizando o critério Fit de limiarização.	91
Figura 32 ·	- Comparação entre os quatro filtros desenvolvidos, aplicados em dois espectros de diferente relação sinal-ruído. O sinal contaminado com ruído é representado em vermelho, o método de referência (Fourier) em verde, e em azul os três filtros implementados com transformada wavelet (SURE, Sigma, Fit), apresentados de cima para baixo nesta ordem.	92
Figura 33	- Comparação entre os quatro filtros desenvolvidos, aplicados em quatro diferentes espectros obtidos experimentalmente.	94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Parâmetros empregados nos picos dos sinais simulados, obtidos a partir de um de uma espectroscopia de voxel único do cérebro de um paciente saudável74
Tabela 2 -	Desempenho médio do filtro de Fourier em sinais simulados com diferentes SNR86
Tabela 3 -	Desempenho médio do filtro wavelet utilizando o critério SURE em sinais simulados com diferentes SNR
Tabela 4 -	Aumento no ganho médio de SNR conforme quantidade de níveis de decomposição, utilizando o filtro wavelet com critério Sigma de limiarização em sinais simulados
Tabela 5 -	Desempenho médio do filtro wavelet utilizando o critério Sigma em sinais simulados com diferentes SNR
Tabela 6 -	Desempenho médio do filtro wavelet utilizando o critério Fit em sinais simulados com diferentes SNR
Tabela 7 -	Comparação entre os diferentes ganhos médios de SNR apresentados cada método de filtragem estudado93

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AWGN Addictive White Gaussian Noise

CG Coordenadas Girantes

CL Coordenadas de Laboratório

FFT Fast Fourier Transform

MRI Magnetic Resonance Imaging

MRS Magnetic Resonance Spetroscopy

QMF Quadrature Mirror Filter

RF Radiofrequência

RM Ressonância Magnética

SNR Signal to Noise Ratio

SURE Stein unbiased risk estimator

SVS Single Voxel Spectroscopy

WSD Wavelet Shrinkage Denoising

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
2	RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	27
2.1	Introdução histórica	27
2.2	SPIN E COMPORTAMENTO MAGNÉTICO NUCLEAR	
2.3	EFEITO ZEEMAN	30
2.4	DESCRIÇÃO CLÁSSICA DO MOMENTO MAGNÉTICO EM MOVIMENTO DE	
	PRECESSÃO	
2.5	EXCITAÇÃO DO MOMENTO MAGNÉTICO NUCLEAR ATRAVÉS DE PULSOS DE RF	
2.6	CONSIDERAÇÕES PARA UM MODELO MACROSCÓPICO	
2.7	RELAXAÇÃO E EQUAÇÕES DE BLOCH	
2.8	DISTINGUINDO OS DIFERENTES MOMENTOS MAGNÉTICOS NUCLEARES	
2.9	OBTENÇÃO DO ESPECTRO ATRAVÉS DA TRANSFORMADA DE FOURIER	50
3	PROCESSAMENTO DE SINAIS DE RM	57
3.1	REPRESENTAÇÃO DIGITAL DO SINAL	58
3.2	UMA DESCRIÇÃO ESTATÍSTICA PARA O RUÍDO	
3.3	TRANSFORMADA DE FOURIER EM SINAIS DIGITAIS	
3.4	Transformadas Wavelet	63
3.4.1	FUNÇÕES WAVELET	64
3.4.2	Transformada Wavelet Discreta	65
3.4.3	ANÁLISE DE MULTIRRESOLUÇÃO	
3.4.4	FILTRAGEM ATRAVÉS DE TRANSFORMADAS WAVELET	68
4	MÉTODOS	73
4.1	SINAIS UTILIZADOS	73
4.2	PROCEDIMENTOS PARA O CÁLCULO DA RELAÇÃO SINAL-RUÍDO DO SINAL	75
4.3	METODOLOGIA DOS FILTROS IMPLEMENTADOS	76
4.3.1	FILTRO DE FOURIER	76
4.3.2	FILTROS WAVELET	77
4.3.2.1	Critério de limiarização SURE	79
4.3.2.2	Critério de limiarização <i>Sigma</i>	
	Critério de limiarização <i>Fit</i>	
4.4	METODOLOGIA DE AVALIAÇÃO DOS FILTROS	83
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	85
5.1	SINAIS SIMULADOS	85
5.2	FILTRO DE FOURIER	
5.3	WSD com critério SURE	
5.4	WSD COM CRITÉRIO SIGMA	
5.5	WSD com critério Fit	
5.6	COMPARAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES MÉTODOS	92
5.7	APLICAÇÃO EM SINAIS IN VIVO	
6	Conclusão	97
	Referências	99

1 Introdução

Uma importante aplicação das técnicas de ressonância magnética (RM) se dá em sua utilização no contexto clínico. Dentre seus destaques em relação a outras técnicas concorrentes, está a possibilidade de diagnósticos não-invasivos, o que minimiza as complicações médicas e permite exames com maior conforto. Um amplo leque de técnicas vem sendo desenvolvido para diferentes objetivos, seja através da obtenção de imagens, permitindo a visualização dos tecidos internos do paciente, ou ainda através de técnicas de espectroscopia, que envolvem analisar determinados metabólitos para o diagnóstico de doenças; neste trabalho atuamos nesta última abordagem, também conhecida como espectroscopia por ressonância magnética (MRS, do inglês *Magnetic Resonance Spectroscopy*).

Uma etapa central desta técnica é o procedimento de quantificação, que calcula a concentração destes metabólitos a partir dos picos no espectro. Para isso, é necessário que o sinal tenha suficiente qualidade para os algoritmos realizarem suas estimativas; na prática, os sinais coletados apresentam ruído, que pode ser compreendido como uma imprecisão das medidas. Uma forma de lidar com isso é tomar médias de várias amostragens, tal que estas sejam suficiente para a informação no espectro ser compreensível. No entanto, este procedimento aumenta muito o tempo necessário para a coleta do sinal, o que por sua vez aumenta o tempo a que o paciente se submete ao exame e estabelece limites para a precisão alcançável na espectroscopia. Um outro caminho possível é o uso de ferramentas de processamento de sinais, que consistem em técnicas e algoritmos capazes de melhorar a qualidade do sinal, tais como filtros e representações alternativas do sinal, que por sua vez permitem diferentes formas de manipulação e de extração de informações.

Abordagens utilizando transformadas wavelet vem sendo recentemente desenvolvidas para diversas aplicações que também demandam o processamento de seus sinais. Muitas metodologias utilizam a transformada de Fourier, ou ainda algoritmos para seu cálculo otimizado, como a Transformada Rápida de Fourier (FFT, do inglês *Fast Fourier Transform*), de forma recorrente para a representação do sinal no domínio das frequências. A utilização de funções wavelet introduz uma nova forma de representação, abrindo novos horizontes na exploração dos dados

adquiridos.

Seguindo estudos anteriores na área de espectroscopia por ressonância magnética¹, neste trabalho exploramos os potenciais de filtros implementados com a transformada wavelet, em um procedimento conhecido por WSD (do inglês *Wavelet Shrinkage Denoising*). Para isso, foram estudados como os diferentes parâmetros envolvidos no processo podem ser otimizados para obter a melhor performance possível dos filtros desenvolvidos. Ao longo destes estudos, desenvolvemos duas novas metodologias para abordar sinais de espectroscopia, que serão discutidas ao longo deste trabalho, cuja estrutura é sintetizada a seguir.

No capítulo 2, o fenômeno de ressonância magnética nuclear é amplamente descrito, explorando desde seus princípios teóricos até o modelo final utilizado para representar o sinal. No capítulo 3, por sua vez, é explorada a perspectiva de processamento de sinais na espectroscopia por RM, cobrindo dos conceitos básicos aos fundamentos teóricos da transformada wavelet e sua utilização para a filtragem de sinais. No capítulo 4, são apresentadas as metodologias utilizadas no desenvolvimento deste trabalho, enquanto no capítulo 5 são abordados os resultados obtidos e respectivas discussões. Por fim, o capítulo 6 conclui a dissertação, apresentando as considerações finais a serem realizadas.

2 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

2.1 Introdução histórica

Ao longo dos últimos séculos, o desenvolvimento científico permitiu a compreensão e a interação com a matéria em níveis além da nossa percepção sensorial. O desenvolvimento da teoria do eletromagnetismo no século XIX, aliado às inovações tecnológicas decorrentes do domínio de suas aplicações, conduziram à observação de novos fenômenos que desafiavam os paradigmas vigentes na época. Em 1895, com a descoberta dos raios X por Wilhelm Röntgen, constatou-se que era possível atravessar corpos com radiação, e desta forma obter informações sobre sua composição interna. Este fenômeno inaugurou uma série de contribuições da física moderna para a medicina, oferecendo novos recursos para diagnósticos em exames clínicos. No entanto, como foi verificado mais tarde, esta radiação causa danos a tecidos vivos devido à sua demasiada energia, o que limita suas aplicações.² Outros experimentos contemporâneos se aprofundaram na estrutura da matéria, conduzindo à descoberta das partículas atômicas. Junto de outros problemas teóricos em aberto na época, como a radiação de corpos negros, motivou-se desta forma o desenvolvimento da mecânica quântica.

Max Planck e Albert Einstein introduziram a discretização da energia em suas teorias, e experimentos foram realizados para verificar esse fenômeno. Em 1922, Otto Stern e Walter Gerlach comprovaram que o momento angular em regimes quânticos assumia valores discretos. Wolfgang Pauli, no desenvolvimento de um modelo teórico que explicasse as linhas espectrais observadas por experimentos contemporâneos, empregou em seus cálculos um novo grau de liberdade, expresso em termos de um número quântico que viria a ser conhecido como spin. Em sua primeira formulação do princípio de exclusão, Pauli determinou que dois elétrons não poderiam compartilhar do mesmo estado quântico, que foi definido através de um total de quatro números quânticos (o spin sendo um destes). Ao longo da década de 20, o desenvolvimento teórico das implicações do spin na estrutura da matéria foi realizado principalmente por Paul Dirac e Enrico Fermi. Em termos experimentais, Stern comprovou em 1933 a existência do momento magnético do próton (núcleo do átomo mais simples, o hidrogênio), estendendo a propriedade de spin também para

partículas nucleares.

Além de conseguir detectar sua existência, logo formas de manipular essa propriedade foram desenvolvidas. Um trabalho notável foi desenvolvido por Rabi na década de 30, permitindo a primeira observação do fenômeno da Ressonância Magnética Nuclear sobre feixes de hidrogênio. Ele descobriu que era possível interagir com o spin do núcleo, invertendo sua orientação magnética quando ele absorvesse ondas eletromagnéticas de uma frequência específica. Além disso, era possível detectar a emissão de ondas de mesma frequência quando o spin regressava à orientação de menor energia. Esta frequência é conhecida como frequência de Larmor, e caracteriza o fenômeno de ressonância magnética, como será detalhado mais adiante. Em 1946, Felix Bloch e Edward Purcell introduziram avanços ao reproduzir o efeito em amostras líquidas e sólidas, respectivamente. Bloch também apresentou um modelo físico que descrevia a magnetização nuclear em função do tempo, com equações que incluíam o fenômeno de relaxação magnética.

Uma descoberta muito importante dentro do domínio da espectroscopia foi a detecção do deslocamento químico, em 1949, por Proctor e Yu. Como o núcleo não responde apenas ao campo magnético externo aplicado, mas a um campo resultante da interação de diversos fatores no ambiente químico em que está inserido, núcleos dentro de uma mesma molécula podem absorver energias em diferentes frequências de ressonância e revelar informações sobre seu ambiente.

Dentre as principais colaborações mais recentes, em 1973 Paul Lauterbur desenvolve uma forma de produzir imagens através de ressonância magnética, aplicando gradientes magnéticos para codificar informação espacial.⁸ Isto é, com a aplicação de um campo magnético que varia espacialmente, a frequência de ressonância local é alterada de forma a carregar a informação do lugar em estava o núcleo. Outra colaboração de grande destaque veio de Peter Mansfield, que propôs uma forma eficiente de gerar imagens utilizando adicionalmente codificação de frequência e fase a partir da utilização de gradientes magnéticos, com o formalismo da transformada de Fourier para a interpretação rápida destes dados.⁹⁻¹⁰

A seguir, serão explicados os conceitos básicos por trás da técnica de Ressonância Magnética Nuclear.

2.2 SPIN E COMPORTAMENTO MAGNÉTICO NUCLEAR

A matéria apresenta diferentes propriedades fundamentais, evidenciadas sob interações adequadas ao fenômeno que descrevem. A massa, por exemplo, pode ser facilmente percebida através da força peso, em resposta ao campo gravitacional. A carga elétrica, por sua vez, pode ser demonstrada com simples experimentos de eletrostática. Outra propriedade, mais difícil de ser observada, diz respeito à resposta de partículas subatômicas a campos magnéticos.

Estas partículas podem ser descritas por números quânticos, relacionados aos níveis discretos de energia contida no sistema atômico analisado. Um destes é o momento angular, que se comporta ligeiramente diferente do seu análogo na mecânica clássica. Experimentalmente, observa-se que, além da componente de origem orbital, originada por movimentos de rotação em torno de um eixo, no regime quântico também existe uma outra componente, de origem intrínseca, relacionada ao comportamento da partícula em resposta a forças eletromagnéticas.

As primeiras explicações sobre esse fenômeno se apoiaram na analogia com um dipolo elétrico em rotação (daí a origem do termo spin para designar essa componente do momento angular). Desta forma, era possível explicar as diferenças observadas nos momentos angulares medidos no experimento de Stern-Gerlach, pois este movimento de rotação da partícula carregada geraria um campo eletromagnético próprio, responsável pelos desvios observados. No entanto, hoje se sabe que esta não é uma interpretação razoável, dado que seria necessário que essas partículas girassem em velocidades proibidas pela teoria da relatividade, além de que a existência do spin em nêutrons não poderia ser explicada. Tratar partículas atômicas como corpúsculos sólidos leva a diversas inconsistências, por isso é mais apropriado levar em conta as interpretações mais modernas da mecânica quântica, que se apoiam na dualidade onda-partícula para explicar a natureza não intuitiva dos fenômenos observados. O spin é melhor compreendido como uma grandeza vetorial presente na mecânica quântica, sem análogo clássico, associado à observação de momento angular intrínseco à partícula em resposta a interações eletromagnéticas.

Cada próton e cada nêutron contribui com sua parcela individual para o momento angular do núcleo, gerando um "spin" relativo a todo o núcleo atômico. Caracterizando este por seu número atômico (Z), o número de prótons que possui, e

seu número de massa (A), a soma de prótons e nêutrons no núcleo, é observado que, quando ambos números são pares, o spin resultante é nulo. Isto se justifica pelo princípio de exclusão de Pauli, que determina que pares de spin tendem a ter orientação oposta entre si, anulando suas contribuições para a magnetização. Logo é esperado que, se tanto o número de prótons quanto o de nêutrons for par (o que é o mesmo que afirmar que os números atômico e de massa são ambos pares), não se observe um spin nuclear. Portanto, núcleos de átomos como $^{12}_{6}$ C e $^{16}_{8}$ O não apresentam o comportamento magnético necessário para a técnica de RM.

Caso pelo menos um destes números seja ímpar, a soma das contribuições resulta em um spin não nulo, o que por sua vez indica que este núcleo é susceptível a interação eletromagnética. Este é o caso do átomo de hidrogênio, cujo núcleo possui apenas um próton. Devido à sua abundância em tecidos vivos e compostos orgânicos, o fenômeno de RM foi amplamente estudado e desenvolvido para este tipo de núcleo.

A seguir será abordado, em mais detalhes, como esta propriedade pode ser utilizada através do efeito Zeeman, permitindo que o sistema seja excitado para, ao retornar ao estado de menor energia, emitir ondas de radiofrequência com informação a respeito do núcleo.

2.3 EFEITO ZEEMAN

Quando um núcleo de spin não nulo é submetido a um campo magnético estático B_0 , ocorre o chamado efeito Zeeman. Por consequência da interação entre ambos, diferentes estados quânticos que possuem o mesmo nível de energia (nesta condição, o nível de energia é dito degenerado), ao terem a simetria espacial alterada por este campo externo, passam a apresentar diferentes energias características. O número de spin determina quantos estados energéticos são possíveis após a quebra de degenerescência ocasionada pelo campo, através da relação n=2S+1. O núcleo de hidrogênio, que possui spin ½, tem, portanto, dois estados energéticos, um associado ao alinhamento do spin paralelo ao campo, e outro ao sentido antiparalelo, como ilustrado pela figura 1 a seguir.

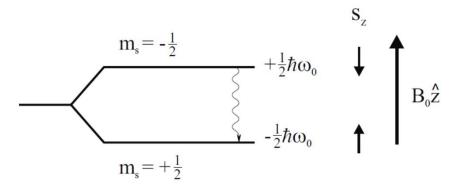


Figura 1 - Ilustração da quebra de degenerescência da energia de um estado quântico quando submetido a um campo magnético. Neste caso, como o valor de spin é ½, a separação ocorre em dois níveis de energia.

