



CATÓLICA

ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA

PORTO

ALGORITMOS COMPUTACIONAIS PARA ESTUDOS DA FUNÇÃO HEPÁTICA EM MEDICINA MOLECULAR

por

Margarida Mota de Magalhães Moura

2019



CATÓLICA

ESCOLA SUPERIOR DE BIOTECNOLOGIA

PORTO

ALGORITMOS COMPUTACIONAIS PARA ESTUDOS DA FUNÇÃO HEPÁTICA EM MEDICINA MOLECULAR

Dissertação apresentada à Escola Superior de Biotecnologia da Universidade Católica Portuguesa
para obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica

por

Margarida Mota de Magalhães Moura

Orientador: Prof. Dr. João Manuel R.S. Tavares

Prof. Associado com Agregação do Departamento de Engenharia Mecânica
Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto

Co-orientador: Diogo Borges Faria

HPP - Medicina Molecular, SA/ Lenitudes Medical Center & Research

2019

Agradecimentos

Desde o início do meu percurso académico, pude contar com apoio e confiança de inúmeras pessoas que, quer através da transmissão de conhecimento, quer pelo exemplo que me inculcaram, contribuíram para o colmatar deste período.

Primeiramente, gostaria de prestar o meu agradecimento ao meu orientador, o Professor Dr. João R.S. Tavares, pela disponibilidade imediata para me aceitar neste projeto e por todo apoio e ajuda.

Gostaria também de agradecer ao Dr. Diogo Borges Faria por toda a disponibilidade e ajuda, muitas vezes quando estava muito ocupado, conseguiu sempre receber-me e atender a todas as minhas dúvidas.

Ao Professor Dr. Pedro Rodrigues, da Escola Superior de Biotecnologia que, mesmo não tendo qualquer cargo de orientação, mostrou-se sempre atencioso, paciente e apto a solucionar qualquer problema que trazia.

Por fim, gostaria de agradecer aos meus, àqueles que me apoiaram e motivaram durante todo este processo:

Ao Carlos, à Teresa, João Nuno, João, Hugo, Pedro, Rui e ao Diogo; a Vila Real e às pessoas que me trouxe, que certamente serão para a vida! Um enorme sentimento de gratidão vai também para Margarida e a Rita, que foram fundamentais durante todo o meu percurso académico. Amigos, obrigada por todo o apoio, por me ouvirem mesmo quando não queriam ou não percebiam e me conseguirem abstrair em situações de maior *stress*. Obrigada por me demonstrarem todos os dias que a amizade é das maiores expressões de amor que existe.

À minha avó, o meu maior exemplo de vida, pelo carinho, pelos abraços e pelo alento em horas de maior aperto.

Aos meus irmãos, Matilde e José e ao meu Afilhado, por me darem a conhecer o amor mais puro que tenho. Obrigada pelas palavras de incentivo e pelo sentido de responsabilidade que me inculcaram ao tomarem-me sempre como o vosso exemplo.

Aos meus pais, por me lembrarem constantemente de que é preciso esforço, dedicação e saber fazer escolhas para que se consiga atingir o sucesso. Obrigada por me acompanharem e apoiarem em todas as minhas escolhas, obrigada por me amarem incondicionalmente!

A todos, o meu muito obrigada!

Imagination is more important than knowledge. For knowledge is limited, whereas imagination embraces the entire world, stimulating progress, giving birth to evolution.

Albert Einstein

Resumo

O fígado é um órgão vital que realiza um número múltiplo de funções-chave necessárias ao correto funcionamento do organismo. Aquando alguma falha comprometedora da sua função, é necessário recorrer a técnicas e metodologias existentes na prática clínica para garantir a acuidade do diagnóstico e para que possam ser implementadas as soluções mais favoráveis à sua recuperação.

A avaliação pré-operatória do tecido hepático remanescente futuro é fundamental na identificação de pacientes com um risco aumentado de falência hepática antes de ressecção hepática por patologia ou doação para transplante do fígado. Normalmente o tecido hepático remanescente futuro é avaliado por Tomografia Computadorizada (CT), sendo esta uma medida indireta para estimar o volume de tecido hepático remanescente futuro.

Atualmente, a cintigrafia hepatobiliar (SPECT) permite a avaliação direta da função hepática total e remanescente futura. Desta forma, aliando informação funcional obtida por SPECT com informação anatómica disponibilizada por CT, é possível a avaliação da função hepática segmentar e a delimitação dos segmentos hepáticos a ressecar para conseguinte obtenção da função e do volume remanescente futuros.

No âmbito da Visão Computacional, que nos últimos tempos tem vindo a promover o desenvolvimento de novas ferramentas para aplicações na imagiologia médica, esta Dissertação tem como objetivo explorar algumas potencialidades do processamento de imagens cintigráficas, apresentando algoritmos computacionais para obtenção da função hepática do paciente.

A metodologia proposta visa, através da utilização de abordagens utilizadas na Medicina Molecular e no processamento de imagem médica, apresentar uma interface robusta capaz de identificar as regiões de interesse assim como a aquisição da informação contida nessas mesmas regiões para que, recorrendo ao uso da média geométrica, seja possível adquirir uma otimização da função hepática. O estudo foi realizado com a utilização de imagens de cintigrafias hepatobiliares com ^{99m}Tc-mebrofenina que revela ser o radiofármaco ideal pela sua ínfima taxa de excreção renal.

Os resultados obtidos pela aplicação da metodologia são indicadores da eficácia do modelo, que depende em grande parte da imagem obtida, dado que o fígado partilha uma distribuição de intensidade semelhante com os órgãos circundantes, o que poderá dificultar na delimitação das regiões. Por conseguinte, estes resultados são também dependentes da informação que é extraída das regiões, uma vez que é esta que dita o valor percentual da função hepática. Tendo em conta estes resultados, pode inferir-se que o modelo é uma ferramenta apta na realização das tarefas exigidas e, posto isto, pode ser utilizado para avaliar o estado de um paciente que sofra de alguma anomalia a nível hepatobiliar.

É possível concluir que a identificação, análise e tratamento de estruturas humanas, são tarefas de um elevado grau de complexidade, uma vez que, tratando-se de um sistema em constante funcionamento, as estruturas não são constantes e variam com o tempo. Contudo, as ferramentas atualmente disponíveis e a evolução na imagiologia têm vindo a combater esta problemática.

Palavras-chave: Processamento de Imagem, Segmentação, Imagiologia, Medicina Molecular, SPECT, Cintigrafia, Fígado, Função Hepática, Regiões de Interesse

Abstract

Liver is a vital organ that performs a multiple number of key functions necessary to the right functioning of the organism. When there is a compromising failure of its function, it becomes crucial to resource to existing techniques and methodologies in clinical practice to ensure the accuracy of the diagnosis and to implement solutions more propitious to its recovery.

Preoperative evaluation of future remnant liver is essential in identifying patients with an increased risk of liver failure before liver resection, caused by any pathology or liver donation. Normally future remnant liver is evaluated by CT scan, which is an indirect measure to estimate future remnant liver volume.

Hepatobiliary scintigraphy (SPECT) allows, nowadays, direct evaluation of total and future remnant hepatic function. In this way, combining SPECT's functional information with anatomical information provided by CT, it is possible to evaluate segmental hepatic function and delineation of hepatic segments to be resected in order to get future remnant function and volume.

In Computer Vision field, which has been promoting the development of new tools for application in medical imaging, this Dissertation aims to explore some potentialities of scintigraphy images processing, presenting computational algorithms to get patient's hepatic function.

The proposed methodology aims, through the use of approaches used in Molecular Medicine and in medical image processing to present a robust interface capable of identifying the regions of interest as well as the acquisition of information contained in these regions so that, using geometric mean, it would be possible to optimize hepatic function. The study was realized with the use of hepatobiliary scintigraphies with ^{99m}Tc - mebrofenin, which reveals to be the ideal radiopharmaceutical because of its extremely low renal excretion rate.

The results obtained using the developed methodology are indicators of model's efficiency, which largely depends on the obtained image, as liver shares a distribution of intensity similar with the surrounding organs that can difficult region's contour. Therefore, these results are also dependent on the information that is extracted from the regions, since this predict the percentage value of liver function. Taking these results into account, it might be said that the interface is a tool capable of doing the demanding tasks and it can be used to evaluate the situation of a patient who suffers from any hepatobiliary abnormality.

In conclusion, identification, analysis and processing human structures are tasks with a high complexity level, as it is a system in constant movement, the structures are inconstant which means that they vary through time. However, nowadays available tools and imaging evolution have been fighting this problem.

Key-words: Image Processing, Segmentation, Imaging, Molecular Medicine, SPECT, Hepatobiliary Scintigraphy, Liver, Liver Function, Regions of Interest.

Índice

Capítulo 1	1
1.1. Enquadramento e contextualização	1
1.2. Motivação	4
1.3. Objetivos	5
1.4. Estrutura Organizativa	6
1.5. Contribuições Alcançadas	7
Capítulo 2	9
2.1. Introdução	9
2.2. Radioatividade: Instabilidade Nuclear e Decadência Radioativa	9
2.3. Radionuclídeos e Radiofármacos	11
2.3.1. Radionuclídeos	11
2.3.2. Radiofármacos.....	11
2.4. Formação de imagem em MM: Imagiologia com o uso de radionuclídeos	12
2.5. Detetores de imagem	13
2.6. Instrumentação: Câmara de Cintilação (Câmara Gama)	13
2.6.1. Colimador	13
2.6.2. Cristal de Cintilação	16
2.6.3. Tubo Fotomultiplicador.....	18
2.6.4. Analisador de Altura de Pulso (Pulse - Heigh Analyzer).....	18
2.7. Formação de Imagem	19
2.8. Tomografia por emissão simples	20
2.9. Atenuação Fotónica	21
2.9.1. Correção para atenuação em SPECT	22
2.9.2. Reconstrução de Imagem SPECT	22
2.10. Sistemas Híbridos	23
2.11. Síntese	23
Capítulo 3	25
3.1. Introdução	25
3.2. Avaliação da Função Hepática	26
3.3. Cintigrafia Hepatobiliar	29
3.3.1. Protocolo de Aquisição de Imagem	30

3.3.2. Radiofármacos utilizados	31
3.4. Determinação da Função Hepática: Algoritmo de <i>Ekman</i>	31
3.5. Determinação da Função Hepática: Métodos Contemporâneos	33
3.6. Função, ressecção hepática e HBS: Aplicações clínicas	35
3.7. Síntese.....	36
Capítulo 4	39
4.1. Introdução	39
4.2. Imagens Digitais: Aquisição.....	40
4.2.1. Etapas de Processamento de Imagem	40
4.3. Imagens em formato <i>DICOM</i>.....	41
4.4. Ruído	42
4.5. Remoção de ruído e realce de uma Imagem.....	43
4.5.1. Histograma	43
4.5.2. Processos de filtragem.....	44
4.6. Regiões e Volumes de Interesse	45
4.6.1. Curvas Atividade-Tempo.....	46
4.7. Segmentação	47
4.7.1. Segmentação por Threshold	48
4.7.2. Segmentação baseada em arestas: O operador de Canny	50
4.7.3. Segmentação baseada em regiões: Modelos Deformáveis- Contornos Ativos	50
4.8. Tratamento de Cintigrafias Hepatobiliares	51
4.8.1. Ajuste de Contraste: Equalização do histograma.....	51
4.8.2. Métodos de segmentação	52
4.8.2.1. Resultados Obtidos	55
4.9. Síntese.....	56
Capítulo 5	59
5.1. Introdução	59
5.2. Objetivos	59
5.3. Caracterização da Amostra de Pacientes	59
5.4. Protocolo de aquisição de Imagem.....	60
5.5. Metodologia e Desenvolvimento do Modelo.....	61
I. Inserção de informações sobre o Paciente	61
II. Carregamento e Visualização das Imagens.....	62