Fonte: Adaptada de BROWN¹¹

Nas condições experimentais, o sinal obtido pela técnica de ressonância magnética é composto pela interação com muitos núcleos simultaneamente, de forma que se observa uma média macroscópica da magnetização. Como os efeito Zeeman primeiros estudos espectroscópicos do desenvolvimento da mecânica quântica, as primeiras descrições deste fenômeno se apoiaram em um modelo clássico, baseado no comportamento de uma partícula carregada em um campo magnético. Desta forma, é esperado que esta partícula faça o movimento de precessão em torno do eixo estabelecido pelo campo B_0 , como será melhor explicado na seção seguinte. Este fenômeno é análogo ao que ocorre com um pião, que faz movimento semelhante de oscilação em torno de um eixo devido à atuação da força gravitacional. Dada a massa m e a carga elétrica q da partícula, a frequência angular ω_0 deste movimento, conhecida por frequência de Larmor, é calculada por:

$$\omega_0 = \gamma B_0, \ \gamma \equiv -\frac{q}{2m} \tag{1}$$

No entanto, observa-se que este fenômeno, no regime quântico, apresenta um desvio para determinados objetos. Introduziu-se desta forma um fator g à constante giromagnética γ (definida acima no regime clássico), associado à contribuição do spin para o momento angular total da partícula. Como o cálculo deste fator se torna complicado ao levar a interação de muitos corpos, vários núcleos tiveram sua constante medida experimentalmente. 12

Desta forma, ao descrever a interação do momento angular total \vec{J} do núcleo com um campo magnético, a constante giromagnética pode ser utilizada para

fornecer as grandezas físicas adequadas, além de introduzir a correção do fator g para o momento angular intrínseco observado em objetos quânticos. Podemos então definir o momento magnético nuclear $\vec{\mu}$ como:

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{J} \tag{2}$$

A energia que os diferentes estados podem assumir devido ao efeito Zeeman são dados por:

$$E = -\vec{\mu}.\vec{B}_0 = -\mu_z B_0 \tag{3}$$

Por sua vez, a projeção do momento magnético no eixo do campo B_0 (tipicamente \hat{z}), onde será observada a quebra de degenerescência, pode ser expressa como:

$$\mu_z = -\gamma m\hbar \tag{4}$$

em que m é o número quântico de spin e $\hbar = {h}/{2\pi}$ é a constante reduzida de Planck, que possui grandeza física de momento angular. Desta forma, temos que a energia característica de cada spin é dada por:

$$E = -\gamma \hbar m B_0 \tag{5}$$

Como o núcleo de hidrogênio tem spin ½, a diferença entre os dois valores de energia possíveis resulta em:

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 \tag{6}$$

Isto é, a separação entre os níveis é proporcional ao campo magnético utilizado. Fazendo um paralelo deste resultado com a fórmula de Planck-Einstein, dada por $E=\hbar\omega_0$, temos que a frequência de emissão e absorção de energia (que no regime quântico só ocorre em pacotes discretos de frequência, responsáveis pela transição entre níveis energéticos) é dada pela mesma frequência de Larmor anteriormente definida em pela equação (1), isto é:

$$\omega_0 = \gamma B_0 \tag{7}$$

As duas perspectivas se complementam: se por um lado a natureza do fenômeno está associada aos domínios da quântica, a abordagem clássica consegue simplificar os conceitos através de suas analogias. Os detalhes de como o spin é

manipulado experimentalmente serão daqui em diante explicados através da visão clássica pela maior simplicidade.

2.4 DESCRIÇÃO CLÁSSICA DO MOMENTO MAGNÉTICO EM MOVIMENTO DE PRECESSÃO

Assim como o momento linear se conserva até que uma força atue sobre o sistema, também o momento angular se conserva até que sujeito a um torque. Quando a origem desta força é eletromagnética, podemos expressar o comportamento da partícula em função do campo através de:

$$\vec{N} = \frac{d\vec{J}}{dt} = \vec{\mu} \times \vec{B}_0 \tag{8}$$

O momento magnético $\vec{\mu}$ é uma grandeza vetorial que descreve a interação de uma partícula com um campo magnético. Pode-se pensar em uma analogia com um pequeno imã, em que o vetor representa tanto a direção espacial para o qual ele está apontado quanto a intensidade com que ele reage a este campo magnético externo. O momento angular total pode ser expresso em termos da relação do spin com a constante giromagnética, como expresso na equação (2). Desta forma, obtemos:

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma \vec{\mu} \times \vec{B}_0 \tag{9}$$

Esta formulação implica no movimento de precessão, pois o produto vetorial entre $\vec{\mu}$ e \vec{B}_0 é perpendicular ao plano formado entre estes dois vetores, como ilustrado pela figura 2. A expressão indica que, a cada diferencial de tempo analisado, esta força atua perpendicularmente a este plano, fazendo um movimento circular em torno do eixo de \vec{B}_0 . Se considerarmos o ângulo θ entre estes dois vetores e o diferencial angular $d\Phi$ que surge no movimento de precessão, como indicado na figura 2, podemos escrever:

$$|d\vec{\mu}| = \mu \sin\theta \, |d\Phi| \tag{10}$$

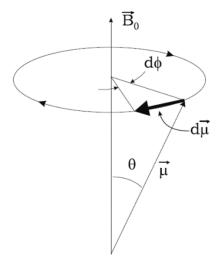


Figura 2 - Representação das relações geométricas entre os vetores de campo \vec{B}_0 e de momento magnético $\vec{\mu}$. O produto vetorial realizado para obter o torque descreve um movimento de precessão em torno do eixo do campo magnético.

Fonte: Adaptada de BROWN¹¹

Tomando o módulo da equação (9), obtém-se:

$$|d\vec{\mu}| = \gamma |\vec{\mu} \times \vec{B}_0| dt = \gamma \mu B_0 \sin \theta \, dt \tag{11}$$

Por fim, substituindo o $|d\vec{\mu}|$ por $|d\Phi|$ a partir da expressão (10), o resultado obtido é:

$$\omega_0 \equiv \left| \frac{d\Phi}{dt} \right| = \gamma B_0 \tag{12}$$

Retornamos desta forma à definição da frequência de Larmor, a partir de uma dedução em regime clássico. Embora a ressonância magnética nuclear seja um fenômeno quântico, o princípio de correspondência estabelece que medidas macroscópicas devem reproduzir os resultados obtidos pela mecânica clássica, contanto que se considere uma grande quantidade de entidades quânticas envolvidas. Uma análise mais cuidadosa da transição entre os dois regimes será realizada posteriormente na seção 2.6. A seguir será descrita a primeira parte do processo de ressonância magnética, em que o sistema é excitado através de um campo magnético oscilante.

2.5 EXCITAÇÃO DO MOMENTO MAGNÉTICO NUCLEAR ATRAVÉS DE PULSOS DE RF

Até então foi considerado a utilização de um campo magnético externo estático B_0 , isto é, cuja intensidade e direção não variam ao longo do tempo. Será introduzido agora um campo variável B_1 , sobreposto ao primeiro, através do qual são aplicados os pulsos que alteram o estado energético dos momentos magnéticos. Para abordar esse fenômeno, é conveniente uma troca de referencial, de forma a separar a contribuição do campo B_0 , responsável pelo efeito Zeeman e pelo movimento de precessão, dos fenômenos originados pelo campo B_1 .

Todo desenvolvimento matemático feito até aqui considera um referencial estático, daqui em diante designado por coordenadas de laboratório (ou CL). Se for utilizado um novo referencial, que gira em torno do eixo estabelecido por B_0 com frequência angular igual à frequência de Larmor ω_0 , o vetor de momento magnético $\vec{\mu}$ permanecerá parado ao longo do tempo, pois as coordenadas e o movimento de precessão estarão em sincronia. Desta forma, este fenômeno fica implícito nas coordenadas utilizadas, simplificando as expressões matemáticas que serão desenvolvidas a seguir. Os dois referenciais são ilustrados na figura 3; este sistema de coordenadas girantes (ou CG) pode ser expresso por:

$$CG \begin{cases} \widehat{x'} = \cos(\omega_0 t) \, \widehat{x} - \sin(\omega_0 t) \, \widehat{y} \\ \widehat{y'} = \sin(\omega_0 t) \, \widehat{x} + \cos(\omega_0 t) \, \widehat{y} \\ \widehat{z'} = \widehat{z} \end{cases}$$
 (13)

A excitação do sistema é realizada através de um campo magnético circularmente polarizado $\vec{B}_1(t)$, aplicado no plano transversal xy e com frequência ω_0 . Isto pode ser descrito matematicamente por:

$$\vec{B}_1(t) = B_1(\cos(\omega_0 t)\,\hat{x} - \sin(\omega_0 t)\,\hat{y}) = B_1\hat{x}' \tag{14}$$

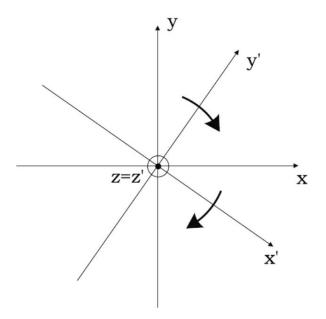


Figura 3 - Diagrama contrapondo o referencial estático (CL), definido pelos eixos x, y e z, com o referencial em CG e seus respectivos eixos x', y' e z'. Este é descrito girando ao longo do plano xy com frequência angular igual à frequência de Larmor ω_0 .

Fonte: Adaptada de BROWN¹¹

Nesta expressão, foi adotada a convenção de que o campo é aplicado no eixo x', para simplificar a análise matemática. Por fim, obtém-se o campo magnético resultante da combinação de ambos, em CG:

$$\vec{B}_{ext} = B_0 \hat{z'} + B_1 \hat{x'} \tag{15}$$

As consequências da aplicação deste campo no momento magnético, conforme descrito anteriormente, podem ser analisadas ao retomarmos a equação (9). Considerando o sistema em CG, o vetor de magnetização estará estático e não mais em precessão, isto é, ele não apresenta variação temporal, logo a contribuição deste efeito de B_o pode ser ignorada. Desta forma, a equação passa a descrever os efeitos do campo variável B_1 como um torque aplicado no plano tranversal xy, neste caso, seguindo a convenção antes estabelecida, no eixo x', conforme expresso por:

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma \vec{\mu} \times \vec{B}_{ext} = \gamma \vec{\mu} \times \vec{B}_1 \tag{16}$$

O movimento descrito, em CG, é análogo ao de precessão anteriormente analisado, mas desta vez em torno do eixo x'. Se retornarmos ao sistema em CL, o movimento composto pelo efeito dos dois campos resulta em um trajeto semelhante ao ilustrado pela figura 4.

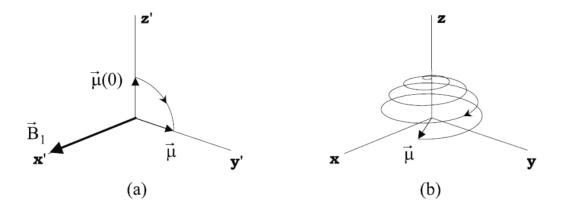


Figura 4 - Rotação do momento magnético $\vec{\mu}(t)$ ao longo da aplicação de um pulso de ressonância magnética, representado em CG (a) e em CL (b).

Fonte: Adaptada de BROWN¹¹

Nas configurações experimentais, a aplicação do campo magnético B_1 por um intervalo de tempo T gira a magnetização em direção ao plano transversal xy. Este procedimento é denominado um pulso de radiofrequência. A aplicação deste campo é realizada por bobinas em quadratura, isto é, localizadas em eixos ortogonais (neste caso x e y). Desta forma, o campo circularmente polarizado pode ser obtido através da soma de dois campos lineares, em eixos independentes. Isto resulta em uma maior homogeneidade do campo, além de permitir uma configuração prática e eficiente para a obtenção e codificação do sinal, como será discutido mais adiante.

Os pulsos tipicamente aplicados em ressonância magnética produzem rotações de ângulos 90° e 180°. A relação entre o ângulo de rotação θ (também conhecido como ângulo de flip) e o campo oscilante B_1 pode ser obtida integrando a equação (16), no intervalo T de aplicação do pulso (descrito pela função $B_1(t)$), resultando em:

$$\theta = \gamma \int_0^T B_1(t) dt \tag{17}$$

Através deste modelo, é possível explicar como se altera a magnetização do sistema, introduzindo energia através do trabalho do torque. No entanto, para compreender o que acontece na etapa seguinte, quando o sistema retorna ao estado de equilíbrio, é necessária uma descrição mais detalhada de sua constituição. A seguir, o fenômeno de ressonância será discutido para o caso de vários momentos magnéticos presentes em uma amostra, e quais as implicações a partir disso.

2.6 CONSIDERAÇÕES PARA UM MODELO MACROSCÓPICO

Até aqui foi abordado, em um primeiro momento, a descrição dos fenômenos originados pela aplicação do campo estático B_o sobre o vetor de momento angular. Em seguida, foi introduzido um campo oscilante B_1 , que por sua vez rotaciona a magnetização no processo de excitação do sistema. Encerrando agora o procedimento de ressonância magnética, resta obter a resposta desta interação quando o sistema entra em etapa de relaxação, isto é, ao retornar ao estado de equilíbrio após a aplicação de um pulso.

O modelo até então desenvolvido é uma simplificação para descrever o procedimento de interação com um momento magnético, considerado isoladamente. No entanto, para ser possível obter informações de uma amostra com essa técnica, é necessário um modelo mais sofisticado, que leve em conta a realidade macroscópica, e consequentemente o grande número de momentos magnéticos nucleares presentes no sistema. Será acrescentada, portanto, uma análise termodinâmica ao fenômeno de RM.

Considerando a energia térmica do sistema, associada à agitação das partículas e as decorrentes interações internas, é possível estimar qual a distribuição de spins em cada estado energético permitido ao sistema. O sinal medido experimentalmente depende da diferença de populações em cada estado, que por sua vez é proporcional à diferença entre os níveis energéticos acessíveis. Em uma abordagem utilizando mecânica estatística, podemos expressar isso através de uma distribuição de Boltzmann, em que a probabilidade de cada estado energético E_j estar ocupado é dada por

$$P(E_j) = \frac{e^{\frac{-E_j}{kT}}}{Z}, \ Z = \sum_{E_j} e^{\frac{-E_j}{kT}}$$

$$\tag{18}$$

sendo k a constante de Boltzmann, T a temperatura em que o sistema se encontra, e Z a função de partição, cuja somatória é feita sobre todos os estados energéticos acessíveis ao sistema. Este modelo não considera as interações internas das partículas, cuja contribuição será discutida mais adiante.

Nesta formulação está implícito que os estados de menor energia têm maior probabilidade de estarem ocupados. Para obter o número de partículas n_j do sistema que estão no nível energético E_i , basta multiplicar o total de partículas N

neste sistema pela probabilidade deste nível estar ocupado:

$$n_i = NP(E_i) \tag{19}$$

No caso de um núcleo com spin $\frac{1}{2}$, como descrito anteriormente, o efeito Zeeman resulta em dois níveis energéticos possíveis, relacionados ao alinhamento em paralelo ou antiparalelo do spin com o campo B_0 . Desta forma, ao comparar as duas populações de spin, obtém-se:

$$\frac{n_{+1/2}}{n_{-1/2}} = e^{\frac{-(E_{+1/2} - E_{-1/2})}{kT}} \tag{20}$$

Ao analisar o efeito Zeeman, também foi estabelecido que a diferença entre estes dois níveis energéticos é dada por $\Delta E = \gamma \hbar B_0$. No contexto clínico, considerando a temperatura média do corpo humano (310 K) e que o núcleo utilizado na técnica é o de hidrogênio, o quociente da razão presente na exponencial, associado à energia térmica, é muito maior do que a diferença entre os níveis de energia do sistema. Desta forma, é possível estimar este valor através de uma expansão de Taylor da função exponencial em torno de zero, o que resulta em

$$e^{\frac{-\gamma\hbar B_0}{kT}} \cong 1 + 6.6 \cdot 10^{-6} \cdot B_0$$
 (21)

Esta aproximação conclui que a diferença entre populações será da ordem de uma parte por milhão do total de spins. Como este total é da ordem de grandeza da constante de Avogadro, mesmo essa pequena diferença de populações é suficiente para que seja possível a medida de sinais de RM.

Para definir uma magnetização macroscópica, iremos convencionar uma unidade de volume V, grande o bastante para conter um grande número de spins e pequeno o suficiente para considerar que as variações locais do campo magnético podem ser desprezadas. Desta forma, para n spins contidos dentro deste volume, temos:

$$\vec{M} = \frac{\sum_{n} \vec{\mu}_{n}}{V} \tag{22}$$

É comum designar estes spins como isocromatas, pois o movimento destes vetores apresenta coerência de fase. Na ausência de campo magnético, os momentos magnéticos $\vec{\mu}_n$ tendem a se anular, de tal forma que não é possível observar um comportamento magnético macroscópico. No entanto, quando é

aplicado um campo suficientemente intenso, esses momentos magnéticos se alinham com sua direção, em movimento de precessão, conforme descrito anteriormente.

Por fim, ainda desprezando as interações dos spins com o ambiente, é possível generalizar a expressão (16) para a magnetização total em determinado volume:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_{ext} \tag{23}$$

O campo \vec{B}_{ext} é composto pela sobreposição de B_0 , o campo estático que atua no sentido longitudinal (definido pelo eixo z), e B_1 , que por sua vez é aplicado no plano transversal xy para girar a magnetização. O campo B_1 pode ser ignorado durante a fase de relaxação, pois nesta etapa as bobinas neste plano são utilizadas para a recepção do sinal, enquanto o sistema retorna ao equilíbrio. Logo, uma vez que a aplicação do pulso é concluída, somente B_0 está atuando sobre o sistema. Ao decompor a equação acima em termos das magnetizações longitudinal \vec{M}_z e transversal $\vec{M}_{xy} = M_x \hat{x} + M_y \hat{y}$, obtém-se:

$$\frac{d\vec{M}_z}{dt} = 0 (24)$$

$$\frac{d\vec{M}_{xy}}{dt} = \gamma \vec{M}_{xy} \times \vec{B}_0 \tag{25}$$

Estas equações podem ser interpretadas da seguinte forma: se a componente longitudinal é constante, isto significa que, após a aplicação de um pulso de RM, o vetor de magnetização permaneceria precessionando sem variações nos módulos das componentes longitudinal e transversal; no referencial em CG, isso seria equivalente a dizer que o vetor permaneceria estático, sem mudanças de direção ou módulo. Este modelo, ao ignorar as interações internas do sistema, não é capaz de descrever o fenômeno de relaxação. Por este motivo, Bloch introduziu empiricamente a estas equações dois termos, relacionados à observação do decaimento da magnetização após a aplicação do pulso de RM. Cada um destes termos está relacionado a um mecanismo diferente de relaxação, como será abordado no tópico a seguir.

2.7 RELAXAÇÃO E EQUAÇÕES DE BLOCH

O fenômeno de relaxação pode ser compreendido como um retorno do sistema ao estado de equilíbrio após ser excitado. Como descrito anteriormente, ao aplicar um pulso de RM, o vetor de magnetização gira em direção ao plano transversal. Em seguida, ao capturar o sinal neste plano através de bobinas receptoras (geralmente as mesmas utilizadas para produzir o campo oscilante), observa-se que a magnetização transversal desvanece rapidamente, em contraposição ao comportamento esperado pelo modelo utilizado antes.

Como será discutido a seguir, esse fenômeno é caracterizado por um decaimento exponencial, associado a uma medida de tempo T_2 , originado pelas interações dos momentos magnéticos entre si (processo denominado relaxação spin-spin). Além disso, é observado experimentalmente que é necessário um tempo ainda maior para que a magnetização longitudinal retorne ao valor inicial. Caso outro pulso seja aplicado antes que este processo termine, o vetor de magnetização desta segunda medida terá módulo reduzido, e o sinal consequentemente será detectado com menor intensidade. Este outro mecanismo de relaxação (denominado spin-rede) é descrito através de uma recuperação exponencial da magnetização, expressa em termos de uma outra medida de tempo T_1 . Sua origem está relacionada com o retorno do sistema ao equilíbrio térmico, isto é, com o estabilizar do fluxo de energia entre os momentos magnéticos nucleares e seus respectivos ambientes.