III. Ajuste de Contraste	63
IV. Delimitação das Regiões de Interesse	63
5.6. Resultados obtidos e análise	67
5.7. Síntese.....	69
Capítulo 6	71
6.1. Conclusões Finais	71
6.2. Perspetivas Futuras	72
Bibliografia.....	74
Anexo	78

Lista de Figuras

Figura 1.1 - Sistema de classificação de Couinaud (Delmoral, 2017).....	2
Figura 2.1 - Penetração dos diferentes tipos de radiação nos tecidos (Powsner et al., 2013).....	10
Figura 2.2 - Funcionamento de um sistema de imagem diagnóstica para MM (Gonzalez & Woods, 2008)	12
Figura 2.3 - Princípios e componentes básicos de uma câmara gama (Zaidi & Boudraa, 2006).....	13
Figura 2.4 - Quatro geometrias de um colimador (da esquerda para a direita): paralelo, convergente, divergente, pinhole (Bailey et al., 2011).....	14
Figura 2.5 - Colimador de furos paralelos (Powsner et al., 2013).....	15
Figura 2.6 - Colimadores <i>fan beam</i> e cone <i>beam</i> : No primeiro, todos os furos concentram-se num único ponto, enquanto no segundo todos os furos se dirigem ao mesmo ponto focal (Khalil, 2010).....	16
Figura 2.7 - Secção esquemática transversal de um conjunto de cristais NaI(Tl) para uma câmara gama (Cherry et al., 2012).....	17
Figura 2.8 - Esquema de um detetor de cintilação demonstrando um cristal de cintilação ópticamente acoplado a um PMT (Bailey et al., 2011).....	18
Figura 2.9 - Analisador de altura de pulsos: O pulso Z é proporcional à energia do fóton de raios gama inicial. O AAP aceita só aqueles que caem dentro da janela de energia (Powsner et al., 2013) .	19
Figura 2.10 - Os sinais da cabeça da câmara são processados para fornecer os sinais de posição (x, y) e o sinal de energia Z (adaptado de (Sharp.F et al., 2005).....	20
Figura 2.11 - Princípio da aquisição tomográfica e respetivas considerações geométricas (Bruyant, 2002).....	23
Figura 3.1 - Imagem planar de corpo inteiro, mostrando anomalia no baço (A e B) e imagem obtida por SPECT/CT onde é possível localizar a mesma anomalia (C) (Bhargava et al., 2012).....	26
Figura 3.2 - Curva típica de um exame por ICG (a seta representa o valor de retenção que é mais frequentemente utilizado para medir a adequação da função hepática) (Schneider, 2004)	28
Figura 3.3 – Representação do fígado com as ROI delimitadas (a); curva atividade-tempo do coração e vasos (b); curva atividade-tempo do fígado (c) e curva atividade-tempo do FOV (d) (adaptado de (Ekman et al., 1996)).....	32
Figura 3.4 - Imagem dinâmica de HBS planar: A linha vermelha representa a ROI à volta do fígado, a linha verde a FRL e a linha amarela representa o coração e grandes vasos (A); Curvas atividade- tempo (B) (de Graaf et al., 2010).....	34
Figura 4.1-Fluxograma das etapas de Processamento de Imagem (adaptado de Maturana,2010).....	41
Figura 4.2 - Parte da informação obtida através de uma imagem no formato <i>DICOM</i>	42
Figura 4.3 - Imagem de alcance dinâmico e histograma correspondente (I); Imagem após equalização do histograma, através do uso da função de distribuição cumulativa da imagem original (II) (Dougherty, 2009).	44
Figura 4.4 - Região de interesse manual a delimitar o fígado.....	46
Figura 4.5 - Exemplo de curva atividade-tempo, onde \bar{A} (em Bq/seg) corresponde à área sob a curva (Cherry et al., 2012)	47

Figura 4.6 - À esquerda, a imagem original de uma célula e à direita a mesma imagem com a célula segmentada (MathWorks, n.d.)	48
Figura 4.7 - Cintigrafia Hepatobiliar (a) e cintigrafia Hepatobiliar com segmentação pelo Método de Otsu (b).....	50
Figura 4.8 - Imagem hepatobiliar e após a respetiva aplicação do operador de <i>Canny</i>	50
Figura 4.9 – À esquerda, imagem original a ser analisada, e respetiva imagem resultante da aplicação do comando <i>imcomplement</i> à direita.	51
Figura 4.10 - Imagem original e respetivo histograma.....	52
Figura 4.11 - Imagem e histograma obtidos após equalização.....	52
Figura 4.12 - Cintigrafia de um paciente normal (a) e respetiva imagem binarizada (b).....	53
Figura 4.13 - Cintigrafia hepatobiliar de paciente doente (a) e respetivo resultado após aplicação do método de Otsu (b).	54
Figura 4.14 - Imagem ilustrativa de diferentes segmentações do fígado: a) Imagem original, b) segmentação manual, c) Segmentação obtida usando o método dos contornos ativos de <i>Chan-Vese</i> após 100 iterações.	55
Figura 5.1 - Caixa de diálogo modal presente na interface para inserir informações sobre o paciente em estudo.....	62
Figura 5.2 - <i>Colormap</i> de cores: <i>Jet</i> (a), <i>Hot</i> (b), <i>Gray</i> (c), e <i>Cooper</i> (d).....	63
Figura 5.3 - Apresentação das três regiões de interesse delimitadas na interface desenvolvida (a obtenção da imagem original com os contornos é conseguida com o uso do Operador de <i>Canny</i> , discutido na Secção 4.4.2).	64
Figura 5.4 - ROIs <i>activity</i> : Curvas atividade-tempo geradas após aplicação da média geométrica ($L(t)$) é a função referente ao fígado; $C(t)$ representa o corçãõ e grandes vasos; $F(t)$ representa o ecrã total, FOV).	66
Figura 5.5 - Cintigrafia hepatobiliar do Paciente G, considerado saudável.	68
Figura 5.6 - Cintigrafia Hepatobiliar do Paciente D onde se encontra, destacada a vermelho, uma zona onde há grande captação de radiofármaco.....	69

Lista de Tabelas

Tabela 3.1 - Alguns testes convencionalmente usados em laboratório para estimar a função ou lesão hepática (adaptado de (Bennink et al., 2012))	27
Tabela 3.2 - Testes quantitativos da função hepática (adaptado de (Bennink et al., 2012)).....	29
Tabela 4.1 - Coeficientes de Dice para diferentes imagens segmentadas em relação à segmentação manual e áreas obtidas pelo número total de pixéis nas mesmas.	56
Tabela 5.1- Descrição da amostra.....	60
Tabela 5.2- Protocolo/Parâmetros para aquisição de imagem hepatobiliar.	60
Tabela 5.3 - Aquisição das contagens do fígado e do coração e respectivas médias geométricas, segundo t (s).....	65
Tabela 5.4 - Média e desvio padrão dos LCI_r obtidos para cada paciente, pela utilização da interface desenvolvida.....	67

Lista de Abreviaturas e Símbolos

Lista de abreviaturas

^{235}U - Urânio

2D - Bidimensional

3D - Tridimensional

AD - Conversor analógico- digital

CT - Tomografia Computorizada

DICOM - *Digital Imaging and Communications in Medicine*

eV - Eletrão Volt

FOV - *Field of view* campo de visão

FRL - Tecido hepático remanescente futuro

LClr - Taxa de captação do fígado

LEAP - *Low Energy All Purpose*

LEHR - *Low Energy High Resolution*

LEHS - *Low Energy High Sensibility*

LORs - Linhas de resposta

MCA - Analisador multicanal

MEAP - Medium Energy All Purpose

MM - Medicina Molecular

Nal - Iodeto de Sódio

Nal (TI) - iodeto de sódio ativado com tálio

PMTs - Acrónimo utilizado para *photomultiplier tubes* (tubos fotomultiplicadores)

ROI - Regiões de interesse (*regions of interest*)

SNR - Rácio sinal/ruído

SPECT - Tomografia de emissão de único positrão

T -Valor de *Threshold*

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenina - Tecnécio marcado com mebrofenina

Lista de símbolos

α Raios Alpha

β Raios Beta

γ Raios Gama

Capítulo 1

Introdução

1.1. Enquadramento e contextualização

Fígado: Órgão de múltiplas funções

O organismo humano é descrito como uma rede complexa de órgãos e sistemas que desempenham entre si funções específicas, contribuindo para o bem-estar e melhoria contínua do corpo. Uma destas estruturas é o fígado que, com peso médio de 1,5 kg, representa cerca de 2,5 a 4,5% da massa corporal total e é o órgão mais vascularizado do corpo, recebendo um valor aproximado de 25% do débito cardíaco total com características específicas, visto receber sangue da veia porta e da artéria hepática. Funciona tanto como uma glândula exócrina, promovendo a libertação de secreções e como glândula endócrina, uma vez que também liberta substâncias no sangue ou mesmo nos vasos linfáticos. Este órgão situa-se no quadrante superior direito da cavidade abdominal e é protegido pela caixa torácica (Bogdanos et al., 2013).

O fígado está dividido em dois lobos, o esquerdo e direito, sendo que cada lobo é constituído por segmentos. Cirurgicamente, a sua anatomia segue um padrão utilizando o sistema de distribuição de segmentos de *Couinaud* (Figura 1.1), que o divide em oito lobos (segmentos) funcionais e independentes entre si. Assim, caso algum dos segmentos seja afetado por qualquer patologia, poderá ser removido e os restantes devem crescer significativamente de forma a compensar a perda de volume de órgão (Kang & Ahn, 2017).

O fígado é um órgão complexo e contribui de forma eficaz para o metabolismo do corpo, realizando um número múltiplo de funções, todas interligadas e correlacionadas, de importância crucial na manutenção de uma homeostase adequada (Ryan & Krueger, 2013):

- Intervém na síntese proteica e metabólica e no armazenamento de glicogénio;
- Efetua a filtração sanguínea proveniente dos intestinos, rico em nutrientes e substâncias absorvidas;
- Responsável pela regulação dos níveis de ferro na corrente sanguínea;
- Produção de proteínas e lipoproteínas como a albumina e o fibrinogénio;
- Neutraliza substâncias tóxicas como o álcool, nicotina, cafeína, produtos tóxicos resultantes de reações metabólicas;
- Intervém na produção de compostos bioquímicos necessários para a digestão.

Estas funções vitais fazem com que o fígado seja considerado como a glândula anexa mais importante do tubo digestivo.

Uma das propriedades mais característica do tecido hepático é a sua excelente capacidade regenerativa, derivada da sua estrutura segmentar que o torna como um conjunto de unidades funcionalmente independentes, como já foi referido. O seu alto poder regenerativo e capacidade de reserva são garantidos devido ao potencial mitótico das suas células, o que demonstra grande utilidade

Capítulo 1 - Introdução

se encontra amplamente disponível um teste que permita a medição direta da função hepatocelular (Bennink et al., 2012).

Uma das alternativas ao risco de falência hepática é a submissão do doente a cirurgia, isto é, aquando da verificação de falência ou perda irreversível das funções vitais do fígado recorre-se, de modo geral, ao transplante hepático. O transplante de um órgão resulta na sua substituição total ou parcial e surge como alternativa a lesões irreversíveis, tendo como objetivo primordial recuperar as funções perdidas por esse mesmo órgão e, deste modo, assegurando ao paciente a possibilidade de sobrevivência (Song et al., 2014). No caso do fígado, a fração hepática que é extraída de um paciente apresenta capacidade de se autorregenerar, o que faz com que, com o tempo, o volume transplantado cresça e obtenha o tamanho e forma desejados.

A avaliação da função hepática é considerada como uma “ferramenta” de importância considerável para poder inferir se um paciente, após ressecação hepática, não corre o risco de insuficiência hepática no pós-operatório. A determinação da função hepática remanescente futura (FRL) é crucial para a identificação de pacientes em risco aumentado de insuficiência hepática no pós-operatório e também na determinação daqueles que podem ser submetidos à ressecação hepática com segurança. Recorrendo às técnicas imagiológicas adequadas, esta avaliação é assegurada através da aquisição de imagem por Tomografia Computadorizada (CT), para garantir acuidade no diagnóstico assim como fazer o planeamento da cirurgia. Contudo, esta é considerada apenas uma medida indireta para estimar o volume de tecido hepático remanescente futuro (de Graaf et al., 2010).