A princípio, parece intuitivo tratar o vetor de magnetização como um ente constante, que não apresenta variação do módulo. Desta forma, seria esperado que a componente transversal da magnetização, à medida que decaísse, fosse instantaneamente recuperada na componente longitudinal. No entanto, é importante lembrar que o vetor de magnetização é definido a partir da soma de vários momentos magnéticos nucleares individuais. Por isso são definidos dois mecanismos de relaxação: um dependente de T_1 e que diz respeito ao retorno do sistema ao estado de equilíbrio térmico, outro de T_2 , relacionado à anulação da magnetização transversal. O primeiro estabelece o tempo de espera necessário entre pulsos de RM, e o segundo descreve a taxa de decaimento do sinal medido no plano transversal.

Introduzindo estes termos às equações diferenciais obtidas anteriormente, primeiro será tomada a expressão (24), que diz respeito à magnetização longitudinal.

O fenômeno de relaxação faz com que esta componente da magnetização, após determinado tempo a partir do processo de excitação, retorne ao valor inicial de equilíbrio M_0 . Isto pode ser expresso através de um novo termo, de origem empírica, relacionando a magnetização longitudinal à taxa de recuperação $1/T_1$, dado por:

$$\frac{dM_Z}{dt} = \frac{(M_0 - M_Z)}{T_1} \tag{26}$$

Esta equação diferencial assume a solução:

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-t/T_1} + M_0(1 - e^{-t/T_1})$$
 (27)

A descrição da magnetização longitudinal ao longo do tempo pode ser melhor visualizada através de um gráfico, como ilustrado pela figura 5. Assumindo como exemplo um pulso de 90° , em que M_z tem valor inicial nulo, resta apenas o segundo termo para descrever a recuperação da magnetização até seu valor máximo, dado por M_0 . O instante de tempo T_1 marca o instante em que a magnetização retoma 63% do valor inicial.

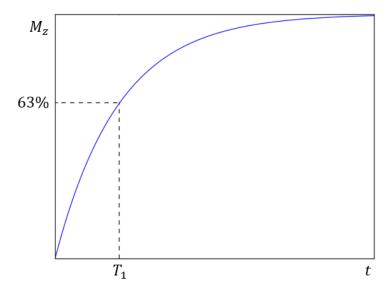


Figura 5 - Representação da componente longitudinal de magnetização M_z em relaxação após um pulso de 90° .

Fonte: Elaborada pelo autor.

O segundo mecanismo de relaxação está relacionado à equação (25), que descreve a magnetização transversal. O termo adicionado empiricamente a ela descreve o decaimento exponencial da magnetização medida em uma taxa de tempo $1/T_2$. Desta forma:

$$\frac{d\vec{M}_{xy}}{dt} = \gamma \vec{M}_{xy} \times \vec{B}_0 - \frac{\vec{M}_{xy}}{T_2}$$
 (28)

Como discutido ao introduzir as coordenadas girantes, o primeiro termo da equação descreve o movimento de precessão da magnetização em torno do eixo z.

Portanto, no referencial em CG:

$$\frac{d\vec{M}_{xy\prime}}{dt} = -\frac{\vec{M}_{xy\prime}}{T_2} \tag{29}$$

Esta equação diferencial tem como solução, ainda em CG:

$$\vec{M}_{xy'}(t) = \vec{M}_{xy'}(0)e^{-t/T_2} \tag{30}$$

Retornando ao referencial em CL, o movimento de precessão adicionado pode ser descrito por funções trigonométricas. Separando a magnetização nos eixos x e y, obtém-se:

$$\begin{cases}
M_{x}(t) = (M_{x}(0)\cos(\omega_{0}t) + M_{y}(0)\sin(\omega_{0}t))e^{-t/T_{2}} \\
M_{y}(t) = (M_{x}(0)\cos(\omega_{0}t) - M_{y}(0)\sin(\omega_{0}t))e^{-t/T_{2}}
\end{cases}$$
(31)

Este comportamento é ilustrado pela figura 6, bem como a curva de decaimento apresentada em CG. Neste caso, T_2 é a medida de tempo associada ao instante em que a magnetização transversal atinge a marca de 37% do valor inicial.

Os dois mecanismos de relaxação ocorrem simultaneamente, de tal forma que T_1 é sempre maior que T_2 . Isto ocorre pois os processos envolvidos na relaxação longitudinal (relacionada ao equilíbrio térmico) também atuam sobre a magnetização transversal; no entanto, esta pode se anular de outras formas que não envolvem processos térmicos, isto é, que provocam mudanças na energia do sistema. Uma destas, descrita na mecânica quântica, é a interação dipolar magnética entre dois spins (também conhecida por "flip-flop" de spins), em que ambos invertem suas magnetizações, causando a perda da coerência de fase. Este tipo de evento é aleatório e não pode ser revertido, reduzindo permanentemente a magnetização transversal durante a etapa de relaxação.

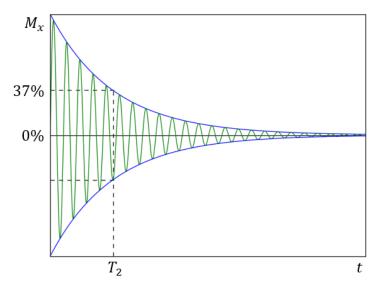


Figura 6 - Magnetização M_x em relaxação transversal após um pulso de ressonância magnética. Em azul, está a curva de decaimento exponencial, que caracteriza o módulo da magnetização em CG; em verde, uma representação da magnetização detectada em CL.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Outra causa, esta por sua vez reversível, são os distúrbios locais no campo magnético, isto é, a diferença entre os campos que efetivamente atuam em cada núcleo. Na prática, observa-se uma anulação prematura da magnetização transversal, caracterizada por um tempo T_2^* . Como a frequência de precessão depende da intensidade do campo atuando sobre o momento magnético, perturbações locais causam pequenas variações na velocidade deste movimento. Conforme ilustrado pela figura 7, isto faz com que os vetores se espalhem ao longo do plano, e que sua soma vetorial, consequentemente, se anule.

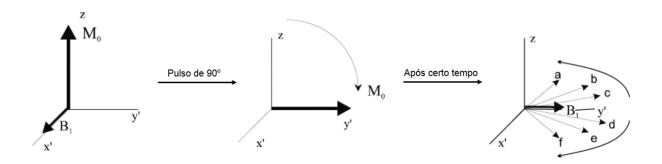


Figura 7 - Através da aplicação de um pulso de 90° , o vetor de magnetização total (de módulo M_0) é girado até atingir o plano transversal, aqui representado em CG. Após determinado tempo, os vários vetores que compõem esta magnetização começam a se dispersar sobre o plano devido à pequenos desvios da frequência do movimento de precessão.

Fonte: Adaptada de BROWN.¹¹

Uma forma de contornar essa limitação é a técnica de eco de spins, que consiste na aplicação de um pulso de 180º após decorrido certo tempo de relaxação. Uma analogia para explicar esta técnica pode ser feita ao imaginar os ponteiros de horas e minutos de um relógio como vetores de momento magnético sujeitos a diferentes campos locais. Considerando como ponto de partida o relógio ao meio-dia, situação que representa o valor máximo da magnetização (os dois vetores se somam com mesma direção e sentido), à medida que os ponteiros se deslocam com velocidades diferentes, sua soma vetorial ao longo do tempo apresenta módulo reduzido. Após um determinado tempo (que no relógio pode ser imaginado como a passagem de 15 minutos, por exemplo), é aplicado na amostra de RM um pulso de 180º. Isto resulta na inversão da componente longitudinal do momento magnético, e consequentemente em uma inversão do sentido de rotação. Isso seria equivalente a dizer que os ponteiros do relógio passam a girar em sentido anti-horário, na mesma velocidade que antes (considerando o referencial em CG). Desta forma, após certo tempo, os ponteiros retornam à posição inicial, onde a soma destes vetores voltará a ser máxima. Esta medida de tempo é denominada tempo ao eco T_E , cujo valor é o dobro do tempo decorrido entre a aplicação do pulso de 90º e o de 180º. Neste exemplo, por simplificação, foram considerados apenas dois momentos magnéticos; a figura 8 ilustra este processo para a soma de vários vetores simultaneamente.

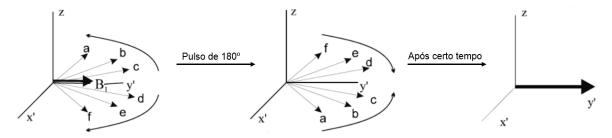


Figura 8 - Após a aplicação de um pulso de 180°, os vários vetores que anteriormente se dispersavam invertem o sentido de rotação, em um processo de refocalização da magnetização no plano transversal.

Fonte: Adaptada de BROWN.¹¹

Para reverter esta relaxação relacionada a T_2^* , a utilização de eco de spins é muito comum nas sequências modernas de pulsos de ressonância magnética. A figura 9 ilustra o sinal medido desta forma, comparando a curva esperada pela relaxação em função de T_2 com a obtida devido a esta perda de coerência de fase.

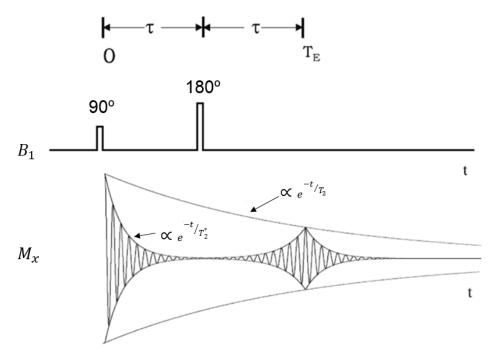


Figura 9 - Representação do sinal capturado na bobina após a aplicação de dois pulsos de ressonância magnética. O primeiro gira a magnetização para o plano transversal, que decai rapidamente devido à relaxação descrita por T_2^* , enquanto o segundo refocaliza a magnetização após o mesmo intervalo de tempo entre a aplicação dos dois pulsos.

Fonte: Adaptada de BROWN.¹¹

Com o que foi desenvolvido até então, é possível explicar a maior parte da origem do sinal de ressonância magnética. No entanto, essa descrição do fenômeno ainda não justifica a complexa obtenção de informação observada nas técnicas experimentais. Para descrever como é possível a formação de imagens e a diferenciação de metabólitos na espectroscopia, na seção seguinte será explorado em mais detalhes os processos que diferenciam os diferentes núcleos da amostra.

2.8 DISTINGUINDO OS DIFERENTES MOMENTOS MAGNÉTICOS NUCLEARES

Até então foi considerado que os campos magnéticos envolvidos no fenômeno de ressonância são homogêneos, isto é, que todos momentos magnéticos interagem com um campo de mesmo módulo. Ao discorrer anteriormente sobre o processo de relaxação transversal, abordamos pela primeira vez uma das consequências de ir além dessa premissa - que se prova útil para a construção de um modelo, mas está muito distante das reais condições experimentais. Se os momentos magnéticos interagem com campos diferentes, por consequência sua frequência de ressonância também é alterada. O que inicialmente aparenta ser um

problema, na verdade, é o princípio que permite a obtenção de informação do sistema, através da diferenciação dos diferentes núcleos que o compõem.

Primeiro será discutido como, ao considerar variações locais do campo magnético que ocorrem naturalmente, é possível obter informações do ambiente químico em torno do núcleo. Depois, será descrito brevemente como a manipulação intencional do campo, provocando variações conhecidas ao longo do espaço, permite a localização espacial – fundamento para a formação de imagens através desta técnica.

Ao longo das descrições anteriores, o sistema foi simplificado como se sua composição interna fosse uniforme, e contivesse apenas os núcleos como partículas interagentes com o campo magnético. No entanto, os elétrons também participam do processo de forma indireta. Por um lado, a estrutura da matéria da amostra depende das interações das nuvens eletrônicas dos átomos, seja através da formação de ligações químicas ou de interações intermoleculares. Por sua vez, os elétrons em torno do núcleo são a fonte natural mais próxima (e, portanto, mais impactante) de interações eletromagnéticas deste com o ambiente, adicionando uma contribuição própria para o campo total percebido pelo núcleo. Seu comportamento é diamagnético, isto é, em busca de minimizar a energia, sua orientação magnética tende a se opor à magnetização nuclear, reduzindo o campo externo efetivo percebido pelo núcleo. Este fenômeno de blindagem, portanto, introduz informações sobre o ambiente em torno dos núcleos, conforme discutido a seguir.

Podemos expressar as variações no campo interagindo com a magnetização definindo:

$$\vec{B}_{ext} \equiv (1 - \sigma)\vec{B}_0 \tag{32}$$

onde σ é conhecido como fator de blindagem. Com o intuito de analisar os efeitos destas variações na frequência de precessão, será ignorada a componente transversal da magnetização – por esse motivo, o campo magnético efetivo \vec{B}_{ext} é considerado paralelo ao campo \vec{B}_0 .

Desta forma, a frequência angular do movimento de precessão do vetor de magnetização resulta em:

$$\omega = \gamma (1 - \sigma) B_0 = \omega_0 - \gamma \sigma B_0 \tag{33}$$

Enquanto o primeiro termo já foi bem explorado anteriormente, o segundo

introduz variações até então desprezadas. Nas condições experimentais, isto significa que a frequência de ressonância assume, na verdade, uma diversidade de valores possíveis dentro de uma amostra macroscópica. Por esse motivo, a aplicação do pulso de radiofrequência é feita sob uma banda de frequências, isto é, em múltiplas frequências de excitação ao mesmo tempo. Seguindo o mesmo princípio, o sinal obtido também é composto pela soma dos vários vetores de magnetização, em diferentes frequências de ressonância. Como o primeiro termo da equação acima geralmente é muito maior do que o segundo, ele é utilizado como uma referência em relação aos desvios. Geralmente os instrumentos expressam esta frequência em ciclos por segundo (cuja unidade é Hz), tal que:

$$v_{ref} = \frac{\omega_0}{2\pi} \tag{34}$$

Os desvios observados na prática são da ordem de partes por milhão (isto é, 10^{-6} vezes menor) em relação à frequência de referência. Considerando a ressonância com núcleos de hidrogênio em um campo magnético de 3 T, esta frequência vale 127 MHz; por sua vez, os desvios observados são da ordem de centenas de Hz. Como campos de diferentes intensidades são utilizados nos experimentos, é conveniente utilizar uma escala que seja independente do aparato instrumental. Desta forma, definiu-se a escala de deslocamento químico, com unidade adimensional expressa em ppm (partes por milhão), como:

$$\delta = \frac{\nu - \nu_{ref}}{\nu_{ref}} \tag{35}$$

em que $\nu=\omega/_{2\pi}$ é a frequência de ressonância do núcleo sob efeito de blindagem.

Desta forma, pode-se analisar a colaboração de cada frequência na composição final do sinal, distinguindo os núcleos em diferentes ambientes químicos. Alguns metabólitos são caracterizados por deslocamentos químicos específicos, o que permite sua identificação através da técnica de RM. Como a magnetização macroscópica é composta pela soma da colaboração individual de vários núcleos, a intensidade de uma componente no domínio da frequência é proporcional à concentração de núcleos caracterizados por esse deslocamento químico, sendo possível dessa forma a quantificação de metabólitos através desta técnica. Na seção seguinte, será melhor abordado como é possível distinguir essas colaborações através da transformada de Fourier.

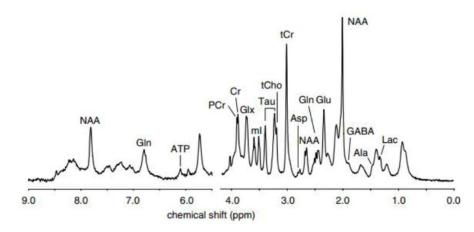


Figura 10 - Exemplo de um espectro obtido por espectroscopia por ressonância magnética em um cérebro de rato, com indicação dos metabólitos representados pelos picos. O eixo horizontal invertido é uma convenção utilizada na espectroscopia por ressonância magnética. O pico de água em 4,7 ppm geralmente é removido pelas distorções que introduz no sinal, não sendo aqui representado.

Fonte: Adaptada de DE GRAAF.¹³

Se é possível diferenciar os núcleos através de diferentes frequências de ressonância, a utilização de campos magnéticos que variam espacialmente de forma conhecida, por sua vez, permite localizar onde está cada núcleo. Isto é, consideradas as limitações de resolução do experimento, a intensidade da magnetização em cada unidade de volume V, tal qual definido na equação (22), está associada à abundância de momentos magnéticos ali contidos. Assim, é possível diferenciar a densidade de núcleos em cada espaço amostrado, princípio básico pelo qual se dá a formação de imagens na técnica de imagem por ressonância magnética (MRI, do inglês *Magnetic Resonance Imaging*).

Para isso, são utilizados gradientes magnéticos, que consistem em campos com variação linear ao longo do espaço, sobrepostos ao campo estacionário B_0 . Na prática, seria muito complicado gerar um campo magnético bem-comportado e com valores únicos em cada ponto do espaço; por este motivo, são utilizados gradientes nos três eixos espaciais, independentes entre si. A aplicação destes campos não é trivial, sendo necessário o uso de longas sequências de pulsos para mapear todo o espaço desejado. Se por um lado a codificação espacial ao longo de uma dimensão pode ser realizada com apenas uma sequência padrão de pulsos, para cobrir uma segunda dimensão, por sua vez, é necessário repetir esta sequência várias vezes, alternando combinações de dois gradientes, um em cada eixo em que será formada a imagem. O número de repetições depende da resolução desejada no experimento,

processo que aumenta o tempo de aquisição do sinal – o que se torna uma forte limitação nas aplicações clínicas da técnica de ressonância magnética. Seguindo este mesmo raciocínio, a obtenção de imagens tridimensionais se torna um procedimento ainda mais demorado, motivo pelo qual geralmente são mapeadas apenas algumas fatias bidimensionais da amostra.

Este procedimento de localização espacial pode ser combinado com a análise espectroscópica dos deslocamentos químicos causados pelo ambiente em torno de cada núcleo. Desta forma, é possível reconhecer os vários metabólitos presentes em um espaço específico dentro da amostra, tal como feito na espectroscopia de voxel único (SVS, do inglês *Single Voxel Spectroscopy*). Através de técnicas de quantificação, é possível saber a concentração destes metabólitos para a realização de diagnósticos clínicos. Para determinar a colaboração de cada um no sinal, no entanto, é necessária uma forma prática de analisar as diferentes frequências de ressonância nele presentes. A seguir, será explorado como dispor as informações do sinal de forma mais compreensível através da transformada de Fourier.