É de notar a inexistência de um único teste capaz de avaliar a função hepática, dada a complexidade deste parâmetro e tornando, por sua vez, necessário proceder a mais do que um teste. Os testes atualmente existentes são importantes para reduzir os riscos de hepatectomia, contudo fornecem apenas dados funcionais sobre o fígado total e não em partes anatómicas específicas (Ge et al., 2014).

A cintigrafia hepatobiliar é um método sensível para deteção de problemas associados ao fígado e ao sistema biliar. Para providenciar um diagnóstico correto, é crucial correlacionar a informação obtida através deste método com outras informações clínicas relevantes (Tulchinsky et al., 2010). Este estudo de diagnóstico por imagem avalia de forma direta a função hepática total e a FRL.

A informação funcional e a informação anatómica podem ser combinadas aliando a Tomografia por Emissão Simples (SPECT) com a CT. Assim, pode proceder-se à avaliação hepática segmentar utilizando a CT para uma delimitação mais exata dos segmentos hepáticos a ressecar. Torna-se, então, possível a obtenção da função e do volume remanescente futuros através do uso desta técnica.

Algoritmos computacionais e evolução da Medica Molecular

Devido à importância do fígado no organismo, a medicina tem vindo a investigar diversas formas de garantir o correto funcionamento do corpo, mesmo aquando algum problema, para que a função hepática não seja comprometida. Assim, o fígado e a sua subsequente análise computacional são uma temática que tem requerido a atenção de inúmeros investigadores da área nos últimos anos.

A descoberta da capacidade de autorregeneração do tecido hepático saudável, originou a oportunidade de doação de parte do fígado de indivíduos saudáveis a doentes em estádios terminais. Esta descoberta tornou-se então, num avanço científico notável que levou à crescente necessidade de

Capítulo 1 - Introdução

investigação e implementação de novas estratégias para o tratamento hepático, como é o caso do desenvolvimento de algoritmos capazes de determinar parâmetros cruciais a ter em atenção antes do transplante.

O uso da Medicina Molecular (MM) tem crescido progressivamente a nível mundial, passando por evoluções tecnológicas memoráveis no diagnóstico das mais diversas patologias, aliadas à eliminação de artefactos de movimento, aquisição volumétrica de dados, num período o mais curto possível.

Os ramos da bioengenharia e das ciências computacionais procuram assegurar o constante desenvolvimento de ferramentas de *software* adequadas que sejam capazes de fazer a extração de representações anatómicas precisas para diferentes pacientes, com uma melhor relação qualidade-tempo.

Na medicina moderna, a imagiologia tem vindo a sofrer grandes avanços, graças ao melhoramento e crescimento exponencial da área tecnológica. Desta forma, podem verificar-se melhorias significativas na acuidade do diagnóstico e do consequente prognóstico em casos de disfunção hepática.

O mecanismo de captação do radiofármaco utilizado para cintigrafias hepatobiliares ainda não possui grandes ferramentas de deteção, sendo que a aquisição dessa mesma captação envolve uma série de processos intrínsecos. O corrente aprofundamento e desenvolvimento de conceitos, tanto na área da medicina como na engenharia, têm sido o principal fator impulsionador do desenvolvimento de ferramentas para a identificação de estruturas anatómicas, permitindo diagnosticar, avaliar e estudar a evolução de uma dada patologia.

Assim, com o propósito de providenciar uma análise mais detalhada e adequada de lesões hepáticas em imagens médicas, ou mesmo para a quantificação de tumores, têm vindo a ser desenvolvidas e estudadas técnicas de visão computacional que poderão ser um grande avanço na deteção de problemas associados ao fígado.

Em suma, com os avanços nas técnicas de visualização e tratamento de imagens médicas, verifica-se a necessidade de desenvolver novas metodologias que sejam capazes de visualizar parâmetros hepáticos determinantes para o correto funcionamento e metabolismo do corpo, dada a importância vital do fígado e a corrente necessidade de avaliar o seu estado funcional.

1.2. Motivação

A medicina é uma área que envolve não apenas factos científicos, mas também a arte de saber prevenir, diagnosticar e tratar doenças. Contudo, a variedade e complexidade das condições humanas são, muitas vezes, fatores determinantes para alcançar o diagnóstico mais apropriado ou prever de forma assertiva uma resposta a um tratamento. Desta forma, a tecnologia surge para que, com os meios corretos, consiga auxiliar a qualidade da resposta na medicina.

A imagem médica constitui uma área de investigação de grande ascensão nos últimos anos. Esta pode ser referenciada como um dos melhores exemplos da interação dos ramos da engenharia, da física e da informática e do impacto positivo desta mesma interação na medicina moderna.

O fígado é um órgão vital no corpo humano, não podendo ser substituído (até à data) por algum dispositivo médico ou órgão artificial, como é o caso do coração ou do rim. A falha deste órgão, quando

Capítulo 1 - Introdução

algum problema, compromete o funcionamento dos restantes sistemas do organismo. A insuficiência hepática é frequentemente encontrada em doentes e ainda está associada a uma taxa de mortalidade e morbidade considerável, desenvolvendo-se como resultado do fígado remanescente funcional insuficiente. Desta forma, surge a necessidade de proceder à realização de testes apropriados e clinicamente praticáveis para estimar, de forma adequada, a função hepática.

Nos últimos anos, a avaliação funcional do fígado tem vindo a ter cada vez mais importância, devido ao crescente número de terapias pré-operatórias induzidas anteriormente à ressecção, destinadas a melhorar a reserva funcional do fígado (Schneider, 2004). Cirurgiões e os mais variados profissionais de saúde visam superar os limites gerados pelas restrições anatómicas, assim como volumes de tumores para aumentar as taxas de ressecção.

O desenvolvimento emergente das imagens CT tem vindo a facilitar a análise apropriada da função hepática em diferentes casos clínicos. Contudo, na área de computacional ainda se verificam muitas limitações aquando da análise de imagem funcional do fígado.

Com isto, a aquisição e implementação de novos métodos para determinar a função hepática é de extrema importância para preservar e melhorar a qualidade de vida de milhares de pessoas por todo o mundo, assegurando também a evolução das técnicas utilizadas pela medicina.

1.3. Objetivos

A Visão Computacional é um domínio multidisciplinar que procura responder de forma real e objetiva a objetos de interesse inseridos em imagens, sendo que recolhe a informação provinda dessas mesmas imagens para criar sistemas artificiais que ambicionam simular a visão humana. Esta área encontra-se em constante desenvolvimento nas últimas décadas, principalmente na área da imagiologia médica. Esta tarefa, por sua vez, não se encontra facilitada, uma vez que as imagens adquiridas não são constantes e variam ao longo do tempo.

A metodologia proposta nesta Dissertação baseia-se na inclusão de algoritmos desenvolvidos para o estudo da função hepática, recorrendo a métodos disponíveis na literatura capazes de proceder ao processamento de imagens de Medicina Molecular.

Assim, procedeu-se à aplicação de algoritmos computacionais em imagens de SPECT e CT para estudos eficientes da função hepática, com foco na determinação da função hepática, ou seja, do índice de captação do fígado.

Para tal, os objetivos definidos neste trabalho incluíram:

- Estudar e pesquisar qual a instrumentação e técnicas de aquisição de imagem utilizadas em MM;
- Verificar a necessidade de aplicação de técnicas de MM para obter informação sobre o órgão ou tecido em estudo;
- Verificar e testar algumas técnicas de segmentação para as imagens aplicadas;
- Desenvolver algoritmos capazes de extrair características de interesse requeridas para o estudo da função hepática;
- Corrigir atenuação fotónica através do uso da média geométrica que irá garantir resultados mais precisos;

Capítulo 1 - Introdução

- Desenvolvimento e otimização de uma fórmula matemática que permita, de forma automática e, recorrendo aos valores adquiridos pelos algoritmos desenvolvidos, detetar a função hepática das imagens carregadas;
- Avaliar e estudar a qualidade da metodologia desenvolvida.

Por conseguinte, constatou-se que a avaliação da função hepática e da taxa de captação do radiofármaco pelo fígado é fundamental para a obtenção de um diagnóstico mais concreto e objetivo.

Pretende-se, então, o desenvolvimento de um sistema que contenha todos os dados necessários à aquisição da função hepática onde, através da introdução da média geométrica para correção da atenuação fotónica, irão ser obtidos valores mais corretos.

Espera-se como resultado um sistema otimizado, apto a efetuar com precisão o cálculo da função, tornando-se assim válido. Poderá ser implementado em centros de diagnóstico para que facilite a obtenção de uma resposta concreta à terapêutica, possibilitando a interface paciente-médico e providenciando uma facilidade e acuidade no diagnóstico e visualização da informação relativa ao doente.

Atualmente encontram-se disponíveis ferramentas que permitem este género de abordagem, porém ainda não se encontram disponibilizadas porque são do uso exclusivo da marca ou exercem custos elevadíssimos, como são os casos da conceituada *Hermes Medical Solutions (Suécia, Estocolmo)*. No entanto, e uma vez que é considerado um órgão vital, o fígado é alvo de vários estudos para avaliar o seu estado funcional, pelo que seria conveniente a introdução de uma ferramenta que estivesse inteiramente disponível e melhorasse a deteção de insuficiência hepática.

1.4. Estrutura Organizativa

A presente Dissertação encontra-se dividida, para além do presente capítulo, em mais cinco capítulos.

Com o segundo capítulo, é pretendido fazer uma abordagem à Medicina Molecular, através de uma fundamentação teórica, de forma a contextualizar a Dissertação na sua área de inserção específica.

Por sua vez, o Capítulo 3 faz referência a variados métodos para a aquisição da função hepática, sendo estes diretos ou indiretos. Aborda também as cintigrafias hepatobiliares e de todos os mecanismos envolventes para que seja possível a obtenção de um estudo de diagnóstico por imagem o mais correto possível. Por fim, são apresentadas algumas aplicações e estudos clínicos efetuados para aquisição da função hepática e ressecação.

No Capítulo 4, faz-se uma abordagem introdutória a algumas técnicas usadas no processamento e aquisição de imagem em MM, salientando algumas das que se encontram inerentes a esta área médica, assim como para o processamento da informação via imagem desta Dissertação. São também testadas e avaliadas algumas técnicas de segmentação em imagens cintigráficas.

O Capítulo 5 centra-se na descrição do processo de conceção do modelo idealizado para detetar a função hepática. Aqui, são referidos e descritos todos os passos que foram necessários para a sua construção e é apresentada uma avaliação da qualidade do modelo.

Capítulo 1 - Introdução

Finalmente, no Capítulo 6 podem ser encontradas as conclusões desta Dissertação, assim como as perspectivas futuras do projeto desenvolvido, realçando alguns aspetos que combinados com este trabalho poderão trazer vantagens significativas em casos que comprometam o correto funcionamento do fígado.

1.5. Contribuições Alcançadas

Com a presente Dissertação foi possível a aquisição de conceitos teóricos fundamentais sobre uma modalidade de imagem médica muito utilizada para o diagnóstico e /ou tratamento de milhares de doenças, a Medicina Molecular.

Conseguiu-se demonstrar as particularidades do processo de aquisição de imagem em MM, assim como o posterior tratamento da imagem e informação obtidas, nomeadamente na implementação de processos de determinação da função hepática.

Uma das principais vantagens deste trabalho centra-se na otimização do cálculo da função hepática com base na aquisição de imagem e do posterior cálculo da função, recorrendo, para tal, à média geométrica, para correção da atenuação fotónica. Desta forma, haverá obtenção de resultados mais corretos e mais fiáveis.

Assim, este é um primeiro passo para proceder à avaliação do tecido remanescente futuro em casos em que os Cirurgiões ou Oncologistas questionam como será a função hepática de um paciente, com determinadas patologias, após cirurgia para remoção de um ou mais segmentos hepáticos.