2.9 OBTENÇÃO DO ESPECTRO ATRAVÉS DA TRANSFORMADA DE FOURIER

Na seção anterior, foram discutidos alguns mecanismos que alteram as frequências de ressonância dos núcleos presentes na amostra. O sinal, captado pelas bobinas receptoras no plano transversal, é composto, portanto, pela soma de vários vetores de magnetização com diferentes frequências de precessão. Como a magnetização oscila e decai ao longo do tempo, existe uma variação no campo magnético que induz nestas bobinas uma tensão, responsável pela produção do sinal de RM, também conhecido como Free Induction Decay (FID). Para cada deslocamento químico σ , está associado um termo de oscilação, expresso pela frequência de ressonância $\Omega(\sigma)$. Os diferentes mecanismos de relaxação transversal, associados ao ambiente químico em torno dos núcleos, são descritos pela taxa de decaimento $R_2(\sigma)=1/T_2(\sigma)$. O sinal, portanto, pode ser obtido pela soma de todas colaborações, tal que:

$$s(t) \propto \int e^{-R_2(\sigma)t + i\Omega(\sigma)t} d\sigma$$
 (36)

Conseguir extrair deste sinal resultante cada componente original não é um

processo trivial, e por este motivo é útil uma abordagem matemática um pouco mais avançada. Além da coleta de dados a nível instrumental, é necessário encontrar uma forma de dispor estes dados de forma que seja possível interpretar a informação ali contida. Um grande número de inovações científicas advém da descoberta de uma forma engenhosa, conveniente, e por vezes até elegante de dispor e operar sobre os dados de interesse.

Um exemplo histórico são os cálculos astronômicos de Ptolomeu, utilizando epiciclos para descrever as órbitas planetárias. Com as tecnologias e conhecimentos disponíveis na época, o desenvolvimento deste modelo permitiu descrever o movimento dos astros na abóboda celeste de maneira satisfatória. O fundamento deste modelo está em combinar órbitas circulares, de forma a compor um movimento orbital complexo, que compreende por exemplo o movimento retrógrado de astros. Hoje temos maior conhecimento da origem física dos movimentos celestes observados, seja através do modelo heliocêntrico, ou da descrição clássica da gravitação através da mecânica newtoniana, ou ainda das correções introduzidas pela relatividade geral. No entanto, antes do desenvolvimento de todo esse corpo de conhecimentos, a abordagem fornecida pelos epiciclos permitia uma boa descrição dos movimentos observados. Com a matemática contemporânea, é possível demonstrar que, com um número suficientemente grande de epiciclos, é possível descrever qualquer caminho sobre uma superfície. 14 Este modelo, ao decompor uma trajetória em órbitas circulares, realiza um procedimento muito semelhante a um método matemático desenvolvido mais recentemente, abordado a seguir.

Jean Baptiste Joseph Fourier, em seus estudos sobre a propagação de calor em sólidos no começo do século XIX, desenvolveu uma forma de decompor uma função em uma base ortonormal composta por funções trigonométricas. Este método, chamado de transformada de Fourier, ao realizar esta mudança de base, coloca os dados sob uma nova perspectiva, permitindo novas interpretações a respeito do fenômeno. No caso de sinais descritos no tempo, a interpretação física que decorre desta manipulação coloca em evidência as diferentes frequências presentes, resultantes da soma das senóides utilizadas para modelar este sinal. Um exemplo ilustrativo está na decomposição de um acorde (um conjunto de diferentes notas musicais sendo tocadas simultaneamente), no qual se separa qual a contribuição de cada nota (ou frequência) presente no som.

Escrevendo as funções trigonométricas como expressões exponenciais

complexas, podemos definir a Transformada de Fourier $F(\omega)$ de uma função f(t) com a seguinte expressão:

$$F(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t)e^{-i\omega t} dt$$
 (37)

A transformada, por sua vez, pode ser revertida, retornando à função inicial, através de:

$$f(t) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} F(\omega) e^{+i\omega t} dt$$
 (38)

Ao aplicar este método sobre o sinal de RM, é possível analisar as frequências de ressonância nele contidas. Para demonstrar de forma simplificada a solução para a função s(t) que o descreve, será considerado apenas uma frequência de ressonância Ω , associada à taxa de decaimento R_2 correspondente. Assim, para uma componente de intensidade inicial s_0 , a transformada $S(\omega)$ é dada por:

$$S(\omega) = \int_0^\infty s_0 e^{[-R_2 - i(\omega - \Omega)]t} dt$$
 (39)

A solução para a integral é:

$$s_0 \frac{e^{[-R_2 - i(\omega - \Omega)]t}}{[-R_2 - i(\omega - \Omega)]} \Big|_{t=0}^{\infty} = \frac{s_0}{[R_2 + i(\omega - \Omega)]}$$
(40)

Multiplicando pelo conjugado para separar as partes real e imaginária, por fim, obtém-se:

$$S(\omega) = \frac{s_0 R_2}{R_2^2 + (\omega - \Omega)^2} - i \frac{s_0(\omega - \Omega)}{R_2^2 + (\omega - \Omega)^2}$$
(41)

O sinal, ao ser representado no domínio da frequência, apresenta uma forma de curva conhecida como lorentziana. O termo real representa a chamada forma absortiva da lorentziana, enquanto o imaginário representa a forma dispersiva; ambas são ilustradas abaixo na figura 11. Na prática, os sinais obtidos experimentalmente não se apresentam exatamente como na representação ilustrada, mas como uma combinação das duas formas apresentadas. Isto se deve à fase do sinal, conforme discutido a seguir.

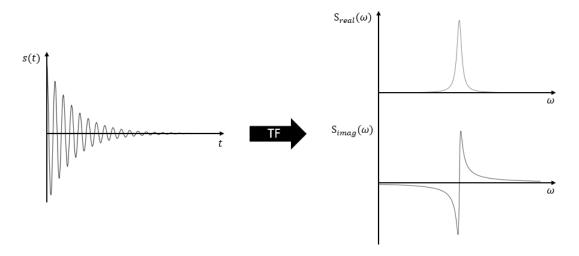


Figura 11 - Ao realizar a transformada de Fourier de um FID, obtém-se picos lorentzianos no domínio da frequência, descritos por uma componente real (absortiva) e outra imaginária (dispersiva).

Fonte: Elaborada pelo autor.

Um movimento oscilatório, caracterizado por uma equação diferencial ordinária de segundo grau, necessita de duas constantes para uma solução única. A componente transversal do vetor de magnetização (responsável pelo sinal), em movimento de precessão neste plano, pode ser descrita pelo módulo do vetor e pelo ângulo que faz em relação à um determinado eixo cartesiano. O primeiro parâmetro é uma constante relacionada à intensidade inicial da magnetização, enquanto o segundo está relacionado à fase inicial do movimento de oscilação. Ao acrescentar esse termo, explica-se o porquê dos picos observados no espectro, na prática, muitas vezes não se apresentarem diretamente na forma absortiva ou dispersiva anteriormente deduzida.

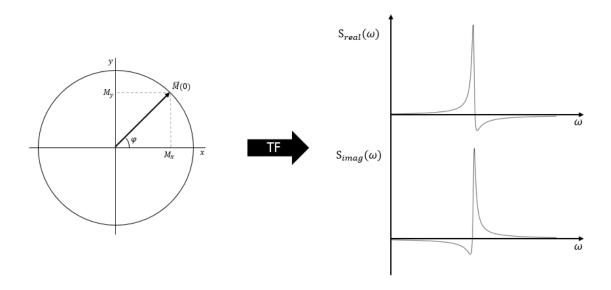


Figura 12 - Quando o vetor de magnetização apresenta uma fase inicial *φ* em relação ao eixo onde é realizada a coleta do sinal, a transformada de Fourier do FID resulta em picos com componentes híbridas das formas absortiva e dispersiva. Como a interpretação de um espectro com muitas componentes é dificultado com picos apresentando essas variações de forma, geralmente é realizado um processo de correção de fase.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Para a determinação deste parâmetro, uma solução é medir o sinal simultaneamente em dois eixos. Isto pode ser visualizado ao se retomar o conjunto de equações (31), em que as duas soluções são obtidas a partir dos valores iniciais da magnetização em dois eixos perpendiculares. Por este motivo, são utilizados para a captura do sinal pares de bobinas em quadratura, isto é, localizadas nestes eixos perpendicularmente entre si. Como a análise espectroscópica se apoia na transformada de Fourier, é conveniente representar este processo em notação complexa, tal que um dos canais (na convenção utilizada, no eixo x) é denominado real, e o outro, em defasagem de 90° , é chamado de imaginário. Desta forma, as duas constantes necessárias para a determinação da magnetização transversal podem ser representadas por:

$$s_0 = M_x(0) + iM_v(0) (42)$$

Geralmente, os espectros, ao serem analisados, passam por procedimentos de correção de fase, tal que a componente real apresente os picos em sua forma absortiva. Para isso, é somada uma fase φ que desloca o sinal oscilatório para o instante em que a magnetização é máxima no canal real e nula no imaginário, conforme ilustrado pela figura 12. Por fim, a contribuição para o sinal de um

deslocamento químico de frequência característica Ω pode ser modelada por:

$$s_{\Omega}(t) = s_0 e^{-t/T_2 - i(\Omega t + \varphi)} \tag{43}$$

Um espectro é composto pela soma das várias contribuições para a magnetização transversal em diferentes frequências de ressonância. No contexto clínico, em que o sistema examinado é um ser vivo, a diversidade de ambientes químicos aumenta a complexidade do sinal obtido. A análise espectral roda em torno de determinar informações sobre alguns metabólitos de deslocamento químico conhecido (e concentração suficiente para que sua contribuição se destaque). Para isso, são necessárias técnicas de processamento de sinais, capazes de discriminar a informação útil do ruído, tópico que será abordado no próximo capítulo.

3 PROCESSAMENTO DE SINAIS DE RM

No capítulo anterior, foi descrito como o fenômeno de RM pode ser explorado para obter informações a respeito de uma amostra. Abordadas desde as técnicas para a manipulação desta até a obtenção do espectro para a análise, resta por fim uma discussão sobre os aspectos que permitem extrair informações úteis do sinal.

Na prática, diversos fatores introduzem incertezas às medidas realizadas. Parte deles são de origem instrumental, devido à pequenas imperfeições experimentais do aparelho utilizado; um exemplo são as distorções causadas por falta de homogeneidade no campo magnético produzido pelas bobinas, que resulta em alargamento e distorção dos picos no espectro. ¹⁶ No caso da espectroscopia em contexto clínico, fatores como movimentação do paciente durante o exame, respiração e dinâmica fisiológica acrescentam ainda mais ruído no espectro obtido, dificultando a interpretação dos dados coletados. ¹⁷

Uma forma de lidar com o problema desta imprecisão é fazer suficientes repetições do experimento, para tomar uma média confiável em meio às fontes de ruído aleatório. No entanto, isso aumenta o tempo total necessário para o exame, exigindo um dimensionamento adequado para conciliar o tempo necessário para a coleta do sinal com sua respectiva qualidade. Pela natureza quadrática das medidas de desvio, o aumento da relação sinal-ruído é proporcional à raiz do número de medidas tomadas para a média; isto quer dizer que para dobrar este valor, são necessários quatro vezes mais amostras. Rapidamente os ganhos de qualidade são limitados pelo custo de tempo, tal que são necessários outros meios para lidar com as fontes de ruído encontradas experimentalmente.

Diante das limitações encontradas para o desenvolvimento e custeio de aparelhos mais refinados, ou ainda do tempo disponível em um exame clínico, uma alternativa para alcançar resultados de melhor qualidade é utilizar técnicas de processamento de sinal. Diversas soluções foram desenvolvidas na área ao longo das últimas décadas para a atenuação de ruído, correção de distorções e extração otimizada de informações contidas em um sinal. Para isto, é fundamental estabelecer um bom modelo do sinal analisado, tal que seja possível avaliar um dado experimental e distinguir a influência do ruído.

A seguir, serão discutidos alguns tópicos fundamentais sobre processamento

de sinais, tal que seja possível compreender melhor as técnicas utilizadas neste trabalho.

3.1 REPRESENTAÇÃO DIGITAL DO SINAL

Com o crescente avanço da tecnologia eletrônica e computacional, os sistemas digitais tornaram-se o principal meio de operação sobre informações. Características como a facilidade de armazenamento de enormes quantias de dados, necessidades de processamento escalonáveis conforme a demanda da aplicação, precisão e rapidez na comunicação e redistribuição de informações, dentre outras vantagens, tornam os sistemas digitais cada vez mais frequentes no nosso cotidiano.

Ao lidar com sinais de origem analógica, isto é, por um fenômeno descrito de forma contínua, surge a necessidade de representá-lo de forma digital, isto é, tal que possa ser armazenado e processado em base binária por dispositivos eletrônicos. Procedimentos de conversão analógico-digital são muito comuns em diversas aplicações. No caso da RM, o sinal contínuo captado nas bobinas receptoras passa agora a ser representado por um conjunto limitado de pontos, que correspondem a medidas deste sinal em intervalos de tempo equidistantes entre si. Isto é, na prática o sinal é uma sequência discreta dos valores medidos de instante em instante; a frequência com que estes são medidos é chamada de taxa de amostragem f_s . Para diferenciar a notação de funções contínuas com a versão discreta, adotaremos a seguinte convenção: no caso discreto, será utilizada a notação em colchetes; portanto, FID[t] diz respeito à versão digital do sinal, que é constituída de um vetor de elementos complexos para cada instante t amostrado.

Para definir a quantidade de pontos a ser utilizada, é necessário avaliar a necessidade de resolução, conforme discutido a seguir. O teorema de amostragem de Nyquist-Shannon estabelece um limite que a amostragem deve respeitar para que o sinal seja apresentado sem distorções (aliasing). Para sinais que se desenvolvem no tempo (como é o caso do FID[t]), este teorema pode ser compreendido da seguinte forma: a taxa de amostragem f_s (frequência com que o sinal é amostrado ao longo do tempo, em Hz) deve ser pelo menos o dobro da frequência f_c mais alta a ser representada no domínio das frequências, isto é:

$$f_s \ge 2f_c \tag{44}$$

Em outras palavras, a largura de banda do espectro SW (do inglês $Spectral\ Width$), isto é, a faixa de frequências representadas no espectro, é dada pela metade da taxa de amostragem (é importante lembrar que são cobertos simetricamente tanto valores positivos quanto negativos de frequência). Para relacionar isso com o número de pontos amostrados N, determina-se o tempo total de aquisição do sinal por:

$$t_{aq} = \frac{N}{f_c} \tag{45}$$

Desta forma, o conceito de resolução digital, de grandeza Hz/ponto amostrado, sintetiza a relação entre essas grandezas, definido por:

$$R = \frac{1}{t_{aq}} = \frac{2.SW}{N} \tag{46}$$

Esta equação fornece a relação entre a largura de banda do espectro e a amostragem. É possível observar que a resolução pode ser melhorada aumentando o número de pontos para uma mesma largura de banda (o que é possível variando o tempo de aquisição ou a taxa de amostragem), ou analisando uma banda menor. Além da questão de resolução, que define as frequências observáveis (e o espaçamento entre elas), outro fator importante a ser analisado é a intensidade do ruído no sinal coletado, conforme discutido na seção a seguir.

3.2 UMA DESCRIÇÃO ESTATÍSTICA PARA O RUÍDO

Para descrever determinados fenômenos, principalmente ao se utilizar um conjunto de dados medidos experimentalmente, é interessante o uso de métodos estatísticos para lidar com comportamentos probabilísticos. Uma analogia simples que permite ilustrar alguns conceitos centrais deste paradigma é imaginar o caso de um jogo com um alvo de dardos. Com o objetivo de atingir o centro do alvo, várias tentativas de arremesso são realizadas; em geral, a maior parte dos dardos deve se concentrar na porção central, enquanto alguns casos de maior desvio ocorrem eventualmente. Neste exemplo, ao observar todas as jogadas realizadas, é possível fazer duas constatações: primeiro, a maior parte dos resultados converge para uma média, isto é, o centro do alvo; além disso, é possível diferenciar a habilidade de diferentes jogadores segundo o quanto os dardos se concentram mais próximos

desta média, isto é, quanto menor o desvio apresentado pela distribuição. Uma forma elegante de descrever matematicamente este sistema é através de uma distribuição normal (também conhecida como gaussiana), definida através destes conceitos de média e desvio.

Em termos mais formais, ao lidar com um conjunto de medidas, podemos descrevê-lo através de uma função probabilística de uma variável aleatória (ou mais variáveis, com convergência garantida pelo teorema do limite central), isto é, que pode assumir em cada medida diferentes valores do espaço amostral (o conjunto de todos resultados possíveis). No caso de um conjunto de medidas (sistema discreto), a média pode ser calculada por:

$$\mu = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} x[i] \tag{47}$$

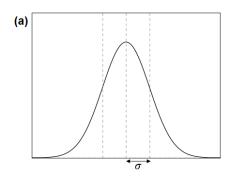
Por sua vez, uma forma de analisar o quanto os dados divergem da média é o cálculo do desvio padrão, dado por:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} (x[i] - \mu)^2})$$
 (48)

As duas equações acima descrevem os dois primeiros momentos centrais de uma distribuição; o primeiro é a média, e o segundo é a variância (dada por σ^2). A distribuição gaussiana $g(x|\mu,\sigma^2)$ é parametrizada através destes dois momentos, sendo uma formulação prática para expressar estes conceitos com uma função contínua. Sua função de densidade de probabilidade é dada por:

$$g(x) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{\frac{-(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$
 (49)

O primeiro termo desta equação diz respeito à normalização da distribuição, enquanto no expoente é determinado o centro da distribuição (pela média) e a largura da curva (pela variância). A figura 13 ilustra esta função, bem como uma distribuição aleatória gerada a partir deste modelo.



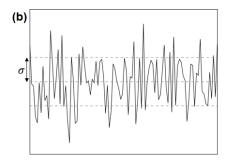


Figura 13 - Duas formas de visualizar a distribuição gaussiana. Em (a) é apresentada a curva de densidade de probabilidade, enquanto em (b) é ilustrado o perfil de uma distribuição aleatória. A medida de desvio padrão σ foi explicitada em ambas representações.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Esta função é particularmente útil em aplicações estatísticas devido ao teorema do limite central, que garante que a soma da ação de diversas variáveis aleatórias independentes converge para uma distribuição desse tipo (dado algumas condições, como variância finita e amostragem suficiente). Um segundo motivo que torna esta distribuição um excelente modelo para o ruído é a propriedade de maximização de entropia (ao minimizar toda a informação do sistema a apenas estes dois parâmetros), isto é, dado a falta de conhecimento prévio dos fatores contribuindo para as dispersões nas medidas, este é o modelo mais simples possível para representar a amostragem.

Por este motivo, para simular a ação de ruídos em um sinal, é comum adicionar um vetor aleatório definido por uma distribuição gaussiana. Como não existe correlação entre os pontos, o impacto do ruído se distribui homogeneamente tanto no sinal quanto em sua representação espectral. Este tipo de ruído também é conhecido por AWGN (do inglês *Addictive White Gaussian Noise*).

Discutidos os conceitos básicos a respeito da representação digital do sinal e sobre a formulação utilizada para descrever o ruído, a seguir será abordado como a transformada de Fourier pode ser calculada no caso de um sinal discreto.

3.3 TRANSFORMADA DE FOURIER EM SINAIS DIGITAIS

No fim do capítulo anterior, a transformada de Fourier foi introduzida para mostrar como o sinal, ao ser representado no domínio das frequências, resulta em picos no espectro. Toda a descrição matemática realizada utilizou funções contínuas

para compreender o fenômeno e os resultados esperados; no entanto, como descrito ao longo deste capítulo, os sinais de RM são representados na forma digital para toda a etapa de processamento. Por este motivo, nesta seção será discutido brevemente os aspectos computacionais envolvidos nesta transformada.

De forma análoga ao procedimento apresentado pela equação (37), a versão da transformada para uma função discreta é dada por:

$$F[k] = \sum_{n=0}^{N-1} f[n] e^{-i\frac{2\pi kn}{N}}$$
 (50)

em que as k frequências amostradas são dadas por um total de N pontos, total este que deve ser dimensionado tal que as condições de amostragem sejam cumpridas (conforme explorado anteriormente). Este método de cálculo é conhecido como Transformada Discreta de Fourier (DFT, do inglês *Discrete Fourier Transform*).

Pode-se observar que este procedimento envolve dois principais conjuntos de operação: um total de N multiplicações complexas e N-1 somas. Desta forma, em termos de complexidade computacional, este cálculo é de ordem O(N²) pelo total de operações que precisa realizar. Para dados com um grande total de amostras N, este algoritmo se torna lento e inviável, o que motivou o desenvolvimento de variações mais eficientes, como a transformada rápida de Fourier (FFT, do inglês Fast Fourier Transform). Em resumo, com uma adequada organização dos cálculos a serem resolvidos, utilizando simetrias de agrupamentos de coeficientes pares e ímpares, é possível otimizar o processo tal que a complexidade computacional é reduzida para um caso de ordem O(N log N). O desenvolvimento e publicação deste algoritmo por Cooley e Tukey em 1965 foi fundamental para muitas aplicações que dependem da utilização da transformada de Fourier em suas análises, pois garantiu uma forma rápida e de fácil integração a tecnologias digitais para a realização destes cálculos.¹⁹

Partindo de princípios similares, outra técnica para a representação de sinais utilizada neste trabalho é a transformada wavelet, que será abordada no tópico seguinte.

3.4 Transformadas Wavelet

As transformadas wavelet são uma abordagem recentemente desenvolvida de grande destaque na área de processamento de sinais. A base conceitual é muito semelhante à da transformada de Fourier, mas diferentemente desta, que decompõe o sinal em componentes senoidais, neste caso são utilizadas combinações lineares de funções denominadas wavelets. A primeira wavelet, e também mais simples, foi desenvolvida por Haar em 1910. No entanto, este conceito e suas aplicações só passaram a ser amplamente estudadas a partir da década de 80, com os trabalhos desenvolvidos pelos cientistas Alex Grossmann, Jean Morlet, Yves Meyer, dentre outros. ^{20,21}

A principal diferença em relação à transformada de Fourier reside no fato de as wavelets serem localizadas no tempo (ou qualquer outro espaço em que esteja definida a função a ser decomposta). Isto é, enquanto funções senoidais são periódicas, e portanto se estendem infinitamente no eixo temporal, as wavelets são definidas de forma a decair rapidamente para zero quando $|t| \to \infty$. Desta forma, como será melhor explicado adiante, é possível representar o sinal no domínio das frequências e sua localização no tempo simultaneamente.

Esta característica permite a superação de algumas limitações impostas pelo uso de funções trigonométricas, que não se ajustam bem a sinais não estacionários (que se desenvolvem no tempo de tal forma que a escolha de uma origem dos tempos seja relevante) ou que contenham transitoriedades. Nestes casos, uma pequena alteração no sinal pode gerar uma série de coeficientes totalmente diferente da transformada anterior. Na abordagem com wavelets, por outro lado, as componentes são mais independentes entre si, já que são localizadas no tempo, logo a alteração de um coeficiente não atua sobre todos os demais. Para isso são realizadas operações de dilatação (ou compressão) e translação da função utilizada, chamada de *wavelet mãe*, no processo de decomposição do sinal. Este procedimento é ilustrado pela equação:

$$\psi_{s,\tau} = \frac{1}{\sqrt{|s|}} \psi\left(\frac{t-\tau}{s}\right), \ \tau, s \in \mathbb{R}, s > 0 \tag{51}$$

onde s é o fator de escala, τ o fator de translação, e $|s|^{-1/2}$ um fator de normalização. O fator de translação está associado com o deslocamento da *wavelet mãe* no eixo

temporal, enquanto o fator de escala, ao comprimir ou dilatar esta função com comportamento ondulatório, mapeia as diferentes frequências.

É interessante notar que as wavelets são definidas de forma a abranger uma ampla diversidade de funções disponíveis. Isto por um lado significa que a técnica pode ser flexível, através do uso de diferentes funções que se ajustam melhores a cada finalidade; por outro, isto também demanda estudos sobre qual a mais adequada para cada tipo de sinal analisado. A figura 14 ilustra algumas das formas que estas funções podem assumir. Para que estas funções sejam consideradas wavelets, elas devem seguir determinadas condições, como discutido na seção a seguir.

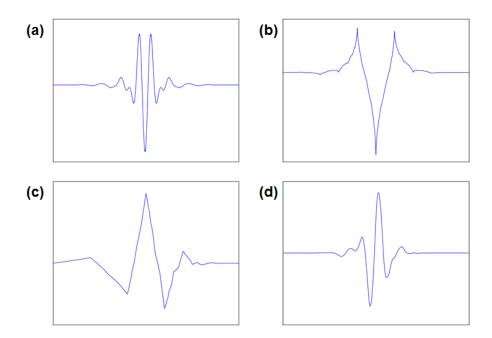


Figura 14 - Alguns exemplos de funções wavelet. Na letra (a) está representada a dMey (utilizada neste trabalho), (b) coif1, (c) db3, (d) sym7

Fonte: Elaborada pelo autor.

3.4.1 FUNÇÕES WAVELET

Para uma função ser classificada como uma wavelet, ela deve atender alguns requisitos. Um destes é a chamada condição de admissibilidade, que permite a reconstrução perfeita do sinal original através dos coeficientes obtidos pela transformada, sem perda de informação. Para isso, a função deve ser quadrado integrável (isto é, pertencente ao espaço \mathcal{L}^2) e satisfazer a seguinte condição:

$$C_{\psi} = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{|\Psi(\omega)|^2}{|\omega|} d\omega < \infty \tag{52}$$

onde $\Psi(\omega)$ é a transformada de Fourier de $\psi(t)$. Uma consequência decorrente disso é que $\Psi(0) = 0$, isto é, a transformada de Fourier deve ser nula para a frequência zero, o que equivale a:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \psi(t) \, dt = 0 \tag{53}$$

Com estas imposições, garantimos a característica ondulatória da função wavelet. Além disso, é conveniente que ela esteja normalizada:

$$\int_{-\infty}^{\infty} |\psi(t)|^2 dt = 1 \tag{54}$$

Para que a função possa ser classificada como uma wavelet, ela também deve atender a uma condição de regularidade. Isso se deve à necessidade de que a função decaia rápido o suficiente para que possa ser contida em um intervalo finito e fechado arbitrário, isto é, para que a função apresente suporte compacto. Esta condição, associada à propriedade de localização temporal, pode ser expressa por:

$$\int_{-\infty}^{\infty} t^j \psi(t) \, dt = 0 \tag{55}$$

para os momentos j = 0, 1, ..., r - 1, sendo $r \ge 1$, e

$$\int_{-\infty}^{\infty} |t^r \psi(t)| \, dt < \infty \tag{56}$$

3.4.2 TRANSFORMADA WAVELET DISCRETA

Para que a transformada wavelet possa ter aplicação prática, deve-se garantir que seu cálculo seja viável computacionalmente. Alguns dos obstáculos para isso são a grande quantidade de coeficientes gerados, muitas vezes redundantes, e a falta de uma solução analítica, o que demanda cálculos numéricos com custo computacional acessível. Estes problemas foram contornados com o desenvolvimento de algoritmos para a chamada transformada wavelet discreta (DWT, Discrete Wavelet Transform).

A redundância surge devido ao deslocamento contínuo da função wavelet através dos coeficientes de dilatação e translação. A inovação deste método está na discretização dos valores que estes coeficientes podem assumir, isto é, eles são

limitados pela determinação de janelas que forçam a convergência da transformada. Isto pode ser expresso reescrevendo a equação da transformada contínua da seguinte forma:

$$\psi_{j,k} = \frac{1}{\sqrt{s_0^{j}}} \psi\left(\frac{t - k\tau_0 s_0^{j}}{s_0^{j}}\right), \ j,k \in \mathbb{Z}, s_0 > 1$$
 (57)

É conveniente para o cálculo computacional que $s_0=2$ e $\tau_0=1$, procedimento chamado de amostragem diádica. Desta forma, o número de coeficientes necessários para representar todo o sinal é reduzido, ao se dispor em uma grade logarítmica como ilustrado pela figura 15.

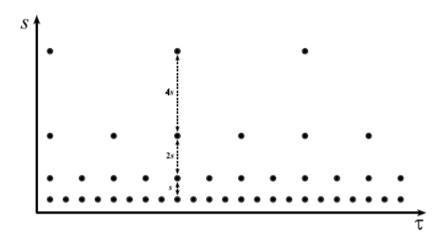


Figura 15 - Procedimento de amostragem diádica em relação aos parâmetros τ e s. Fonte: Adaptada de VALENS. 23

Como o sinal tem duração finita, sabemos que após esse procedimento de discretização existe uma quantidade limitada de operações de dilatação. No entanto, ainda não foi estabelecida uma forma de restringir o número de operações de escalonamento realizadas pela transformada. O problema está em determinar quantos coeficientes são necessários para que o sinal seja reproduzido sem perda de informação.

3.4.3 ANÁLISE DE MULTIRRESOLUÇÃO

Uma forma de explorar o escalonamento da função wavelet é pensar na decomposição do sinal conforme realizado em um banco de filtros, em que diferentes bandas de frequências do sinal são encaminhadas para os respectivos

filtros. Após a discretização dos valores de escala, uma operação que dobre o comprimento da wavelet no tempo, por exemplo, irá corresponder a uma redução pela metade da "frequência" correspondente; cada escala se torna, portanto, uma diferente banda deste banco de filtros.

Desta forma, com suficientes operações de escalonamento, é possível cobrir toda a faixa de frequências desejável; no entanto, seguindo esta progressão geométrica a série jamais convergirá. Uma solução conveniente para esse problema é a utilização de uma função complementar à wavelet, conhecida por função de escala $\phi(t)$ (ou ainda wavelet pai). Esta função é formulada tal que sejam cumpridas as condições de um filtro espelhado em quadratura (QMF, do inglês Quadrature Mirror Filter), isto é, cuja resposta seja complementar à da função wavelet respectiva. Enquanto a wavelet mãe $\psi(t)$ atua como um filtro de banda que modela os detalhes da função (que correspondem às altas frequências), a wavelet pai $\phi(t)$ atua como um filtro passa-baixa, que armazena as informações grosseiras restantes (associadas às baixas frequências). É interessante notar que este procedimento permite, portanto, a reconstrução exata do sinal, pois toda informação não capturada pela função wavelet utilizada é devidamente representada nessa função complementar.

A transformada wavelet desta forma resulta em duas séries de coeficientes obtidos através deste par de funções; os coeficientes de detalhe são obtidos pelo filtro passa-alta com a wavelet mãe, e os coeficientes de aproximação, por sua vez, pelo filtro passa-baixa definido pela wavelet pai. Mesmo que seja utilizada apenas uma escala da função wavelet, é possível representar o sinal cobrindo toda a banda de frequências através deste par. Para lidar com o uso de várias escalas, é realizado um procedimento chamado análise de multirresolução, conforme descrito a seguir.

Uma vez realizada a transformada utilizando as duas funções acima citadas, é possível repetir o procedimento na série de coeficientes de aproximação. Para isso, utiliza-se uma dilatação da wavelet, que corresponde a uma banda de frequência menor, aplicada sobre as informações restantes da transformada anterior. A cada sucessiva iteração, é gerada uma nova série de coeficientes de detalhe, representando detalhes de "menor frequência" em relação à série anterior. Este esquema piramidal utilizando filtros passa-alta e passa-baixa sucessivamente, conforme proposto por Mallat²⁴, é melhor ilustrado pela figura 16 abaixo.

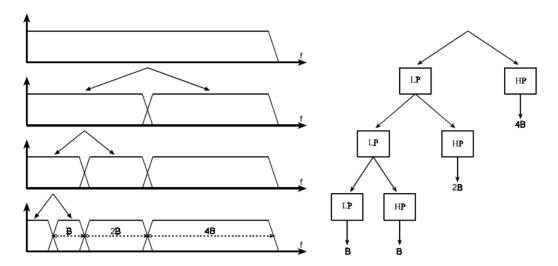


Figura 16 - Decomposição em múltiplos níveis de detalhe utilizando pares de filtros passa-baixa e passa alta. A cada etapa de decomposição, o uso de uma dilatação da wavelet sobre os coeficientes de aproximação resulta em mais informações relacionadas a frequências gradativamente menores.

Fonte: Adaptada de VALENS.²³

O custo computacional deste procedimento varia conforme a família de wavelets utilizada, sendo possível alcançar uma complexidade de O(N), o que garante maior velocidade no processamento quando comparado à FFT, principalmente com um número grande de pontos representando o sinal. 25,26 Isto pode ser compreendido pelo procedimento de amostragem diádica, em que as frequências são representadas em uma série geométrica, e não de forma linear como na transformada de Fourier. Por isso, a rápida convergência consegue reduzir N operações que antes eram realizadas ponto a ponto (linearmente) para a representação espectral.

Desta forma, é possível representar o sinal com tantos coeficientes quanto desejado. O número de níveis de decomposição a ser utilizado é limitado pela aplicação a que se destina este procedimento. No nosso caso, utilizar múltiplos níveis é útil até o ponto em que essas representações em maior detalhe estão aprimorando a filtragem do sinal, conforme discutido a seguir.

3.4.4 FILTRAGEM ATRAVÉS DE TRANSFORMADAS WAVELET

A transformada wavelet é uma forma conveniente de decompor determinados sinais, permitindo contornar limitações existentes na transformada de Fourier. A

localização temporal permite lidar de forma mais apropriada com sinais não estacionários ou que contenham transitoriedades, além de possibilitar um maior grau de manipulação dos coeficientes sem impactos indesejáveis na recomposição do sinal. A diversidade de wavelets disponíveis garante ainda maior flexibilidade para a técnica e suas aplicações. Além disso, como comentado anteriormente, os algoritmos apresentam custo computacional potencialmente menor em relação à transformada de Fourier. Desta forma, assim como diversas aplicações foram desenvolvidas a partir da transformada de Fourier na área de processamento de sinais, as wavelets também permitiram novas alternativas para a manipulação destes dados.

Uma destas utilizações está no desenvolvimento de filtros para a supressão de ruído, em um procedimento denominado Wavelet Shrinkage Denoising (WSD). Esta abordagem atua sobre as séries de coeficientes geradas pela transformada, buscando um critério para separar aqueles que representam a informação do sinal daqueles originados pelo ruído.

Até então o domínio da função que passa pela transformada foi descrito como um sinal no tempo, como forma de facilitar a analogia do processo com a transformada de Fourier. No entanto, o sinal pode estar representado em outros domínios (como no caso deste trabalho); seguindo a metodologia apresentada na literatura para a implementação de um filtro wavelet para espectroscopia por RM, a atuação do filtro se dá no espectro (isto é, o sinal representado no domínio das frequências). Outros métodos que atuem no FID diretamente podem ser explorados, embora esta abordagem esteja fora do escopo de nossos estudos. Para contrastar os diferentes espaços em que operações são realizadas, o domínio da representação do sinal através dos coeficientes da transformada será denominado domínio wavelet. Conforme explorado na seção anterior, a decomposição em múltiplos níveis é realizada através de um par de filtros passa-baixa (que resulta nos coeficientes de aproximação) e passa-alta (que resulta em uma série de coeficientes de detalhe para cada nível de decomposição). Cada nível sucessivo de detalhe, dado por uma dilatação da wavelet utilizada, reproduz detalhes associados a frequências progressivamente menores. É interessante notar que os coeficientes de aproximação não são diretamente obtidos da wavelet mãe, e a atuação dos filtros nestes coeficientes pode afetar drasticamente a reconstrução do sinal, dado que armazenam todo o perfil grosseiro da curva (associado às baixas frequências). A figura 17 ilustra esse procedimento de decomposição sucessiva; neste exemplo, é representado em preto as bandas ao utilizar dois níveis, e em cinza a progressão que as demais bandas seguiriam, repetindo o procedimento sobre os coeficientes de aproximação da última iteração.

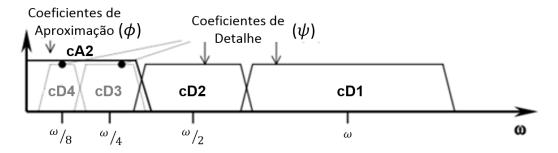


Figura 17 - Representação dos coeficientes de detalhe e aproximação em uma análise de multirresolução. Cada dilatação da wavelet corresponde a uma banda de frequência menor dentre os coeficientes de detalhe. Os coeficientes de aproximação, por sua vez, apresentam uma banda simétrica à do último nível de detalhe, cobrindo as menores frequências restantes.