Capítulo 2

Instrumentação e Princípios da Medicina Molecular

2.1. Introdução

Na última década, os crescentes avanços tecnológicos têm vindo a melhorar significativamente o diagnóstico e consequente prognóstico na imagiologia médica.

Através da Imagem Molecular é então possível diagnosticar a função ao invés da morfologia de um determinado órgão a analisar.

Na Medicina Molecular (MM), recorre-se à utilização de métodos minimamente invasivos que requerem apenas a administração endovenosa de pequenas quantidades de materiais radioativos (traçadores moleculares) para posterior estudo da sua captação e distribuição nos diferentes órgãos e sistemas do corpo.

Assim, é de notar a necessidade de recorrer a equipamentos específicos que possam detetar esta mesma radiação, identificando a sua energia e intensidade.

Este Capítulo visa proceder à abordagem de metodologias, processos físico-químicos fundamentais e de instrumentação inerentes à Medicina Molecular e por conseguinte, à formação da imagem para posterior análise e diagnóstico. As secções 2.1 a 2.4 descrevem conceitos relacionados com os princípios químicos utilizados nesta modalidade e que levam à aquisição de imagem. Por sua vez, com as restantes secções é pretendida uma abordagem à constituição e funcionamento de uma Câmara Gama, assim como a descrição e correção para atenuação numa imagem SPECT.

Posto isto, é apresentada uma contextualização à modalidade médica referida, frisando aspetos técnicos de relevância ao longo da Dissertação.

2.2. Radioatividade: Instabilidade Nuclear e Decadência Radioativa

A ciência e prática clínica da MM envolvem a administração e estudo de quantidades de compostos marcados com radioatividade, usados para o fornecimento de informações sobre o diagnóstico de várias doenças. Designa-se por radioatividade a capacidade de emissão espontânea de energia que alguns núclídeos possuem, através de ondas eletromagnéticas ou partículas atómicas, podendo haver a formação de novos elementos durante o processo (Cherry et al., 2006).

De acordo com a propensão para interagir com a matéria, a radiação pode subdividir-se em dois grandes grupos: radiação ionizante, a qual possui energia suficiente para ionizar direta ou indiretamente átomos e moléculas; e radiação não ionizante, que não possui a capacidade de ionizar a matéria, e prejudicar diretamente o corpo, dado o seu baixo estado de energia por *quantum* (Gonzalez & Woods, 2008).

Na imagem médica, os fótons de radiação ionizante, mais energéticos, têm múltiplas aplicações, desde os raios X, utilizados na radiologia convencional até aos raios gama, na MM (Figura 2.1). Contudo, de forma a entender a génese da medicina nuclear, há que entender a origem destes fótons.

Toda a matéria é constituída, na sua forma elementar, por átomos que, por sua vez, são compostos por partículas subatómicas dispostas entre o núcleo e a nuvem eletrónica: os prótons, os neutrões e os

Capítulo 2 - Instrumentação e Princípios da Medicina Molecular

eletrões. A carga elétrica de um átomo traduz-se no equilíbrio entre o total de cargas negativas e o total de cargas positivas. Existem átomos correspondentes a um mesmo elemento que apresentam o mesmo número atômico (Z) e diferente número de massa, designando-se, por isso, isótopos. Grande parte dos elementos apresentam mais do que um isótopo, os quais dispõem de igual número de prótons, diferenciando-se unicamente no número de neutrões (Bash, 2015).

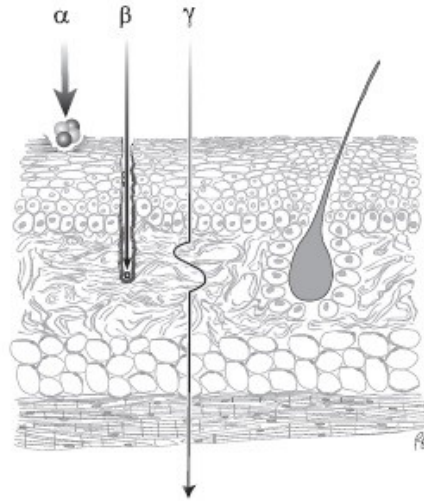


Figura 2.1 - Penetração dos diferentes tipos de radiação nos tecidos (Powsner et al., 2013).

Alguns desses isótopos possuem configurações nucleares instáveis, podendo sofrer decaimento ou desintegração, visando atingir a própria estabilidade. Esta estabilidade nuclear será conseguida através da emissão de partículas *alfa* (α), *beta* (β) ou *gama* (γ), fenómeno denominado por radioatividade. Os radionuclídeos são átomos radioativos que permitem a aquisição de imagem em MM, podendo ser emissores de radiações α , β , γ . Por sua vez, denomina-se por decaimento radioativo ou desintegração à mudança de estado de energia instável para um estado mais estável. Com os diferentes tipos de decaimento radioativo, são libertadas algumas partículas, tais como: raios gama no decaimento γ ; neutrões no decaimento β^+ ; antineutrões no decaimento β^- ; positrões no decaimento β^+ ; eletrões no decaimento β^- ; partículas *alpha* no decaimento α (Khalil, 2010).

A emissão de radionuclídeos deve ser adequada ao propósito para o qual será utilizada. Assim, radionuclídeos emissores de radiação γ são mais frequentemente utilizados para obtenção de diagnóstico por imagem e, por sua vez, os emissores de radiação β^- são utilizados para fins terapêuticos devido à sua alta capacidade de transferência de linear de energia, o que leva à sua exposição máxima e posteriores danos das células-alvo. Já os emissores α são partículas radio-tóxicas, não padecendo de aplicações médicas (Cherry et al., 2012).

Em MM, os exames são realizados através da administração do radiofármaco, material radioativo composto por radionuclídeos, no paciente em estudo.

2.3. Radionuclídeos e Radiofármacos

2.3.1. Radionuclídeos

Como foi acima referido, um radionuclídeo é um elemento essencial na MM, uma vez que se trata da composição elementar de um radiofármaco. Este é responsável pela emissão radioativa que permite a aquisição de imagem e visualização dos estudos da atividade funcional e de distribuição do radiofármaco no órgão ou sistema que estiver a ser analisado.

Para a obtenção dos diferentes radionuclídeos utilizados em MM, é necessário proceder à sua produção artificial, recorrendo a mecanismos próprios como a cisão nuclear, irradiação de partículas carregadas e ativação por neutrões. Para tal, são utilizados dispositivos específicos, entre os quais: o ciclotrão, reator nuclear ou um gerador de radionuclídeos. O ciclotrão é um acelerador de partículas através da irradiação de um material-alvo, provocando uma transmutação nuclear. Por sua vez, para extração de radionuclídeos através de um reator nuclear, deve existir uma reação de fissão do urânio-235 (^{235}U), que é posteriormente dividido em dois fragmentos nucleares mais leves. Os produtos de fissão são submetidos a um decaimento radioativo por emissão β até que seja atingido um núcleo estável. Assim que um dos intermediários radioativos possua um tempo de semivida suficientemente longo, poderá ser passível a extração dos produtos de fissão e consequentemente utilizado como radionuclídeo (Cherry et al., 2012). Um gerador de radionuclídeos é o dispositivo onde se obtém o radionuclídeo de interesse, através do decaimento do “radionuclídeo-pai”, originando um “radionuclídeo-filho”, com tempo de semivida mais curto relativamente ao primeiro. Este sistema “pai-filho” é possibilitado pela capacidade de separação química dos radionuclídeos que não são isótopos.

É de notar a necessidade de os radionuclídeos serem adquiridos com tempo de semivida curto, para que a dose de radiação absorvida pelo paciente seja ela, também, curta. A escolha do radionuclídeo ideal para integrar um radiofármaco será feita essencialmente pelas suas características físicas, nomeadamente a radiação eletromagnética emitida, tempo de desintegração das partículas e/ou tipo de emissão nuclear (Prvulovich & Bomanji 1998).

2.3.2. Radiofármacos

Um radiofármaco é um composto, sem ação farmacológica, resultante da combinação de espécies orgânicas ou inorgânicas com um radionuclídeo, que permitem efetuar o estudo da morfologia e funcionamento dos órgãos, através da emissão de uma pequena quantidade de radiação que será detetada por dispositivos específicos (Prvulovich & Bomanji, 1998). As características físicas e químicas do fármaco determinam a sua fixação no órgão em estudo, assim como a metabolização e eliminação do organismo. Já as características físicas do radionuclídeo determinam a aplicação do composto na terapia ou em diagnóstico.

Na MM, cerca de 95% dos radiofármacos são utilizados para o diagnóstico médico, sendo que os restantes 5% confinam-se a fins terapêuticos. A definição de “radiofármaco ideal” nos procedimentos da MM varia de acordo com o propósito para o qual é utilizado. Em caso de diagnóstico, tem a finalidade de fornecer fótons que provoquem um efeito biológico mínimo nas células do órgão em estudo. O órgão

ou sistema a analisar deverá fazer uma captação seletiva do radiofármaco, minimizando possíveis efeitos secundários nos tecidos adjacentes (Khalil, 2010).

Geralmente, para escolher um radiofármaco para procedimentos de diagnóstico, este deverá ter as seguintes características: período de meia-vida curto, fornecendo doses de radiação mais pequenas para o órgão ou sistema em estudo; emissão adequada de radionuclídeos.

Para a utilização de um radiofármaco, deverá ter-se em atenção a correspondente dose necessária e o fim a que se destina: a dose necessária para um exame é menor relativamente à utilizada por agentes de contraste noutras técnicas de diagnóstico radiológico. A sua administração pode ser feita por via intravenosa, oral, inalatória ou subdérmica.

2.4. Formação de imagem em MM: Imagiologia com o uso de radionuclídeos

Como acima referido, aquando da decomposição de um radionuclídeo, são emitidos raios- γ ou fótons de uma energia tão elevada que um número significativo pode ser atenuado ou simplesmente ser libertado do corpo sem que seja dispersado.

O valor de energia dos fótons será otimizado para um sistema detetor, a câmara gama, que será colocado no exterior do corpo do paciente, e proceder-se-á à recolha, quantificação e apresentação, sob forma de imagem a duas dimensões (2D) desses mesmos fótons, ou mesmo a sua reconstrução sob forma de imagem SPECT, como é possível verificar na Figura 2.2 (Khalil, 2010).

Assim, para obtenção de imagem por radionuclídeos, será necessário analisar a distribuição da radioatividade das moléculas marcadas no organismo, após serem administradas pelo paciente. Posto isto, é possível de verificar que a qualidade da imagem resultante do processo irá depender da maior ou menor concentração de produto radioativo administrado, bem como da quantidade, energia e direção que os fótons emergentes terão colidido com a superfície detetora.

É importante referir também que, de todos os fótons emitidos após a administração de um radiofármaco, apenas 1% são utilizados para a formação de imagens, sendo os restantes perdidos.

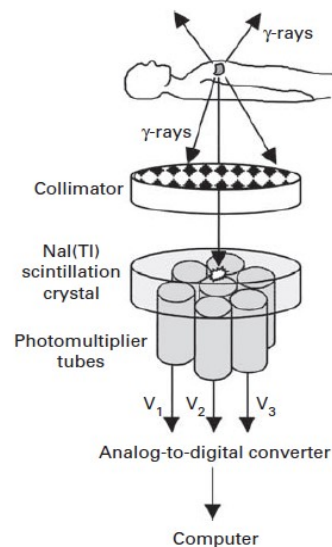


Figura 2.2 - Funcionamento de um sistema de imagem diagnóstica para MM (Gonzalez & Woods, 2008)

2.5. Detetores de imagem

As imagens de MM fornecem informação sobre a atividade de diversos órgãos provenientes da introdução de radiofármacos injetados ou inalados pelo doente. Para tal, é necessário recorrer a equipamentos e ferramentas próprios, habilitados a detetar a radiação proveniente do doente.