Fonte: Adaptada de VALENS.²³

Dado o sinal representado agora no domínio wavelet, é necessário um critério para a atuação do filtro sobre esses coeficientes. Para que o sinal seja discernido do ruído, ele precisa ter uma intensidade significativamente maior que a deste; nesse sentido, os coeficientes de alto valor em geral devem corresponder à informação, enquanto espera-se ver o ruído representado com coeficientes de intensidade menor. Existem diferentes formas de estabelecer qual o limiar (em inglês, *threshold*) a partir do qual os coeficientes assumem valores baixos o suficiente para serem considerados ruído; na seção 4.3.2 os diferentes critérios utilizados neste trabalho são explicados em maior detalhe. Dado este valor, é importante definir agora qual o método de atuação do filtro sobre os coeficientes, procedimento chamado limiarização (*thresholding*).

Existem dois principais métodos de limiarização: o duro (hard thresholding) e o suave (soft thresholding). No primeiro, dado um limiar λ , temos a seguinte operação sobre os coeficientes:

$$\delta_{\lambda}^{H}(x) = \begin{cases} 0, & \text{se } |x| \le \lambda \\ x, & \text{se } |x| > \lambda \end{cases}$$
 (58)

Isto é, o coeficiente é anulado se for menor ou igual ao limiar estabelecido,

caso contrário é completamente preservado. No caso do *soft threshold*, a ação do filtro é definida por:

$$\delta_{\lambda}^{S}(x) = \begin{cases} 0, & \text{se } |x| \le \lambda \\ sinal(x)(|x| - \lambda), & \text{se } |x| > \lambda \end{cases}$$
 (59)

Diferente do caso anterior, os coeficientes não anulados são atenuados, sendo-lhes subtraídos o valor de limiar utilizado. A ação destes dois procedimentos pode ser melhor visualizada através da figura 18 abaixo. O método suave apresenta maior viés (dado que de todo coeficiente restante é subtraído λ), mas menor variância do que o duro (devido à descontinuidade da função de limiarização).

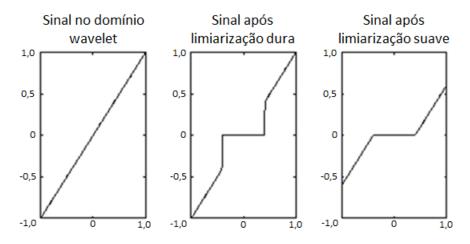


Figura 18 - Representação da ação dos diferentes métodos de limiarização (duro e suave). Fonte: Adaptada de MATHWORKS.²⁷

Ao fim do procedimento, é realizada uma transformada reversa para retornar o sinal filtrado ao seu domínio de origem. Dentre os principais parâmetros a serem explorados pelo filtro, portanto, estão o cálculo do limiar λ , o método de limiarização, a quantidade de níveis de decomposição e a função wavelet utilizada. No capítulo seguinte deste trabalho, são apresentados os diferentes critérios utilizados para o cálculo do limiar, bem como são discutidas as influências dos demais parâmetros em cada método.

4 MÉTODOS

4.1 SINAIS UTILIZADOS

Para o estudo e avaliação dos métodos de filtragem desenvolvidos neste trabalho, foram utilizados em um primeiro momento sinais simulados, e posteriormente sinais de origem experimental. O uso de sinais simulados, gerados a partir de parâmetros bem conhecidos, permite visualizar o sinal original (isto é, livre de ruído) e saber se os filtros estão preservando a informação deste. Uma vez estabelecida uma metodologia otimizada para cada um dos filtros estudados, suas performances foram analisadas em sinais *in vivo*.

Conforme descrito no capítulo 2 deste trabalho, o sinal de ressonância magnética, também conhecido como FID, é descrito pela soma de várias componentes que oscilam e decaem com o tempo. Na prática, ao induzir nas bobinas receptoras uma tensão ao longo do tempo, o sinal obtido desta forma necessita de várias etapas de processamento, o que demanda a utilização de um conversor analógico-digital. Isto introduz a questão da resolução temporal, pois a representação digital do sinal depende da amostragem, isto é, quantos pontos (ou instantes no tempo) serão usados para descrever o sinal; em outras palavras, para cada n instante de tempo é associado um valor complexo de intensidade (conforme a tensão induzida nas bobinas receptoras), em um vetor que contém um total n elementos. Quando aplicada a transfomada de Fourier sobre este vetor para a obtenção do espectro, obtém-se outro vetor com o mesmo número de elementos, que será identificado daqui em diante como *Spctr*. Similarmente, nomearemos *FID* o vetor que descreve o sinal no domínio do tempo.

Nas simulações foram adotadas condições equivalentes aos sinais obtidos experimentalmente, sendo utilizados 2048 pontos para registrar um tempo de aquisição de 1,024 segundos (isto é, cada passo no domínio do tempo é de $5x10^{-4}$ s), em um aparelho com campo magnético B_0 de 3,0 Tesla. Os sinais *in vivo* utilizados neste trabalho foram obtidos por espectroscopia de voxel único em cérebros de pacientes saudáveis. As etapas de pré-processamento (que envolvem a remoção do pico da água e a correção de fase) foram realizadas no software *jMRUI*;²⁸ todos os demais métodos aqui descritos foram implementados na linguagem de programação

Python, com o auxílio das bibliotecas matplotlib, numpy, scipy e pywt.^{29–32}

O sinal utilizado de modelo nas simulações computacionais, conforme descrito anteriormente, é composto pela soma de vários picos *lorentzianos* com diferentes deslocamentos químicos. Os parâmetros utilizados nas simulações foram obtidos a partir de um sinal experimental³³ e estão dispostos na tabela 1. Cada componente, no domínio do tempo, é caracterizado pelos parâmetros apresentados na seguinte equação:

$$S(t) = Ae^{i\emptyset}e^{i\omega t}e^{-R_2t} \tag{60}$$

em que $R_2 = 1/T_2$.

Tabela 1 - Parâmetros empregados nos picos dos sinais simulados, obtidos a partir de um de uma espectroscopia de voxel único do cérebro de um paciente saudável.

Fr	req	R ₂	A	Ø
(p _l	pm) (s ⁻¹)	(u.a.) (r	ads)
1,9	934	50	2E-3	0
2,0	005	14	3E-3	0
2,	110	150	2E-4	0
2,	115	11	1,3E-4	0
2,2	279	12	3,0E-4	0
2,	354	9	3,0E-4	0
3,0	035	13	1,4E-3	0
3,2	219	9	5,4E-4	0
3,2	256	10	1,4E-4	0
3,	571	7	2,8E-4	0
3,0	645	5	1,0E-4	0
3,	785	22	7,3E-4	0
3,9	950	25	2,0E-3	0
4,	122	114	5,7E-3	0

Fonte: SILVA.33

Desta forma, o sinal pode ser representado pela soma destas componentes:

$$FID(t) = \sum_{n} S_n(t) + \epsilon(t)$$
 (61)

sendo $\epsilon(t)$ um vetor que introduz ruído ao modelo, conforme discutido na seção 3.2 anteriormente. Foi utilizado para isso uma distribuição normal (gaussiana), que por apresentar uma densidade espectral constante, isto é, por se distribuir homogeneamente por todas frequências, resulta no denominado ruído branco. A

intensidade do ruído é proporcional ao desvio padrão desta distribuição, que pode ser calculado por:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\frac{1}{N}\sum_{n=0}^{N}FID[n]^{2}}{10^{\frac{SNR}{10}}}}$$
 (62)

Nesta expressão, é calculada a razão entre a intensidade do sinal e a intensidade do ruído, segundo um fator logarítmico dado pela SNR, de forma que a escala de medida de ruído esteja na grandeza de decibéis. Para compreender tanto casos de muito e pouco ruído, foram escolhidos os valores de 9 dB, 12 dB, 15 dB, 18 dB e 21 dB para os testes com sinais simulados.

4.2 PROCEDIMENTOS PARA O CÁLCULO DA RELAÇÃO SINAL-RUÍDO DO SINAL

Para enfatizar os resultados das medidas de relação sinal-ruído, será utilizada a nomenclatura SNR_m sempre que forem expressos resultados calculados desta forma; a variante ΔSNR_m , por sua vez, expressa os ganhos em decibéis na SNR_m após um procedimento, isto é, a diferença entre o valor medido antes e depois do processo de filtragem.

Para calcular a quantidade de ruído em uma amostra, foi tomada uma porção do espectro de frequências sem picos do sinal (de -1 a -2 ppm), isolando desta forma um trecho com apenas ruído para ser analisado; a figura 19 ilustra esta porção utilizada. O desvio padrão desta região (delimitada por a e b) é então calculado, conforme abaixo:

$$\sigma_m = \sqrt{\frac{\sum_{n=a}^{b} (Spctr[n] - \overline{Spctr})^2}{N}}$$
 (63)

Por fim, determinamos qual a relação sinal-ruído correspondente a este desvio através da seguinte expressão:

$$SNR_m = 10 \log \left(\frac{\frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N} Spectr[n]^2}{\sigma_m^2} \right)$$
 (64)

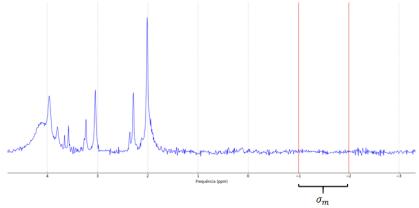


Figura 19 - Região sem picos do espectro utilizada para o cálculo do desvio padrão σ_m do ruído.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.3 METODOLOGIA DOS FILTROS IMPLEMENTADOS

4.3.1 FILTRO DE FOURIER

Como método comparativo ao desenvolvido nesse trabalho, foi implementado um filtro baseado na Transformada de Fourier (daqui em diante denominado filtro de Fourier, em contraste com os filtros wavelet). Conforme ilustrado pelo diagrama na figura 20, este método é aplicado sobre o FID, isto é, o sinal no domínio do tempo, para que os resultados sejam medidos no espectro. Nessa representação, o sinal coletado decai exponencialmente, enquanto o ruído (principalmente de origem instrumental) mantém-se em um nível constante, de tal forma que a partir de certo instante os níveis de ruído são iguais ou maiores do que a informação presente (isto é, $SNR \leq 1$). A partir deste instante, pode-se desprezar essa porção do sinal que apenas adiciona ruído ao espectro.

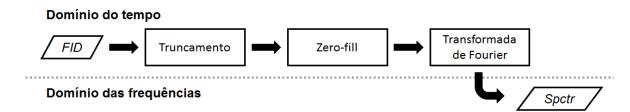


Figura 20 - Diagrama com procedimentos realizados no filtro de Fourier.

Fonte: Elaborada pelo autor.

A ação do filtro, portanto, é zerar toda essa parte do sinal que representa apenas ruído. Isto é feito com duas operações: o truncamento do *FID*, em que o vetor é cortado a partir do ponto em que não se distingue mais informação (neste trabalho, foram utilizados os 700 primeiros pontos), seguido do procedimento de preencimento com zeros (*zero-fill*), que consiste em complementar os pontos removidos com zeros, restaurando o tamanho original do vetor. Por fim, é realizada a Transformada de Fourier desse sinal filtrado, resultando em uma melhora na relação sinal-ruído medida no espectro.

Esse método é bastante limitado, pois não atua sobre o ruído contido na parte inicial do *FID*. Isso se torna um problema ao lidar com ruídos originados pela amostra, como é o caso da espectroscopia *in vivo*, pois o impacto destes se concentra na porção inicial do sinal (onde há maior presença de informações da amostra); em outras palavras, sua intensidade decai junto com o valor do sinal coletado experimentalmente.

Este filtro é utilizado como referência por dois motivos principais: a simplicidade de implementação e a similaridade conceitual com a metodologia utilizando wavelets. Este procedimento de truncamento do *FID* é utilizado frequentemente no processamento de sinais de RM, e existe muita documentação sobre seus resultados e limitações. As poucas etapas necessárias fazem com que seja um método rápido e independente da interação do usuário, aspectos desejáveis para que uma metodologia de processamento seja amplamente utilizada. Os filtros implementados com transformada wavelet, da mesma forma, buscam anular os coeficientes de ruído representados em seu domínio. Desta forma, este filtro estabelece uma referência a ser alcançada pelos demais implementados neste trabalho: o aumento da complexidade da metodologia e do processamento necessário devem ser justificados por um aumento na eficiência do filtro, obtendo maiores ganhos de relação sinal-ruído sem que isso prejudique o sinal.

4.3.2 FILTROS WAVELET

Neste trabalho implementamos diversos filtros baseados na abordagem WSD, seguindo exemplos da literatura com wavelets na área de espectroscopia por ressonância magnética. Este método toma a transformada wavelet do espectro e opera sobre ele de forma semelhante ao de Fourier: busca zerar os coeficientes de

ruído nessa representação. É importante lembrar que os algoritmos que geram as transformadas wavelets podem funcionar em uma estrutura de árvore, com uma série de coeficientes de aproximação e várias de coeficientes de detalhe, cada uma para o nível correspondente. Os coeficientes de aproximação, associados a baixas frequências da transformada, detém a informação grosseira do sinal; sendo assim, o filtro não deve atuar sobre esses coeficientes, devido ao alto risco de afetar os picos de sinal, distorcendo as informações coletadas. Os coeficientes de detalhe, por sua vez, estão associados a frequências altas do sinal (onde a maior parte do ruído se concentra), sendo estas séries os alvos de nosso filtro. A cada novo nível de detalhe, se acrescenta o número de coeficientes nas frequências médias-altas, sendo que o primeiro nível contém os coeficientes de maior frequência, e os demais vão se aprofundando em frequências gradativamente menores. O primeiro nível também é conhecido como "mais fino", por abranger os coeficientes responsáveis pelos detalhes da curva, em contraposição à informação grosseira presente nos coeficientes de aproximação.

É interessante ressaltar que a decomposição em vários níveis só faz sentido à medida que as séries de coeficientes são utilizadas no processo de limiarização, isto é, decompor em mais níveis do que os que serão limiarizados não altera os resultados e, portanto, acarreta em um processamento desnecessário para a execução do método. Além disso, outro critério a ser analisado é a forma de limiarização realizada, isto é, se é dura ou suave, conforme descrito na seção 3.4.4. Estas questões serão abordadas posteriormente para cada método aqui discutido. Seguindo estudos prévios, foi utilizada a família *Meyer* de wavelets nos procedimentos de decomposição dos sinais de espectroscopia.¹

Neste trabalho, foram testados três diferentes critérios para o cálculo do limiar (threshold) a ser utilizado nas operações: o primeiro, proveniente da literatura, utiliza o cálculo de uma estimativa de risco não-enviesada conhecida por SURE (Stein's $Unbiased\ Risk\ Estimate$); o segundo, desenvolvido no presente trabalho a partir de testes otimizando os parâmetros do método anterior, utiliza como valor de corte o desvio padrão calculado em uma porção sem picos do sinal (o mesmo calculado para a determinação da SNR_m); o último, por fim, foi desenvolvido também no presente estudo inserindo informações a priori do sinal, utilizando para isso um processo de fitting sobre os picos que devem ser preservados. A seguir serão descritos em maiores detalhes cada um destes métodos.

4.3.2.1 Critério de limiarização SURE

Para este critério, é minimizado um estimador não enviesado do risco de Stein (SURE, do inglês *Stein Unbiased Risk Estimator*), conforme proposto por Donoho e Johnstone. Sendo $cD_j[k]$ um elemento do nível de decomposição j, com um total de N_j coeficientes de detalhe, o limiar λ_j é calculado por:

$$\lambda_j = \operatorname{argmin}_{0 \le n \le \sqrt{2\log(N_j)}} SURE(cD_j[k], n)$$
(65)

em que:

$$SURE(cD_{j}[k], n) = N_{j} - 2\sum_{k=1}^{N_{j}} I(|cD_{j}[k]| \le n) + \sum_{k=1}^{N_{j}} \min(|cD_{j}[k]|, n)^{2}$$
 (66)

sendo I(x) $\begin{cases} 1, & se \ x \ for \ verdade iro \\ 0, & se \ x \ for \ falso \end{cases}$

Uma vez calculado o valor do limiar λ_j , prossegue-se com o procedimento de limiarização conforme descrito na seção 3.4.4, que pode ser de dois tipos: suave (soft) e dura (hard). Por fim, realiza-se a transformada wavelet reversa para voltar o sinal para sua representação espectral, agora filtrada. Todos estes procedimentos, resumidos pelo diagrama na figura 21 abaixo, podem ser realizados sem a supervisão do usuário, e sem a demanda de altos custos computacionais, isto é, em alta velocidade.

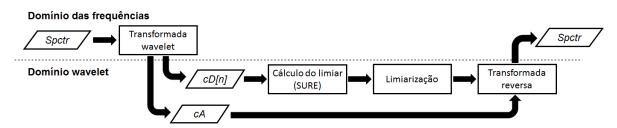


Figura 21 - Diagrama com procedimentos realizados no filtro wavelet ao utilizar o critério de limiarização *SURE*. Nesta representação, *cD[n]* corresponde aos coeficientes de detalhe nos *n* níveis a serem filtrados, enquanto *cA* são os coeficientes de aproximação.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Ao longo de testes com os critérios de limiarização utilizados, notou-se que este método (e também os demais explorados no trabalho tomado de referência¹, todos de origem estatística) calcula limiares muito altos para os níveis de detalhe de menor frequência. Portanto, ele só pode ser aplicado sobre a primeira série de

coeficientes de detalhe, o que restringe a eficiência do filtro. Por este motivo, percebendo que um critério de limiarização mais adequado poderia permitir a atuação nas séries de coeficientes de menor frequência, desenvolvemos neste trabalho dois novos métodos, que serão descritos a seguir.

4.3.2.2 Critério de limiarização Sigma

Os critérios estatísticos desenvolvidos por Donoho e Johnstone são adequados ao se lidar com um sinal genérico, de comportamento desconhecido. No entanto, no caso de nosso sinal, é possível discernir uma região contendo informação (onde estão os picos lorentzianos do espectro) de outra onde se encontra apenas ruído. Desta forma, pode-se calcular o desvio padrão σ_m desta porção sem picos do sinal (assim como feito anteriormente para o cálculo da SNR_m), e utilizar este valor como critério de limiarização.

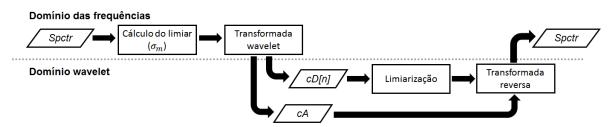


Figura 22 - Diagrama com procedimentos realizados no filtro wavelet ao utilizar o critério de limiarização *Sigma*.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Conforme ilustrado pela figura 22, este método é muito semelhante ao anterior em relação às etapas necessárias; o cálculo do limiar, neste caso, é até mais simples. Assim como o outro método, é um algoritmo rápido e que não demanda intervenção do usuário, podendo facilmente ser incorporado à rotina de processamento dos sinais de RM.

4.3.2.3 Critério de limiarização Fit

O outro método desenvolvido, por fim, foi desenvolvido na tentativa de resolver o problema do uso do método suave de limiarização, que por subtrair todos

coeficientes acarreta na atenuação dos picos do sinal. Buscando uma forma de inserir informações sobre a forma do sinal no procedimento de limiarização, foi realizado um *fitting* do espectro com o uso de *lorentzianas*, ao todo somando 14 curvas (as mesmas utilizadas para descrever o sinal). Para isso, foi utilizada a função implementada na biblioteca scipy, que utiliza um algoritmo de mínimos quadrados.³⁵ Desta forma, a transformada wavelet é realizada agora tanto no espectro quanto na curva obtida pelo *fitting*, tal que seja possível isolar melhor as contribuições do ruído, conforme descrito a seguir.

O procedimento de limiarização foi dividido em duas etapas: a residual e a compensada. Na primeira, ao subtrair os coeficientes correspondentes ao *fitting* daqueles que representam o espectro, como ilustrado pela figura 23, obtém-se um resíduo sem a informação dos picos para a atuação do filtro; isto é possível devido à propriedade de localização dos coeficientes na transformada wavelet.

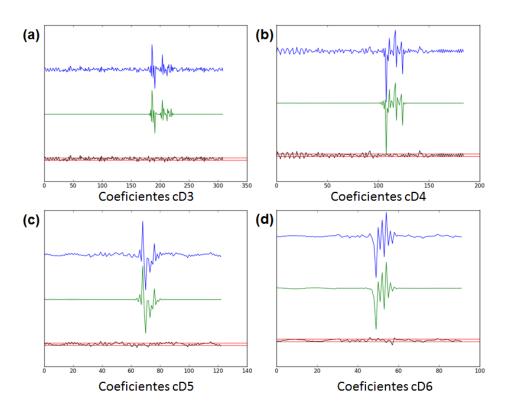


Figura 23 - Ilustração do procedimento de limiarização residual. Em azul, está representada a transformada wavelet do sinal; em verde, a transformada da curva fitada, e em preto o resíduo, isto é, a subtração dos dois anteriores. O limiar calculado pelo critério Sigma é indicado pelas linhas em vermelho.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Um caminho possível após esta limiarização é somar os coeficientes que

representam o *fitting* ao resíduo filtrado, resultando novamente no espectro; no entanto, isto deixa o método muito sensível ao procedimento de *fitting*, podendo introduzir grandes erros caso este não seja bem ajustado. Por este motivo, são armazenadas as operações sobre o resíduo, isto é, quanto é subtraído (ou somado) de cada coeficiente após o processo, e estas alterações são replicadas (no que denominamos limiarização compensada) sobre os coeficientes de detalhe que representam o espectro com ruído. Ao fazer isto, mesmo um *fitting* inadequado acarreta em alterações não maiores que a intensidade do ruído (valor máximo subtraído na limiarização suave), eliminando a dependência de uma grande precisão nesse procedimento. A figura 24 abaixo, ao mostrar os efeitos de um *fitting* errado no pico de N-acetil-aspartato (NAA) em 2.01 ppm, ilustra a diferença dos dois métodos mencionados, mostrando a importância de não utilizar a informação do *fitting* para recuperar as componentes de informação subtraídas na etapa anterior.

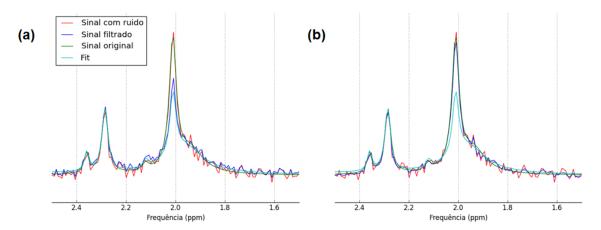


Figura 24 - Diferença na sensibilidade a erros no *fitting* através de dois procedimentos: em (a), os coeficientes do *fitting* são usados para reconstituir o sinal após a limiarização residual; em (b), é utilizado o método de limiarização compensada, que replica as operações de subtração da etapa anterior sobre os coeficientes de detalhe que representam o sinal.

Fonte: Elaborada pelo autor.

As etapas de todo o processo estão sintetizadas no diagrama da figura 25; é possível observar um aumento da complexidade da rotina. O procedimento de *fitting*, em particular, demanda maior processamento e também conhecimento prévio da informação a ser medida. Além disso, ele é sensível a falhas quando em sinais de menor qualidade, necessitando da supervisão de um usuário.

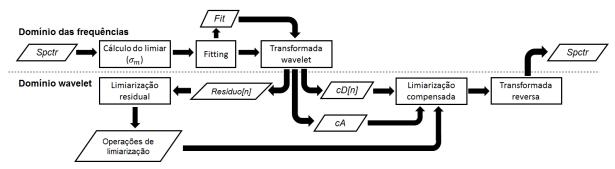


Figura 25 - Diagrama com procedimentos realizados no filtro wavelet ao utilizar o critério de limiarização *Fit*.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.4 METODOLOGIA DE AVALIAÇÃO DOS FILTROS

Para avaliar os efeitos dos filtros desenvolvidos, foram empregados dois métodos. O primeiro, de caráter qualitativo, consistiu em analisar visualmente os resultados dos filtros; para isso, foi destacado o resíduo (isto é, a subtração do sinal filtrado pelo original, livre de ruído), a fim de verificar se o filtro estava preservando a informação nas regiões com picos do espectro. O outro método, este por sua vez quantitativo, foi a medida de ganho médio de SNR_m após a aplicação dos filtros.

Em uma primeira etapa com espectros simulados, o sinal modelo foi contaminado repetidamente com ruído branco, conforme descrito anteriormente, e então filtrado, em um total de mil amostras para cada experimento. Foram utilizadas 5 relações sinal-ruído diferentes (indo de 9 a 21 dB, com intervalo de 3dB entre si), como dito antes, para avaliar o comportamento dos filtros; o diagrama representado na figura 26 sintetiza o procedimento.

Por fim, estes critérios foram utilizados para avaliar os resultados dos métodos de filtragem quando aplicados em sinais experimentais. Segue no próximo capítulo os resultados obtidos neste trabalho e respectiva discussão.

Metodologia utilizada para os sinais simulados

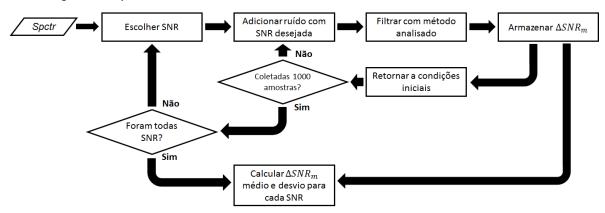


Figura 26 - Diagrama com procedimentos realizados em sinais simulados para a análise dos filtros implementados.

Fonte: Elaborada pelo autor

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados serão dispostos da seguinte forma: inicialmente, será apresentado o modelo de sinal contaminado com diferentes intensidades de ruído. A respeito dos métodos de filtragem, primeiro serão discutidas separadamente as particularidades de cada filtro, e em seguida seus resultados sobre os sinais simulados serão comparados; por fim, os resultados dos métodos quando aplicados sobre sinais *in vivo* obtidos experimentalmente serão apresentados.

5.1 SINAIS SIMULADOS

Conforme dito no capítulo anterior, foram utilizados sinais contaminados com 5 diferentes intensidades de ruído para testar os filtros implementados. A figura 27 ilustra o impacto no espectro das diferentes SNR utilizadas em nossa metodologia.

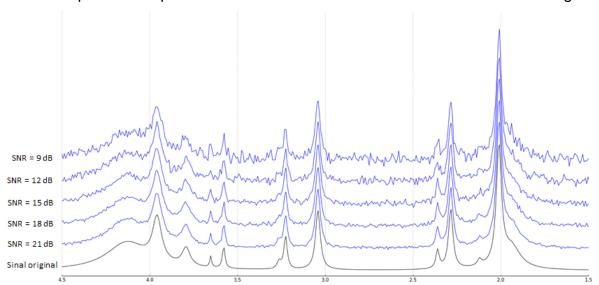


Figura 27 - Diferentes relações sinal-ruído utilizadas nos sinais simulados.

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.2 FILTRO DE FOURIER

Abaixo, a figura 28 ilustra o resultado do filtro de Fourier sobre um sinal contaminado com ruído. É interessante observar o perfil do resíduo (calculado como a subtração do sinal após ser filtrado pelo sinal original, livre de ruído), que se assemelha ao de uma distribuição de ruído branco; além de estabelecer uma

referência quantitativa para a melhora na qualidade dos sinais, este método também fornece uma referência qualitativa para o perfil de resíduo que deve ser alcançado pelos demais filtros.

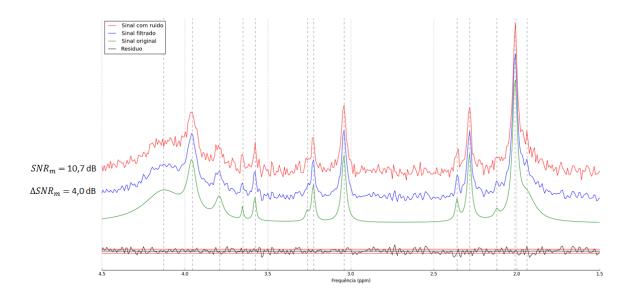


Figura 28 -Filtragem de um sinal simulado pelo filtro de Fourier. Abaixo é possível observar o resíduo, com as linhas vermelhas delimitando o desvio padrão calculado σ_m

Fonte: Elaborada pelo autor.

A tabela 2, por sua vez, apresenta o ganho médio de SNR observado quando este método é empregado em diferentes condições de contaminação com ruído.

Tabela 2 - Desempenho médio do filtro de Fourier em sinais simulados com diferentes SNR.

SNR inicial		SNR final	
Média (dB)	Desvio (dB)	Média (dB)	Desvio (dB)
9,7	0,5	14,4	0,7
12,6	0,5	17,3	0,6
15,6	0,5	20,4	0,7
18,7	0,6	23,3	0,6
21,7	0,5	26,3	0,7

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.3 WSD com critério SURE

Ao utilizar como critério o método SURE para cálculo do limiar, observou-se que ele só é aplicável sobre a primeira série de coeficientes de detalhe; ao testá-lo em outros níveis, como ilustrado pela figura 29, o sinal sofreu graves distorções, apresentando ondulações "grosseiras" e picos alargados. É possível observar bem estes efeitos na porção entre 2 e 2,5 ppm, em que vários picos falsos são introduzidos; ao analisar o perfil do resíduo, fica em evidência a intensidade destas ondulações introduzidas, resultando em um perfil bem distinto do apresentado pelo filtro de referência anteriormente. Isto ocorre pois nos demais níveis de detalhe existe mais informação dos picos, e os limiares calculados por este método são altos o bastante para atuar sobre coeficientes que não representam ruído, o que consequentemente compromete o sinal. No caso deste critério, a utilização dos métodos suave e duro de limiarização produzem resultados idênticos.

Tabela 3 - Desempenho médio do filtro wavelet utilizando o critério SURE em sinais simulados com diferentes SNR.

SNR inicial		SNR final	
Média (dB)	Desvio (dB)	Média (dB)	Desvio (dB)
9,7	0,5	12,7	0,8
12,6	0,5	15,7	0,8
15,6	0,5	18,7	0,8
18,7	0,6	21,6	0,8
21,7	0,5	24,7	0,7

Fonte: Elaborada pelo autor

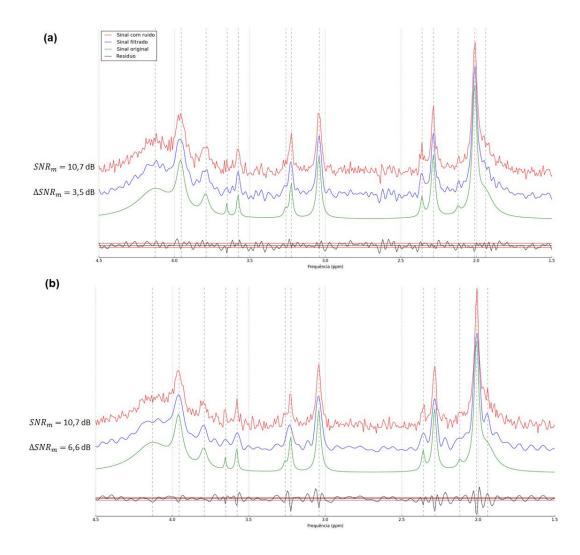


Figura 29 - Filtragem de um sinal simulado, utilizando o filtro wavelet com o critério de limiarização SURE. Em (a), somente um nível de coeficientes é utilizado, enquanto em (b) são empregados dois níveis. É possível observar como, no segundo caso, as linhas do espectro ficam gravemente distorcidas, o que é evidenciado pela forma do resíduo.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O ganho médio de SNR observado foi de 3 dB; isto condiz com o relatado em trabalho prévio na literatura, que alcançou um ganho entre 3,5 e 4 dB.¹ No entanto, ao compararmos estes resultados com o método estabelecido de referência, observa-se um desempenho inferior. Pelo critério quantitativo, conforme pode ser observado nas tabelas 2 e 3, há um ganho menor de qualidade quando comparado ao filtro de Fourier, que apresenta ganho médio de 4,7 dB. Já pelo critério qualitativo, é possível observar uma tendência a deixar o espectro com formas onduladas, o que pode causar distorções nas medidas realizadas.

5.4 WSD com critério Sigma

Com este critério, foi possível utilizar mais níveis de detalhe e desta forma melhorar a performance do filtro, conforme é possível observar na figura 30 abaixo. No caso do sinal estudado, observou-se que a decomposição em até seis níveis apresenta melhoras progressivas na qualidade do sinal, enquanto o uso de mais níveis não altera os resultados alcançados, conforme disposto na tabela 4 abaixo. A forma dura de limiarização não apresentou bons resultados, pois os valores dos limiares calculados por este critério são baixos e atingem poucos coeficientes seguindo este método; por este motivo, foi utilizada a forma suave de limiarização.

Tabela 4 - Aumento no ganho médio de SNR conforme quantidade de níveis de decomposição, utilizando o filtro wavelet com critério Sigma de limiarização em sinais simulados.

Níveis de detalhe	ΔSNRm média após filtragem	
utilizados	Média (dB)	Desvio (dB)
2	4,4	0,5
4	7,0	0,6
6	8,0	0,6
8	7,9	0,6
10	7,9	0,6

Fonte: Elaborada pelo autor.

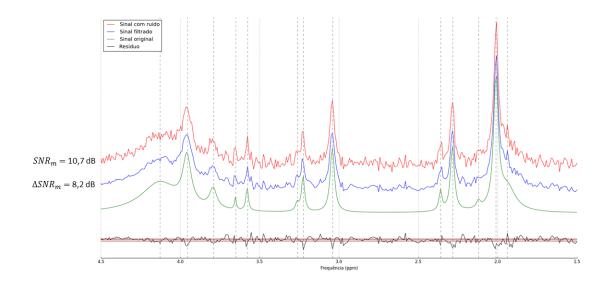


Figura 30 - Filtragem de um sinal simulado com o filtro wavelet utilizando o critério sigma de limiarização. Pode-se observar, no resíduo abaixo, que os picos estão sendo atenuados, devido ao procedimento de limiarização suave.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O ganho médio na SNR foi de 8 dB, o que representa um grande aumento de eficiência do filtro quando comparado ao anterior. O uso da forma suave de limiarização, no entanto, acarreta em uma pequena atenuação dos picos, conforme pode ser observado pelo resíduo apresentado na figura 30. Este efeito é relacionado à intensidade do ruído, pois a limiarização suave subtrai dos coeficientes um valor proporcional ao seu desvio padrão. Por este motivo, é possível compreender este efeito de atenuação como uma incerteza inerente à qualidade original do espectro. A tabela 5, por sua vez, mostra o ganho médio de SNR observado quando este método é empregado em diferentes condições de ruído.

Tabela 5 - Desempenho médio do filtro wavelet utilizando o critério Sigma em sinais simulados com diferentes SNR.

SNR inicial		SNR final	
Média (dB)	Desvio (dB)	Média (dB)	Desvio (dB)
9,7	0,5	17,6	0,8
12,6	0,5	20,6	0,8
15,6	0,5	23,6	0,8
18,7	0,6	26,6	0,8
21,7	0,5	29,5	0,8

Fonte: Elaborada pelo autor

5.5 WSD com critério Fit

Este último critério é, ao mesmo tempo, o que apresenta melhores resultados e maior complexidade (tanto de implementação quanto de processamento necessário). Nele foi utilizado o critério anterior para o cálculo do limiar; a diferença está na forma de operar sobre os coeficientes, dado o conhecimento complementar providenciado pelo *fit* do sinal. Por este motivo, repetem-se aqui os critérios utilizados no método anterior, utilizando seis níveis de detalhe na decomposição wavelet o método suave de limiarização. Devido ao procedimento de *fitting*, o desvio padrão dos ganhos medidos é maior, isto é, a performance desse filtro varia mais do que a dos anteriores.

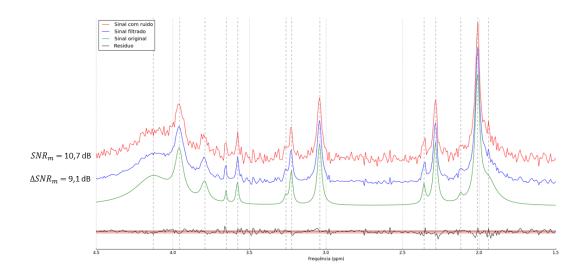


Figura 31 - Filtragem de um sinal simulado com filtro wavelet utilizando o critério Fit de limiarização. Fonte: Elaborada pelo autor.

O ganho médio de SNR, neste caso, foi de 8,1 dB, um valor praticamente idêntico ao do método anterior. No entanto, conforme pode-se observar na figura 31, uma diferença notável entre os dois pode ser vista ao comparar seus resíduos. Isto ocorre pois ao introduzir informação dos picos no procedimento de limiarização, este pode atuar de forma compensada nestas regiões, preservando-as, e atuando de forma mais severa nas demais, o que resulta em um espectro com picos mais bem definidos. A tabela 6, enfim, apresenta o ganho médio de SNR observado em sinais simulados contaminados com ruídos de diferentes intensidades.