2.6. Instrumentação: Câmara de Cintilação (Câmara Gama)

Em 1957, Hal Anger revolucionou a história da medicina nuclear com a introdução da primeira câmara gama, também denominada por câmara de Anger, dado que praticamente todas as câmaras até à atualidade são baseadas no projeto original proposto pelo engenheiro (Zaidi & Boudraa, 2006).

A câmara gama (Figura 2.3) trata-se de um dispositivo de deteção de radiação emitida por um radiotraçador distribuído no corpo. Existem tipos diferentes de câmara gama: a simples, de corpo inteiro e a tomográfica. Todas elas possuem vários componentes comuns incorporados: o colimador, que define as linhas de resposta (LORs); o detetor de radiação que converte os fotões γ em luz visível e é posteriormente amplificada por um tubo fotomultiplicador (PMT) e o computador de controlo, que usa dados provenientes do detetor para criar imagens 2D do número de fotões. Principalmente, este sistema tem como função projetar uma imagem da distribuição da radioatividade no paciente, formando uma imagem dos raios γ existentes no corpo (Bailey et al., 2011).

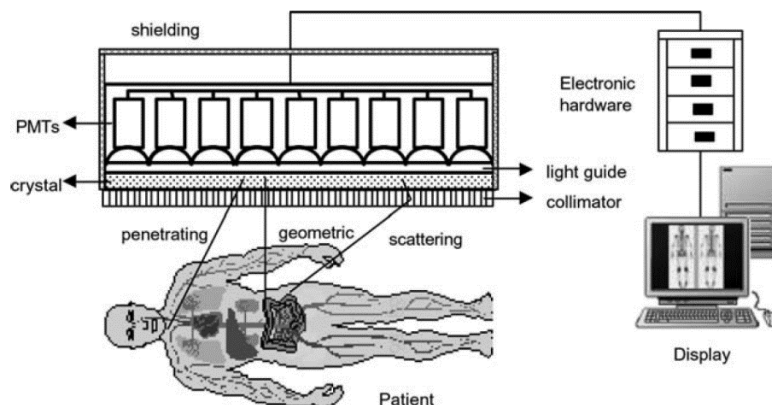


Figura 2.3 - Princípios e componentes básicos de uma câmara gama (Zaidi & Boudraa, 2006)

2.6.1. Colimador

Colocado entre o paciente e o cristal de cintilação para localizar a fonte de raios γ , o colimador é uma tira de chumbo de espessura variável que possui as mesmas dimensões do cristal e na qual são dispostos geometricamente orifícios, sendo que os espaços entre estes são denominados por septos. O *design* e geometria dos septos determinam o tipo e função do colimador a usar. Este dispositivo que define as LORs constitui a interface entre o paciente e o cristal de cintilação, permitindo a deteção única por parte deste, de fotões com direções de propagação perpendicular ao cristal de cintilação. Assim, o colimador filtra os fotões incidentes garantindo que aqueles que passam pelos septos não sejam barrados ou absorvidos pelo chumbo, mas sim detetados pelo cristal (Powsner et al., 2013).

Capítulo 2 - Instrumentação e Princípios da Medicina Molecular

O sistema de colimação assume um papel de importância significativa na resolução espacial, sensibilidade e taxa de contagem de dados adquiridos, afetando também as propriedades espaciais e a relação sinal-ruído das imagens cintigráficas. Assim, o *design* do colimador está diretamente relacionado com a eficiência de detecção (sensibilidade) e exatidão com a qual pode ser determinada a origem espacial dos raios γ emitidos (resolução).

Define-se resolução espacial como a capacidade de discriminar dois pontos próximos entre si. A resolução espacial aproximada de um colimador na formação de imagens em MM é dependente da distância entre a fonte radioativa e a superfície exterior do colimador.

A resolução de um colimador é determinada pelo ângulo de aceitação, isto é, apenas os fótons que se encontram dentro do ângulo de aceitação podem atingir o cristal. O ângulo de aceitação aumenta com o diâmetro do colimador ou quando diminui a sua profundidade, por isso a sensibilidade também aumenta, contudo haverá um decréscimo na resolução do detetor (Powsner et al., 2013).

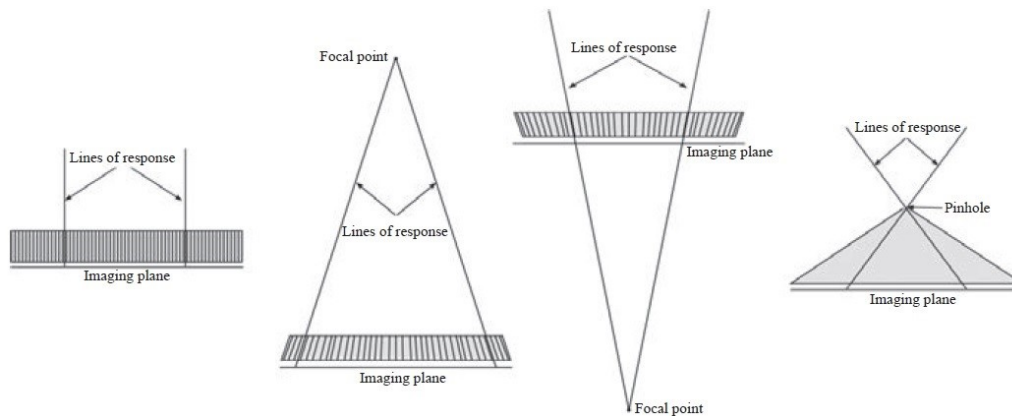


Figura 2.4 - Quatro geometrias de um colimador (da esquerda para a direita): paralelo, convergente, divergente, pinhole (Bailey et al., 2011).

Existem diversos tipos de colimadores desenhados para canalizar fótons de diferentes energias, sendo que uma câmara gama pode incorporar diferentes tipos consoante o propósito de aplicação e sobretudo da energia do radiofármaco utilizado (Figura 2.4). A sua escolha irá definir a qualidade da imagem, assim como a rapidez na sua obtenção e subsequente aumento ou diminuição. A grande diferença entre eles baseia-se na sua energia filtrada, disposição dos orifícios e sensibilidade/resolução. Considerando estas características, nomeiam-se então os diferentes tipos de colimadores (Khalil, 2010):

1) Colimador de furos paralelos

É o tipo de colimador mais comum e os seus orifícios e septos são paralelos entre si, garantindo a passagem e aceitação de fótons que se dirigem perpendicularmente ao cristal cintilador (Figura 2.5). A imagem projetada de um colimador de furos paralelos no cristal é de uma proporção de 1:1, uma vez que não se verifica nenhuma amplificação geométrica na aquisição de imagens.

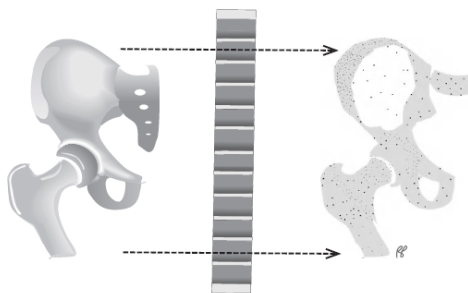


Figura 2.5 - Colimador de furos paralelos (Powsner et al., 2013)

Existem vários tipos de colimadores de furos paralelos e são nomeados consoante a energia, sensibilidade e/ou resolução:

- **Low Energy all Purpose (LEAP):** Este tipo de colimador pertence ao grupo dos colimadores de orifícios paralelos. É um colimador de orifícios relativamente grandes, permitindo a passagem de muitos fótons emitidos pelo paciente. Dado que os orifícios são maiores, os fótons que surgem de uma fonte maior conseguem passar, resultando numa diminuição da resolução da imagem. Os LEAP são úteis em exames que requerem uma alta taxa de contagem, como em estudos dinâmicos, uma vez que garantem uma melhor sensibilidade e, por sua vez, uma resolução espacial não tão influente;
- **Medium Energie all Purpose (MEAP):** Trata-se de um colimador de orifícios paralelos com paredes septais espessas, capazes de filtrar radiações até aos 300keV;
- **Low Energy High Resolution (LEHR):** Possuidores de orifícios estreitos e longos, estes colimadores fornecem um ângulo de aceitação pequeno, o que conseqüentemente ajuda a melhorar a resolução espacial das imagens adquiridas. O seu uso é recomendado em imagens SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) cardíacas, devido à distância variável entre o coração e a superfície do detetor.

2) Colimadores Stan-hole

Tal como os acima referidos, nos colimadores *stan-hole*, todos os orifícios se encontram em paralelo entre si, contudo, o eixo mais longo dos orifícios não apresenta direção perpendicular ao cristal de cintilação.

3) Colimador de furo único (Pinhole)

Trata-se de uma estrutura em forma de cone, feita de chumbo, tungsténio e platina (Figura 2.4). Os raios gama que passam através do orifício projetam uma imagem invertida da distribuição da fonte do cristal do detetor que será ampliada, produzindo uma aparência que se reflete numa melhoria da resolução espacial. Assim, é de verificar que este colimador possui uma alta resolução e, por conseqüente, baixa sensibilidade.

Capítulo 2 - Instrumentação e Princípios da Medicina Molecular

Frequentemente utilizado em MM, o colimador *pinhole* é especialmente utilizado para a aquisição de imagens de pequenos órgãos como a tiroide. Possui também aplicações úteis na pediatria, nas articulações ósseas e em estudos nas extremidades do esqueleto.

4) Colimador de furos convergentes e divergentes

Este tipo de colimadores tem como principal característica o facto de o objeto e a imagem não terem o mesmo tamanho. Nos colimadores convergentes, verifica-se um campo de visão diferente dos colimadores de furos paralelos, uma vez que os furos se encontram inclinados para dentro em direção ao órgão e, conseqüentemente, este irá parecer maior na face do cristal (Figura 2.4). Com o afastamento do objeto do colimador, a sensibilidade tende a aumentar até que seja atingida a convergência. Por sua vez, os colimadores divergentes permitem um raio de visão mais amplo, atravessando os furos para fora e em direção ao órgão.

5) Colimadores *Fan Beam* e de Feixe Cónico (*Cone Beam*)

Estes colimadores são tipos especiais de colimadores utilizados em câmaras gama (figura 2.6).

Os colimadores *fan beam* são a junção entre um colimador convergente e um colimador de furos paralelos. Esta junção é justificada pelo facto de, quando vistos de uma determinada direção, os furos estão em paralelo, enquanto visualizado noutra direção, os furos convergem. Tal poderá facilitar a visualização do paciente, aumentando a sensibilidade das imagens.

Os colimadores *cone beam* possuem um ponto focal para todos os furos do colimador que se encontra a uma certa distância da superfície deste. A distância focal é mínima no centro do colimador e aumenta gradualmente até à periferia.

Estes colimadores são utilizados em câmaras com cabeças regulares e para aquisição de imagens de órgãos mais pequenos.

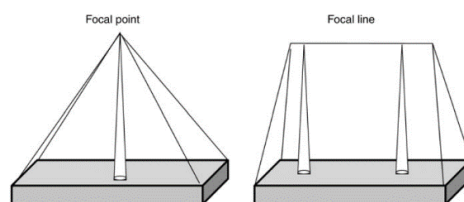


Figura 2.6 - Colimadores *fan beam* e *cone beam*: No primeiro, todos os furos concentram-se num único ponto, enquanto no segundo todos os furos se dirigem ao mesmo ponto focal (Khalil, 2010)

2.6.2. Cristal de Cintilação

Os detetores na MM são os cristais de cintilação. Define-se cintilação como o evento que resulta da passagem de uma partícula ou de um fóton através de uma substância, onde a energia proveniente da partícula ou fóton é transformada em energia luminosa. O cristal de cintilação é, então, o componente responsável pela deteção da radiação emitida pelo paciente após a colimação. Os cristais cintiladores possuem a propriedade de, após excitação por radiação nuclear incidente, retornam ao seu nível fundamental, libertando fótons de luz visível ou ultravioleta com resultante deposição de energia através do efeito fotoelétrico ou de Compton. Estes fótons são posteriormente detetados e registados

Capítulo 2 - Instrumentação e Princípios da Medicina Molecular

por fotomultiplicadores e, uma vez que o brilho correspondente a cada cintilação produzida é proporcional à quantidade de energia cedida pela radiação γ incidente, fornecem informações relativas ao número de fótons que atingiram o detetor, assim como a energia dos mesmos.