Tabela 6 - Desempenho médio do filtro wavelet utilizando o critério Fit em sinais simulados com diferentes SNR.

SNR inicial		SNR final	
Média (dB)	Desvio (dB)	Média (dB)	Desvio (dB)
9,7	0,5	17,8	1,1
12,6	0,5	20,7	1,1
15,6	0,5	23,7	1,0
18,7	0,6	26,7	1,0
21,7	0,5	29,8	0,8

Fonte: Elaborada pelo autor.

5.6 COMPARAÇÃO ENTRE OS DIFERENTES MÉTODOS

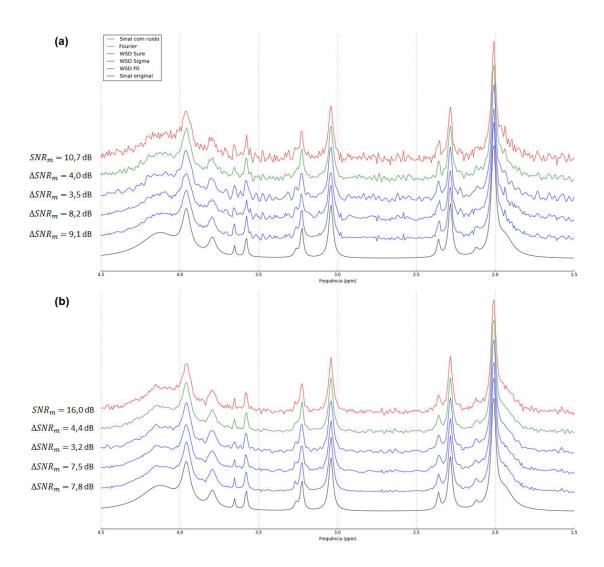


Figura 32 - Comparação entre os quatro filtros desenvolvidos, aplicados em dois espectros de diferente relação sinal-ruído. O sinal contaminado com ruído é representado em vermelho, o método de referência (Fourier) em verde, e em azul os três filtros implementados com transformada wavelet (SURE, Sigma, Fit), apresentados de cima para baixo nesta ordem.

Fonte: Elaborada pelo autor.

O primeiro critério de limiarização utilizado nos filtros WSD (SURE) apresentou menor desempenho que o filtro baseado na transformada de Fourier. Já o segundo método (Sigma), por sua vez, apresentou ótimos resultados – no entanto, é importante lembrar, como discutido anteriormente, que há uma pequena atenuação dos picos, decorrente do procedimento de limiarização suave. O terceiro método (Fit), por fim, consegue aperfeiçoar o espectro final, com melhor SNR e definição dos picos.

Isso ocorre pois este critério, com a informação da localização, largura e intensidade dos picos (proveniente do procedimento de *fitting*), realiza a limiarização de forma compensada nas regiões que devem ser preservadas. É importante ressaltar que este método depende da qualidade do procedimento de fitting realizado; nestes estudos com sinais simulados, por termos conhecimento prévio dos parâmetros utilizados para gerar o sinal, foi possível otimizar o processo oferecendo boas condições iniciais para o procedimento de fitting. Na tabela abaixo, são apresentados os valores médios de ganho de SNR após a aplicação de cada método.

Tabela 7 - Comparação entre os diferentes ganhos médios de SNR apresentados cada método de filtragem estudado.

Método de filtragem	ΔSNRm (dB)	Desvio (dB)
Fourier	4,7	0,7
WSD SURE	3,0	0,8
WSD Sigma	8,0	0,8
WSD Fit	8,1	1,0

Fonte: Elaborada pelo autor.

Antes de tirar conclusões a respeito dos diferentes métodos analisados, é importante lembrar que estes ensaios foram realizados em sinais simulados; os sinais obtidos experimentalmente são mais complexos do que os exemplos modelados. Além disso, todos os testes durante o desenvolvimento dos filtros foram realizados sobre esse modelo, o que pode enviesar os resultados até então apresentados. O objetivo deste trabalho é desenvolver uma metodologia para melhorar a qualidade de sinais *in vivo* e, consequentemente, colaborar para o avanço das técnicas clínicas de espectroscopia por ressonância magnética nuclear; os sinais simulados são, por sua vez, um meio de verificar e otimizar a ação dos filtros antes de aplicá-los ao objeto de interesse. A seguir, o desempenho de cada método de filtragem será comparado quando aplicado em sinais de origem experimental, e por fim encerraremos as discussões sobre cada método, fazendo uma análise crítica sobre as inovações e limitações encontradas em cada um.

5.7 APLICAÇÃO EM SINAIS IN VIVO

Por fim, foram analisadas as performances dos métodos de filtragem em sinais obtidos experimentalmente, conforme apresentado pela figura 33 abaixo.

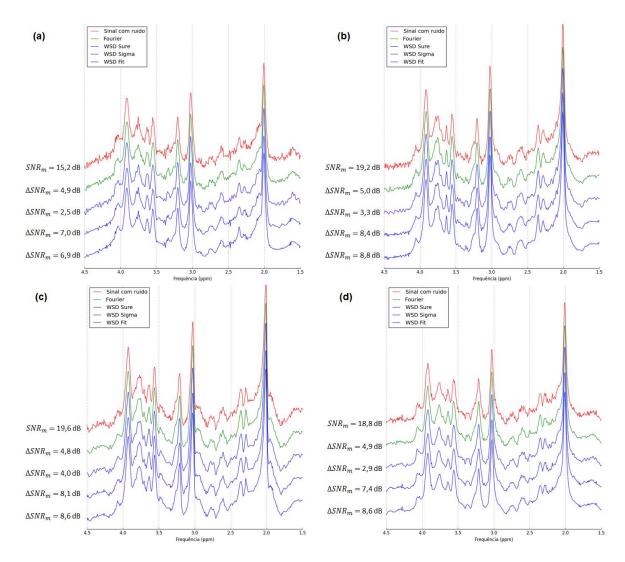


Figura 33 - Comparação entre os quatro filtros desenvolvidos, aplicados em quatro diferentes espectros obtidos experimentalmente.

Fonte: Elaborada pelo autor.

Os resultados se assemelham aos obtidos com os sinais simulados, exceto que as diferenças entre os critérios Sigma e Fit são agora mais sutis. Observando as caudas nos dois extremos das frequências representadas, este efeito do critério Fit de maior suavização das linhas ainda pode ser notado. Isto pode ser explicado devido à maior dificuldade do procedimento de *fitting* em sinais experimentais, o que compromete a eficiência anteriormente alcançada.

Ao comparar os diferentes resultados obtidos por cada método, é importante considerar, além da melhora de SNR medida, os detalhes da implementação de cada um destes. O filtro de Fourier foi escolhido como um método comparativo tanto pela similaridade conceitual quanto pela simplicidade com que pode ser implementado. Os métodos de filtragem com transformada wavelet foram apresentados em ordem gradativa de complexidade.

O primeiro método, utilizando o critério SURE de limiarização, é uma implementação mais genérica, que utiliza apenas o último nível de coeficientes de detalhe (isto é, na prática nem é necessária a decomposição wavelet em vários níveis); neste caso, o limiar é calculado a partir de pressupostos estatísticos, partindo de nenhum conhecimento a respeito da natureza do sinal analisado. É possível observar que este método apresenta performance inferior ao filtro de Fourier, que por sua vez é um procedimento mais simples, com menos etapas e menor processamento envolvido.

O segundo método (WSD Sigma), por sua vez, apresenta resultados muito melhores, precisando acrescentar poucas etapas em relação ao anterior. Como o sinal estudado é um espectro, com uma porção delimitada que concentra toda a informação (região onde ficam os picos), é possível calcular a intensidade do ruído em uma região livre de picos, e utilizar isto como critério para separar os coeficientes da transformada wavelet que representam ruído. Este método, com limiares mais baixos que o anterior, permite que o filtro atue em múltiplos níveis de detalhe, contanto que utilizada a forma suave de limiarização. A diferença de processamento necessário para os dois métodos até então discutidos é pequena; a melhora nos resultados observados pode ser explicada pela melhor adequação do método ao sinal estudado.

Por fim, o terceiro método (WSD Fit) utilizado apresenta uma performance um pouco superior. Como dito anteriormente, as diferenças entre este método e o anterior são mais sutis quando utilizados sinais experimentais, devido à maior dificuldade de realizar adequadamente o procedimento de *fitting* neste caso. É possível que, com mais etapas de pré-processamento, como correção da linha de base e de problemas de *shimming*, este método apresente resultados melhores. Além disso, lidar com todos esses procedimentos demanda bastante conhecimento do usuário; os métodos anteriores, por outro lado, podem ser executados sem supervisão, aspecto desejável para a simplificação do seu uso em âmbito clínico.

Todos estes aspectos limitam a atual eficiência do método desenvolvido, tal que são necessários mais estudos para sua viabilização. No entanto, este procedimento adicional de fitting pode garantir maior conservação dos picos na etapa de limiarização; este aspecto pode ser desejável para outros métodos de processamento que, por necessitarem de um espectro mais limpo para a execução adequada, podem ser encadeados nesta metodologia.

Neste trabalho, após amplos estudos sobre filtros utilizando transformada wavelet, foi possível adaptar com sucesso esta metodologia para a área de espectroscopia e atingir resultados melhores que os anteriormente documentados. A implementação do critério Sigma é mais simples, demanda relativamente pouco processamento e alcança ótimos resultados, enquanto o critério Fit, apesar de ainda demandar melhorias no processo de *fitting*, representa um caminho potencial para futuros desenvolvimentos da técnica.

6 Conclusão

Nesta dissertação foram apresentadas as perspectivas que a transformada wavelet apresenta para a área de espectroscopia por ressonância magnética, partindo desde as bases conceituais do fenômeno e das técnicas de processamento de sinais até uma análise experimental das técnicas de filtragem desenvolvidas a partir deste corpo de conhecimentos. É possível traçar paralelos com as inovações tecnológicas originadas pelo desenvolvimento de aplicações da transformada de Fourier, em que um tratamento matemático mais sofisticado permitiu avanços em diversas áreas, seja fornecendo um modelo robusto para lidar com fenômenos oscilatórios e periódicos, ou ainda como uma representação compacta de determinados dados. A transformada wavelet, por sua vez, introduz novas propriedades desejáveis a muitas destas aplicações que empregam esta técnica no processamento de sinais.

Através da utilização de duas operações sobre a função wavelet (dilatação e translação), codificadas de forma adequada em filtros passa-alta e passa-baixa, é possível garantir a propriedade de localização dos coeficientes, isto é, além de uma codificação relativa à frequência das componentes (através de dilatações) na decomposição, a representação com wavelets também se distribui ao longo do domínio do sinal com operações de translação. Diferentemente da transformada de Fourier, em que a base utilizada emprega funções trigonométricas que se estendem ao infinito, as funções wavelets apresentam a forma de pulsos concentrados que decaem rapidamente, tal que uma alteração local não afete coeficientes distantes. Esta propriedade de localização permite uma maior manipulação dos coeficientes sem que se distorça o sinal. Aliado ao processo de decomposição em multiníveis (com uma amostragem apropriada), é possível uma representação detalhada e rápida do sinal.

Ao utilizar a transformada wavelet para remoção de ruído, a metodologia depende principalmente da forma escolhida para calcular o limiar. Comparando a utilizada previamente na literatura com as outras duas desenvolvidas neste trabalho, é possível observar que os métodos aqui propostos apresentam resultados significativamente melhores. Muito disso se deve ao estudo de caso realizado, partindo da compreensão das características do sinal estudado à introdução gradativa destas informações no processo de filtragem.

Este procedimento pode ser replicado em outras áreas que lidam com espectros, ou sinais que possuam uma porção sem informação codificada, onde o ruído pode ser estimado mais adequadamente. Também pode ser explorado o uso do procedimento de fitting em casos em que o perfil do sinal é bem conhecido. Esta técnica depende muito da qualidade com que se consegue realizar este processo, e pode ser melhor estudada e possivelmente otimizada com o devido aprofundamento nos algoritmos de fitting.

A metodologia utilizada neste trabalho, em particular com o critério de limiarização Sigma, pode ser facilmente incorporada à rotina de processamento de dados de espectroscopia por ressonância magnética. Estudos que busquem encadear este procedimento de filtragem com outras abordagens podem resultar em resultados ainda melhores, o que por sua vez pode colaborar para exames clínicos com maior resolução e velocidade.

REFERÊNCIAS

- 1 CANCINO-DE-GREIFF, H. F.; RAMOS-GARCIA, R.; LORENZO-GINORI, J. V. Signal de-noising in magnetic resonance spectroscopy using wavelet transforms. *Concepts in Magnetic Resonance, v.* 14, n. 6, p. 388–401, 2002.
- 2 NAVARRO, M. V. T.; LEITE, H. J. D.; ALEXANDRINO, J. C.; COSTA. E. A. Controle de riscos à saúde em radiodiagnóstico: uma perspectiva histórica. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, v. 15, n. 4, p. 1039-1047, 2008.
- 3 GOMES, G. G.; PIETROCOLA, M. O experimento de Stern-Gerlach e o spin do elétron: um exemplo de quasi-história. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 33, n. 2, p. 1-11, 2011.
- 4 RABI, I. I. et al. A new method of measuring nuclear magnetic moment. *Physical Review*, v. 53, n. 4, p. 318–318, 1938.
- 5 BLOCH, F. Nuclear induction. *Physical Review*, v. 70, n. 7-8, p. 460–474, 1946.
- 6 PURCELL, E. M.; TORREY, H. C.; POUND, R. V. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physical Review,* v. 69, n. 1-2, p. 37–38, 1946.
- 7 PROCTOR, W. G.; YU, F. C. The dependence of a nuclear magnetic resonance frequency upon chemical compound. *Physical Review*, v. 77, n. 5, p. 717–717, 1950.
- 8 LAUTERBUR, P. C. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, v. 242, n. 5394, p. 190–191, 1973.
- 9 GARROWAY, A. N.; GRANNELL, P. K.; MANSFIELD, P. Image formation in NMR by a selective irradiative process. *Journal of Physics C:* solid state physics, v. 7, n. 24, p. L457–L462, 1974.
- 10 MANSFIELD, P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *Journal of Physics C*: solid state physics, v. 10, n. 3, p. L55-L58, 1977.
- 11 BROWN; R. E. et al. *Magnetic resonance imaging*. New York: John Wiley & Sons Ltd, 2014.
- 12 STONE, N. J. Table of nuclear magnetic dipole and electric quadrupole moments. *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, v. 90, n. 1, p. 75–176, 2005.

- 13 DE GRAAF, R. A. *In vivo NMR spectroscopy*: principles and techniques. Chichester: Wiley, 2013.
- 14 HANSON, N. R. The mathematical power of epicyclical astronomy. *Isis*, v. 51, n. 2, p. 150, 1960.
- 15 PIFER, A.; AURANI, K. M. A teoria analítica do calor de Joseph Fourier: uma análise das bases conceituais e epistemológicas. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 37, n. 1, p. 1603, 2015.
- 16 WEIGER, M.; SPECK, T. Shimming for high-resolution NMR spectroscopy. *Encyclopedia of Magnetic Resonance*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2011.
- 17 EDELSTEIN, W. A. et al. The intrinsic signal-to-noise ratio in NMR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 3, n. 4, p. 604–18, 1986.
- 18 DINOV, I. D.; CHRISTOU, N.; SANCHEZ, J. Central limit theorem. 2008. Disponível em: < https://www.dartmouth.edu/~chance/teaching_aids/books_articles/probability_book/C hapter9.pdf>. Acesso em: 16 out. 2017.
- 19 COOLEY, J. W.; TUKEY, J. W. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Mathematics of Computation*, v. 19, n. 90, p. 297, 1965.
- 20 MEYER, Y.; RYAN, R. D. *Wavelets:* algorithms & applications. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, 1993.
- 21 MORETTIN, P. A. *Ondas e ondaletas*: da análise de Fourier à análise de ondaletas. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1999.
- 22 SHENG, Y. Wavelet transform. In: POULARIKAS, A. D. (Ed.). *The transforms and applications handbook*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, 2000. cap. 10.
- 23 VALENS, C. A really friendly guide to wavelets. 1999. Disponível em: http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download;jsessionid=555FF750AFC021A6ACD7C9C7D374B88A?doi=10.1.1.34.29&rep=rep1&type=pdf>. Acesso em: 16 out. 2017.
- 24 MALLAT, S. G. A theory for multiresolution signal decomposition: the wavelet representation. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, v. 2, n. 7, p. 674-693, 1989.

- 25 WILLIAMS, J. R.; AMARATUNGA, K. A Multiscale wavelet solver with O(n) complexity. *Journal of Computational Physics*, v. 122, n. 1, p. 30–38, 1995.
- 26 MUÑOZ, A.; ERTLÉ, R.; UNSER, M. Continuous wavelet transform with arbitrary scales and O (N) complexity. *Signal Processing*, v. 82, n. 5, p. 749–757, 2002.
- 27 Mathworks. Soft or hard thresholding MATLAB wthresh. Disponível em: https://www.mathworks.com/help/wavelet/ref/wthresh.html. Acesso em: 16 out. 2017.
- 28 STEFAN, D. et al. Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: the jMRUI software package. *Measurement Science and Technology*, v. 20, n. 10, p. 104035, 2009.
- 29 HUNTER, J. Matplotlib: a 2D graphics environment. *Computing in Science & Engineering*, v. 9, n. 3, 2007. doi: 10.1109/MCSE.2007.55.
- 30 VAN DER WALT, S.; COLBERT, S. C.; VAROQUAUX, G. The NumPy Array: a structure for efficient numerical computation. *Computing in Science & Engineering*, v. 13, n. 2, p. 22–30, 2011.
- 31 JONES, E. et al. SciPy: open source scientific tools for Python. 2001. Disponível em: http://www.scipy.org/>. Acesso em: 16 out. 2017.
- 32 The PyWavelets Developers. *PyWavelets* wavelet transforms in Python. Disponível em: https://pywavelets.readthedocs.io/>. Acesso em: 16 out. 2017.
- 33 SILVA, C. M. P. *KBDM como ferramenta para processamento de sinais de espectroscopia por ressonância magnética*. 2013. 161 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2013.
- 34 DONOHO, D. L.; JOHNSTONE, I. M. Adapting to unknown smoothness via wavelet shrinkage. *Journal of the American Statistical Association*, v. 90, n. 432, p. 1200–1224, 1995.
- 35 MORÉ, J. J. The Levenberg-Marquardt algorithm: implementation and theory. 1978. Disponível em: https://www.osti.gov/scitech/servlets/purl/7256021. Acesso em: 16 out. 2017.