Idealmente, um cristal deve conter as seguintes características:

- Dimensões adequadas ao processo de deteção;
- Índice de refração próximo do vidro, permitindo a junção mais fácil com a janela dos PMTs;
- Converter os fótons que nele incidem em fótons luminosos (luz produzida deve ser igual à energia depositada);
- Tempo de decaimento o mais reduzido possível, garantindo tempos de resposta do sistema de deteção mais curtos;
- O meio cristalino deve ser o mais transparente possível ao comprimento de onda da luz visível produzida;
- Converter a energia cinética das partículas carregadas que foram produzidas no seu meio em luz detetável num espectro de emissão com elevada eficiência de cintilação (Bailey et al., 2011).

O cristal mais utilizado e difundido é o Iodeto de Sódio, NaI (Figura 2.7). À temperatura ambiente, a interação da radiação γ com NaI não produz cintilação, porém, se for ativada com Tálcio, torna-se num eficiente produtor de fótons (Illanes & Etcheverry, 2016). Desta forma, em MM é utilizado o cristal de Iodeto de Sódio ativado com Tálcio NaI(Tl), uma vez que apresenta um conjunto de características que o torna ideal, nomeadamente o seu elevado número atómico, elevada densidade ($3,67 \text{ g/cm}^3$), boa resolução energética e elevada eficiência de conversão, uma vez que 13% da energia depositada é convertida em luz (Powsner et al., 2013).

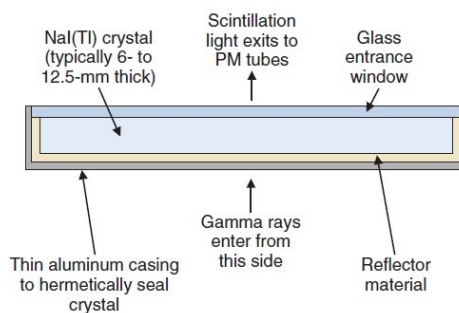


Figura 2.7 - Secção esquemática transversal de um conjunto de cristais NaI(Tl) para uma câmara gama (Cherry et al., 2012)

Aquando da formação do cristal, deve haver alguns aspetos em conta que devem garantir que não haja nenhuma alteração na performance da câmara gama. Um cristal com um maior diâmetro possui um maior raio de visão, contudo é mais dispendioso e possui a mesma resolução espacial que um cristal de dimensão menor. Este deve ser selado num invólucro hermético, geralmente de alumínio (Figura 2.8), de forma a evitar a exposição ao exterior devido às suas propriedades higroscópicas. Assim, consta-se que expor o cristal ao ar, poderá causar manchas amarelas que, por sua vez, poderão desenvolver uma transmissão de luz heterogénea. Também a espessura dos cristais de NaI(Tl) pode variar tendo em conta a variação na distribuição de luz em função da profundidade de interação. Assim,

quanto mais fino for o cristal, pior será a resolução espacial, porém a detecção de raios γ será mais eficiente (Bailey et al., 2011).

2.6.3. tubo Fotomultiplicador

Os tubos PMTs estão localizados na zona posterior do cristal e são responsáveis pela conversão da luz num sinal elétrico e posterior amplificação (Dougherty, 2009). São constituídos por uma janela de entrada, fotocátodo, elétrodo de focagem, multiplicador de eletrões (dínodes) e um ânodo colocados num tubo de vidro selado onde é feito o vácuo. O fotocátodo converte os *flashes* de luz visível produzidos pela atenuação do cristal de cintilação em eletrões. Os fotoeletrões são acelerados e focados pelo elétrodo de focagem em direção ao primeiro dínodo que, por sua vez, interage com os eletrões, provocando a ejeção de mais eletrões que serão, posteriormente, acelerados por uma diferença de potencial em direção ao segundo dínodo. Assim, os eletrões secundários gerados no último dínodo são coletados pelo ânodo, originando a corrente de saída do PMT (Bailey et al., 2011).

Os tubos fotomultiplicadores encontram-se acoplados ao cristal de cintilação para que toda a área do cristal seja abrangida (Figura 2.8).

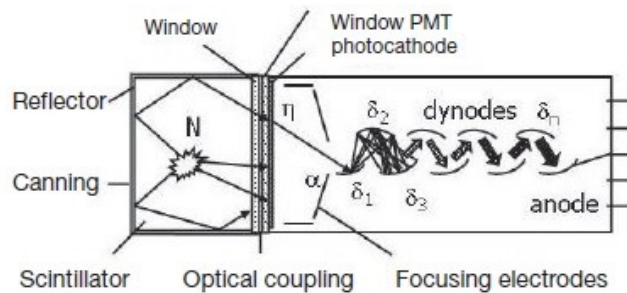


Figura 2.8 - Esquema de um detector de cintilação demonstrando um cristal de cintilação opticamente acoplado a um PMT (Bailey et al., 2011)

Ainda antes de ser processada e contabilizada, a corrente proveniente de um PMT deve ser amplificada, de forma a ser passível de análise.

A energia depositada pelo fóton incidente no cristal é proporcional à soma dos impulsos de saída dos PMTs, que tem três componentes: coordenadas espaciais, x e y , e um sinal Z relacionado com a intensidade. Estas coordenadas estão relacionadas com a resolução espacial que se verifica menor dada a distância entre o PMT e o ponto de cintilação e podem ser diretamente convertidas para o *display* ou gravadas no sistema de computação. Como tal, verifica-se que o número de tubos revela importância para a resolução, dado que quanto maior o número de PMT, maior será esta mesma (Mettler & Guiberteau, 2011).

2.6.4. Analisador de Altura de Pulso (Pulse - Height Analyzer)

Após a interação dos fótons γ com o cristal, a soma das saídas de todos os PMTs é proporcional à energia do fóton γ atingindo o cristal. Esse somatório de saídas é denominado de pulso Z (Figura 2.9).

Um analisador de altura de pulso (PHA) trata-se de um dispositivo eletrónico que produz um sinal lógico somente se o pulso linear de entrada for superior a um determinado nível, sendo que, também

Capítulo 2 - Instrumentação e Princípios da Medicina Molecular

da mesma forma, é possível fazer o ajuste do tamanho do sinal de saída. Tem como principal função atuar como um conversor analógico-digital (ADC), fazendo a discriminação entre diferentes sinais. Assim, bloqueia os sinais de baixa amplitude (ruído) provenientes dos PMT ou do amplificador e separa os restantes fazendo a sua conversão em pulsos lógicos (Illanes & Etcheverry, 2016).

Os amplificadores estão desenvolvidos para garantir que a amplitude de cada pulso seja proporcional à energia absorvida pelo cristal, proveniente da radiação gama. A amplitude de cada pulso elétrico é, então, medida pelos circuitos elétricos do analisador de altura de pulso. Este é normalmente utilizado para fazer uma seleção de pulsos que correspondam apenas a uma gama de energias aceitável, a janela de energia (Powsner et al., 2013).

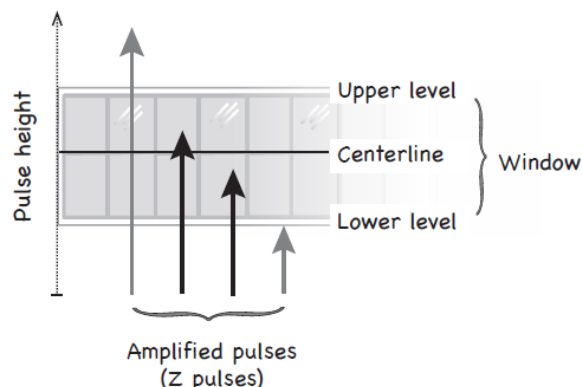


Figura 2.9 - Analisador de altura de pulsos: O pulso Z é proporcional à energia do fóton de raios gama inicial. O AAP aceita só aqueles que caem dentro da janela de energia (Powsner et al., 2013).

Ao resultado da absorção total do maior raio γ proveniente do radionuclídeo, dá-se o nome de fotopico. Algumas câmaras possuem múltiplas análises de amplitude de sinal, permitindo que vários fotopicos sejam utilizados de uma vez.

Existem dois tipos de PHA, nomeadamente (Khalil, 2010):

- **Analisador de canal único (*Single channel analyzer*):** Também conhecido como discriminador diferencial, regista eventos dentro de um intervalo de amplitude de pulso específico, usando um canal de cada vez e recorrendo à aplicação de discriminadores de tensão mais baixos e mais altos;
- **Analisador multicanal (*Multichannel analyzer - MCA*):** Permite que seja colocada uma janela de energia sob a linha central do fotopico de forma a confinar os fótons a uma certa gama de faixa de energia. O número das diferentes amplitudes contadas depende do número de canais do MCA. Desta forma, pode ser elaborado e posteriormente enviado para um computador, um histograma de frequência *versus* amplitude de pulso (altura).

Os pulsos processados pelo PHA podem ser visualizados, por exemplo, em computadores.

2.7. Formação de Imagem

A quantidade de energia recebida pelos PMTs está relacionada com a proximidade destes ao local de interação dos raios γ no cristal, sendo que quanto mais próximos do local de interação, maior o número de fótons recebidos e, conseqüentemente, maior pulso de saída. Contrariamente, verifica-se

Capítulo 2 - Instrumentação e Princípios da Medicina Molecular

que o PMT mais distante da fonte de raios γ , menor pulso será gerado. Embora uma imagem possa ser formada a partir dos pontos correspondentes ao PMT com a maior saída em cada interação com fótons, o número de pontos é limitado ao número total de PMT. Assim, para cada pulso Z que é aceite pelo PHA, é adicionada uma contagem ao local de armazenamento que corresponde à sua localização x, y e é determinada pelo circuito de posicionamento (Powsner et al., 2013).

O passo final na formação de imagens pela câmara gama é o enquadramento da imagem. Este diz respeito à construção de histogramas espaciais das contagens, envolvendo várias etapas e feito, tipicamente, por microprocessadores na câmara ou num computador de aquisição, como pode ser observado na Figura 2.10.

Os sistemas de câmaras contêm usualmente *displays* digitais. A forma mais comum de aquisição de imagens é denominada por matriz bidimensional ou *frame*. O campo de visão da câmara (FOV) é dividido numa matriz regular de elementos de imagem, sendo que cada posição da matriz corresponde a um *pixel* (*picture element*) dentro da imagem. Cada *pixel* recebe um local de memória exclusivo no computador e este valor armazenado corresponde ao número de eventos de deteção de raios γ pelos PMT, como já previamente (Sharp.F et al, 2005).

Quanto maior o número de pixéis, menor o tamanho de cada *pixel* para um determinado FOV e consequentemente, a resolução da imagem é mais bem preservada. Claramente também é de salientar que a máxima resolução da imagem estará sempre limitada à resolução da câmara e do colimador. Uma vez guardada numa matriz a informação relativa ao paciente em estudo, as imagens podem ser visualizadas no ecrã de computador apropriado.

Como foi anteriormente descrito, durante a aquisição da imagem é fornecida, em tempo real, a informação relativa ao local dos elementos detetados pelo cristal. As coordenadas x e y são enviadas para os sistemas informáticos e posteriormente digitalizadas pelos conversores AD. É formada uma imagem cintigráfica ao longo do tempo recorrendo ao cálculo das coordenadas x e y de cada cintilação, promovendo os valores de intensidade dos pixéis correspondentes

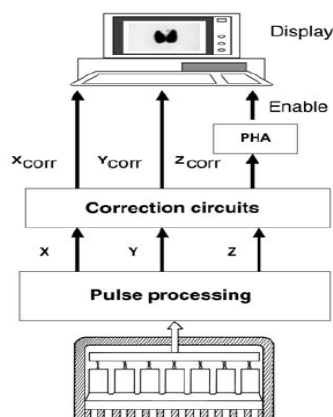


Figura 2.10 - Os sinais da cabeça da câmara são processados para fornecer os sinais de posição (x, y) e o sinal de energia Z (adaptado de (Sharp.F et al., 2005)).

2.8. Tomografia por emissão simples

A Tomografia por Emissão Simples é uma técnica de diagnóstico por imagem médica, introduzida em 1963, e é equivalente à Tomografia Computadorizada usada na radiologia.

Capítulo 2 - Instrumentação e Princípios da Medicina Molecular

Esta técnica traduz a distribuição tridimensional (3D) de um radiofármaco num paciente recorrendo a medições externas sendo esta distribuição gerada após a aquisição de várias imagens planares, 2D. São utilizadas Câmaras Gama com um ou mais detetores que permitem a rotação em torno do paciente, adquirindo várias imagens planares da distribuição do radiofármaco. Durante esta aquisição, é fundamental adquirir informação suficiente para a reconstrução tomográfica das imagens. Para tal, é necessário que seja adquirido um conjunto completo de imagens em torno do paciente, assim como a distribuição do objeto em estudo não se deve modificar temporal e espacialmente. Também os detetores devem possuir uma sensibilidade uniforme, sendo que o seu centro de rotação de ser conhecido com precisão. O centro de rotação é uma coordenada que define o centro comum de projeções adquiridas e revela utilidade no correto alinhamento das projeções aquando da aquisição da imagem (Madsen, 2007). Tal como na CT, a principal vantagem dos sistemas SPECT relativamente à imagem planar é a ausência de sobreposição de sinais supra e subjacentes.

Nos protocolos *standard* são adquiridas 32, 64 ou 128 imagens de diferentes ângulos, aquando da rotação dos detetores da Câmara Gama. Para cada paragem angular é usualmente adquirida uma imagem com uma matriz de 128x128 pixel. Existem variados tipos de sistemas SPECT, diferindo apenas no número de detetores que possuem. Aqueles com mais do que um detetor têm a vantagem de se tornarem mais rápidos relativamente àqueles que possuem detetor simples, uma vez que demorarão menos tempo a concluírem uma determinada órbita de rotação (Khalil, 2010).

As imagens funcionais com SPECT fornecem, assim, medições quantitativas *in vivo* de parâmetros fisiológicos e bioquímicos de maneira não invasiva (Suri et.al, 2005).

A aquisição de informação via SPECT pode ser feita por dois métodos: contínuo, onde a informação é recolhida aquando a rotação dos detetores em torno do paciente: *step-and-shoot*, onde o detetor para em várias posições angulares durante um determinado período de tempo em que a informação é recolhida e depois passa para outra posição (Madsen, 2007).

2.9. Atenuação Fotónica

Como já foi referido neste capítulo, para que um fóton emitido seja detetado, deve atravessar o paciente a partir do qual é emitido e os raios γ emitidos podem sofrer absorção fotoelétrica ou dispersão.

Define-se atenuação como a redução do número de fótons gama detetados, provocados pelo efeito fotoelétrico e dispersão de Compton, provocando uma diminuição das contagens e à produção de artefactos na imagem final.

No efeito de Compton, o eletrão das camadas mais exteriores do átomo, que interage com o fóton incidente que é difundido, é ejetado. Em SPECT este efeito faz com que algumas contagens provenham de uma interação entre partículas e não da direção estabelecida pelo colimador.

Este fenómeno depende da composição e densidade do objeto, assim como da energia do fóton emitido (Bailey et al., 2011).

É de notar que, com o aumento da densidade de um tecido, há um conseqüente aumento da atenuação de fótons dentro desse tecido.

2.9.1. Correção para atenuação em SPECT

Uma correção de atenuação precisa é essencial na tomografia por emissão computadorizada como PET (*positron emission tomography*) e SPECT, tanto para interpretações qualitativas como também qualitativas.

Os raios γ emitidos pelos fotões podem sofrer absorção fotoelétrica ou dispersão, afetando a formação da imagem final. Esta terá artefactos induzidos pela atenuação induzindo a uma falsa visualização da distribuição da radiatividade no paciente. Desta forma, com o decorrer dos tempos, têm vindo a desenvolver-se sistemas com capacidade de correção da atenuação causada pelos raios γ .

Através do uso de algoritmos iterativos ou analíticos específicos, são adquiridos os dados da projecção para reconstrução dos cortes (*slíces*) tomográficos. As reconstruções analíticas representam uma solução matemática exata. A retroprojecção filtrada apresenta-se como uma operação eficiente, simples e rápida, contudo nem sempre funciona corretamente em projeções ruidosas. Tal pode ser verificado no caso dos dados por SPECT, onde são gerados artefactos quando as projeções não são integrais da atividade interna (Brahme, 2014). Os algoritmos iterativos são, então, um método alternativo de eleição para realizar a reconstrução de SPECT. Estes possuem a vantagem de providenciarem correções específicas e precisas a todas as propriedades físicas do sistema de imagem, tais como atenuação, dispersão, penetração septal e resolução espacial (Madsen, 2007).

2.9.2. Reconstrução de Imagem SPECT

O princípio de reconstrução tomográfica foi apresentado por Johann Radon em 1917, que demonstrou a particularidade de um objeto tridimensional poder ser reconstruído a partir de múltiplas projeções bidimensionais, obtidas segundo diferentes ângulos. Desta forma, a reconstrução de imagem tem como finalidade a aquisição de uma imagem seccional a partir da informação conseguida através do aparelho utilizado, *scanner* ou tomógrafo.

Aquando a aquisição tomográfica em SPECT, o detetor realiza um movimento de rotação em torno do objeto em estudo e, para cada ângulo, armazena projeções de radioatividade contido nesse volume, como já foi referido. As projeções, g , são a soma das cintilações detetadas num determinado espaço de tempo, s , ao longo das linhas perpendiculares ao detetor, determinadas por $g(s, \theta)$. Por sua vez, $f(x, y)$ e representa o número de fotões estimados emitidos em qualquer ponto (x, y) do corte transversal no campo de visão, como é possível verificar na Figura 2.11.

Finalizando o processo de aquisição, cada ponto do detetor contém o número de contagens para cada posição angular, sendo que esses dados serão, posteriormente, guardados sob a forma de sinograma. Um sinograma é uma imagem 2D, cujo eixo horizontal representa a localização dos eventos detetados no detetor e o eixo vertical corresponde à posição angular do mesmo.

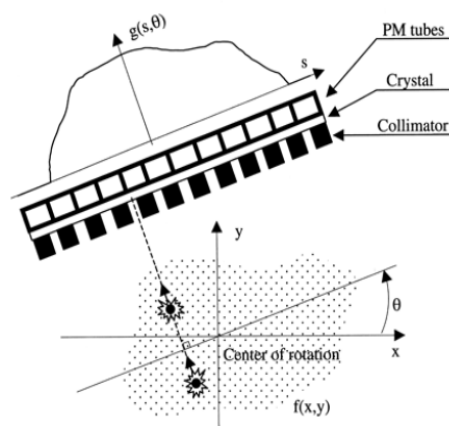


Figura 2.11 - Princípio da aquisição tomográfica e respectivas considerações geométricas (Bruyant, 2002).

2.10. Sistemas Híbridos

Com os recorrentes avanços tecnológicos, têm surgido melhorias significativas no desenvolvimento dos sistemas de aquisição de imagem médica. Para melhorar a correlação dos diferentes tipos de imagem, têm sido desenvolvidos Sistemas Híbridos que integram imagem por Raios-X, de radionuclídeos e estudos de transmissão e emissão. Estes sistemas resultam da combinação de um sistema SPECT ou PET com um sistema de CT e utilizam a mesma câmara de aquisição, o mesmo computador de controlo e a mesma *gantry*. Desta forma, pretende-se que sejam adquiridos, de forma sequencial, os diferentes tipos de informação sem que haja necessidade de remover o paciente do sistema. São obtidas imagens anatómicas e funcionais do doente na mesma posição, simplificando a reconstrução, registo e fusão das imagens (Brahme, 2014).

Em sistemas SPECT/ CT existem, normalmente, dois detetores com uma ampola de raios x de baixa potência e os detetores do CT montados inversamente à ampola de raios x. Embora as imagens produzidas tenham menor qualidade do que as geradas pelos sistemas apropriados, são largamente superiores do que aquelas que são obtidas através de métodos de transmissão por radionuclídeos (Madsen, 2007).

Estes sistemas fornecem uma resolução na gama milimétrica, assim como características estatísticas precisas e melhor contraste tecidual, especialmente na presença e utilização de meios de contraste. Contudo, não se revelam capazes de descrever com acuidade o estado funcional de uma doença (Khalil, 2010).

2.11. Síntese

Na MM, a informação clínica é toda ela derivada do estudo da distribuição de um radiofármaco no organismo, pelo que se constata não existir um radiofármaco ideal e cada um deverá estar adaptado às condições de tratamento ou diagnóstico de cada paciente.

A câmara gama é o principal equipamento de aquisição de imagem nesta área, responsável pela captação dessa distribuição, detetando a radiação gama. Possui alguns elementos incorporados, entre os quais: colimador, cristal de cintilação, os PMT e o equipamento eletrónico para tratamento do sinal Z e posterior formação da imagem.

Capítulo 2 - Instrumentação e Princípios da Medicina Molecular

A definição de uma imagem médica de qualidade baseia-se em parâmetros como a resolução espacial e temporal, sensibilidade, linearidade e uniformidade, tudo isto tendo, também em conta a escolha do equipamento com as condições ideais.

A imagem obtida mediante técnicas de MM pode ser proveniente de estudos estáticos ou dinâmicos, planares ou volumétricos, sendo que podemos encontrar a SPECT.

A atenuação fotónica diz respeito à redução do número de fótons gama detetados, provocando uma diminuição nas contagens e à produção de artefactos na imagem final.

Capítulo 3

Estudos da função Hepática

3.1. Introdução

A avaliação pré-operatória do tecido hepático remanescente futuro é fundamental na identificação de pacientes com um risco aumentado de falência hepática por patologia ou doação para transplante hepático. Normalmente, para o diagnóstico de doenças, os especialistas na área médica recorrem à tomografia computadorizada para a visualização de anomalias na forma e também na estrutura das lesões no fígado, para proceder a intervenção cirúrgica e avaliação da progressão.

Os desenvolvimentos emergentes na imagem por CT têm vindo a contribuir para análises mais concretas e fiáveis da função hepática. Contudo, é de verificar que ainda existem algumas limitações no desenvolvimento de técnicas de análise computacional para estudos da imagem funcional do fígado.

Os estudos em MM podem ser classificados em quatro diferentes formas, nomeadamente (Mejia et al., 2016): estáticos, onde o radiofármaco possui uma distribuição estável no órgão ou estrutura que se pretende analisar; dinâmico, como é o caso de SPECT (mencionado no Capítulo 2, secção 2.5.1.) onde se verifica o movimento do radiofármaco aquando a aquisição das imagens em diferentes intervalos de tempo; planar, ou seja, a duas dimensões, com perda da profundidade da imagem (Figura 3.1) e por fim tomográfica, adquirida a três dimensões, e efetuada caso se necessite um plano ou corte anatómico.

Denomina-se cintigrafia à imagem obtida por aplicação de técnicas de MM. Resumidamente, é um registo gráfico da distribuição da radioatividade no órgão ou sistema em estudo. Numa cintigrafia as imagens, referentes à distribuição do radiotraçador injetado, podem ser analisadas visual ou quantitativamente, recorrendo a cálculos de biodistribuição, velocidade, concentração desse mesmo radiotraçador. Comparativamente às técnicas radiológicas convencionais, na cintigrafia é formada uma imagem funcional que descreve a função metabólica dos órgãos.

A cintigrafia hepatobiliar ^{99m}Tc -mebrofenina (HBS) com SPECT/CT é um método quantitativo de avaliação da função hepática e, por conseguinte, da FRL, dependendo da quantidade de parênquima hepático (Cieslak et al., 2016). Com esta técnica é possível a obtenção de imagens sequenciais ou dinâmicas do fígado. Aliando a SPECT com a CT, a informação funcional pode ser combinada com a informação anatómica para avaliação da função hepática segmentar utilizando a CT para uma delimitação mais exata dos segmentos hepáticos a ressecar.

Numa fase inicial, é necessária a visualização de imagens provenientes dos exames efetuados e verificar, recorrendo a algumas metodologias, se o fígado se encontra a funcionar corretamente, considerando a taxa de captação de ^{99m}Tc -mebrofenina e a sua distribuição pelo corpo. Assim, visualmente consegue-se, *a priori*, observar de forma generalizada se algo não está a funcionar devidamente, através da distribuição do radiofármaco.

Capítulo 3 – Estudo da Função Hepática

Neste capítulo são introduzidas algumas das técnicas utilizadas na medicina atual, desde exames convencionais de laboratório (secção 3.1) a técnicas de avaliação por imagem que, direta ou indiretamente estimam a função hepática. É também feita uma descrição sobre a cintigrafia hepatobiliar (secção 3.2) e os radiofármacos mais frequentemente utilizados neste tipo de exame (secção 3.2.1). Procede-se à abordagem do algoritmo desenvolvido por *Ekman et al.* (Ekman et al., 1996) que visa a obtenção da taxa de captação do radiofármaco pelo fígado (secção 3.3) e também à nomeação de algumas metodologias utilizadas mais recentemente para otimizar o cálculo da função hepática. Por fim, são mencionadas algumas aplicações clínicas das cintigrafias, função e ressecação hepática.

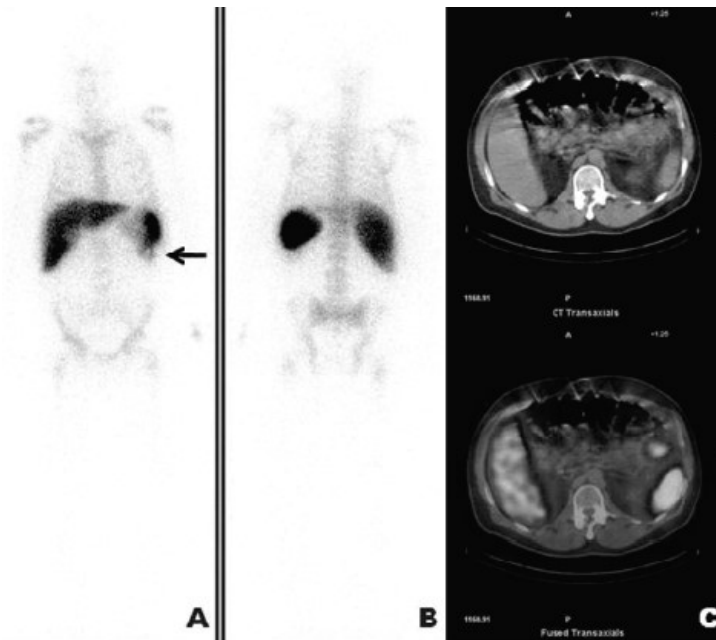


Figura 3.1 - Imagem planar de corpo inteiro, mostrando anomalia no baço (A e B) e imagem obtida por SPECT/CT onde é possível localizar a mesma anomalia (C) (Bhargava et al., 2012)

3.2. Avaliação da Função Hepática

A função hepática é um termo amplo uma vez que, como já foi referido, o fígado participa numa multiplicidade de processos bioquímicos e fisiológicos incluindo funções metabólicas, desintoxicantes e de síntese. Contudo, estas funções são maioritariamente desempenhadas pelos hepatócitos e em menor número por outras células do fígado, apesar dos primeiros serem considerados fulcrais para assegurar a facilidade em lidar com vários estados de doença.

Quando o fígado começa a falhar, devem ser tomadas determinadas precauções para que possam ser encontradas formas de solucionar o problema. Assim, existem imensos testes utilizados na prática clínica que para estimar, de forma indireta e sem recorrer a técnicas de imagem, apenas uma das muitas funções e processos do fígado. Porém, poucos são os que medem verdadeiramente a função hepática, possuindo a capacidade de auxílio no diagnóstico de insuficiência hepática, monitoramento do progresso da doença e extensão da ressecação hepática. Esses testes dividem-se em categorias, nomeadamente (Bennink et al., 2012):

- **Testes convencionais de laboratório ao sangue**

Capítulo 3 – Estudo da Função Hepática

Estes exames, feitos através do uso de substâncias bioquímicas específicas, proporcionam uma aquisição limitada da função hepática. Representam uma atividade ou concentração de uma substância bioquímica no sangue, dependente de vários parâmetros que causam um impacto significativo na concentração final, entre os quais o seu volume de distribuição, disponibilidade do substrato com as células alvo e eliminação. Para aplicação destes testes são utilizadas substâncias bioquímicas. Como exemplo, note-se a presença de bilirrubina no sangue. A quantidade em excesso de bilirrubina no sangue indica que está não está a ser corretamente filtrada e descartada pelo fígado, comprometendo, desta forma, a função hepática. Existe também o Modelo para Doença Hepática Terminal (MELD), que se trata de um sistema de calcula e, através dos valores de bilirrubina e creatinina, quantifica a urgência de transplante hepático em pacientes com doenças hepáticas terminais, priorizando a alocação para transplante de órgãos.

Para avaliar a capacidade de biossíntese hepática, são feitos testes com albumina, principal proteína do plasma e sintetizada pelos hepatócitos. É de referir que existem outras substâncias bioquímicas usadas na estimativa da função hepática, sendo que algumas delas são combinadas para caracterizar o grau de disfunção hepática.

Na Tabela 3.1 é possível visualizar alguns testes convencionalmente utilizados em laboratório para estimar a função ou lesão hepática.

Tabela 3.1 - Alguns testes convencionalmente usados em laboratório para estimar a função ou lesão hepática (adaptado de (Bennink et al., 2012))

Teste ao sangue	Significância principal
Albumina	Função de síntese
Alanina transaminase (ALT)	Lesão/necrose dos hepatócitos
Aspartato aminotransferase (AST)	Lesão/necrose dos hepatócitos
Fosfatase alcalina (ALP)	Captação, obstrução e excreção biliar
Bilirrubina	Captação, obstrução e excreção biliar
Testes de coagulação	Função Sintética (fatores de coagulação)
Lactato Desidrogenase (LHD)	Lesão/necrose das células hepáticas
Gama Glutamil Transferase (GGT)	Obstrução biliar, colestase, excesso de álcool

- **Volumetria Hepática por CT**

Este é o método *standard* utilizado para determinar se um paciente poderá ou não ser submetido ao processo de ressecção hepática. Esta metodologia estima, de forma indireta, a função hepática, tendo como parâmetro o volume de fígado (Onofrio et al., 2014).

Assim, é possível proceder a uma ressecção hepática segura desde que o paciente possua um parênquima hepático normal e se o volume de fígado remanescente for maior que 25%-30%. Caso contrário, se o parênquima estiver comprometido, é dado um valor de volume empírico que aborda de forma geral todos os casos, tornando a volumetria por CT num método impreciso devido à inacessibilidade do efeito que diferentes doenças hepáticas provocam na função hepática (Bennink et al., 2012).

Capítulo 3 – Estudo da Função Hepática

- **Testes quantitativos da função hepática**

Estes testes subdividem-se em testes quantitativos isotópicos e não isotópicos. Os testes quantitativos da função hepática caracterizam o processo de eliminação de uma substância que seja depurada exclusivamente pelo fígado. Nestes testes procede-se à administração interna de uma substância que seja eliminada pelo fígado em quantidades conhecidas. Estes testes são considerados mais precisos na definição do tipo de função hepática que abordam, permitindo, desta forma, uma avaliação mais precisa dos pacientes com doenças que não estejam associadas a cirrose. Como exemplo destes testes tem-se o ICG (*indocyanine green clearance test*), considerado o teste quantitativo mais frequentemente utilizado para avaliar a função hepática pré-operatória, trata-se de um corante (solução) que é injetado, misturando-se com o sangue e captado pelos hepatócitos. Desta forma, revela-se útil no diagnóstico da função hepática, auxiliando na medição de fluxo de sangue hepático e função de excreção do fígado. O ICG vai desaparecendo da corrente sanguínea, o que demonstra a capacidade do fígado de transportar aniões orgânicos e metabolizar drogas, o que se reflete numa medida indireta da função global do fígado (Schneider, 2004).

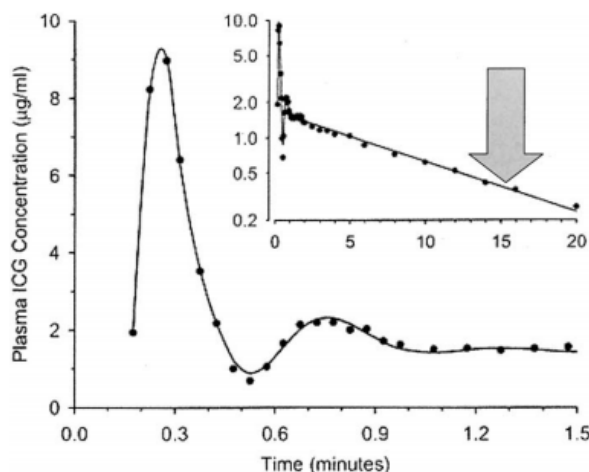


Figura 3.2 - Curva típica de um exame por ICG (a seta representa o valor de retenção que é mais frequentemente utilizado para medir a adequação da função hepática) (Schneider, 2004)

Por sua vez, os testes quantitativos isotópicos são testes que, recorrendo de forma geral a técnicas de imagem, são capazes de avaliar a função hepática de maneira não invasiva. Recorrendo a agentes marcados com ^{99m}TC , tem sido possível de desenvolver, nas últimas décadas, técnicas mais fiáveis e com melhor desempenho para a avaliação da função dos hepatócitos. Dentro destes testes, pode salientar-se a cintigrafia hepatobiliar (HBS). A HBS é realizada em pacientes que necessitem de proceder ao transplante do fígado para que seja possível avaliar o estado funcional, estrutural e morfológico do enxerto. Assim, as informações sobre o estado morfológico podem ser obtidas através de imagens estáticas sequenciais (Ekman et al., 1996).

A grande vantagem da HBS relativamente a outros métodos para avaliação da função hepática, centra-se no facto de, além de informações quantitativas, fornecer informações visuais sobre a localização de segmentos do fígado que não sejam capazes de exercer corretamente as suas funções.

Capítulo 3 – Estudo da Função Hepática

Para completar o conhecimento acerca dos variados testes existentes na medicina atual, encontra-se disponível na Tabela 3.2 uma enumeração dos diferentes testes quantitativos utilizados e a respetiva função a ser testada.

Tabela 3.2 - Testes quantitativos da função hepática (adaptado de (Bennink et al., 2012))

	Testes Quantitativos	Função testada
Não Isotópicos	Depuração da antipirina	Função microssomática
	Depuração da cafeína	Função microssomática
	Depuração da lidocaína e MEGX	Função microssomática
	Capacidade eliminação da galactose	Função citosólica
	Síntese de albumina	Função de síntese
	Síntese de ureia	Função de síntese
	Desaparecimento ICG	Fluxo sanguíneo hepático
Isotópicos	Teste de respiração com aminopirina	Função microssomática
	Cintigrafia hepatobiliar (^{99m} Tc- mebrotfenina)	Perfusão hepática, excreção aniónica
	Cintigrafia de massa do hepatócito (^{99m} Tc- GSA)	Massa funcional do hepatócito

3.3. Cintigrafia Hepatobiliar

Nas últimas décadas, têm vindo a ser desenvolvidas várias técnicas de imagem nuclear como métodos não invasivos para avaliação da função hepática.

A cintigrafia é um método de diagnóstico usado em MM, que permite a aquisição de imagens funcionais do órgão ou tecido em estudo. É um método indolor não invasivo que garante uma menor exposição à radiação do que outras técnicas, principalmente em imagens ao corpo inteiro. Contudo, acaba por possuir pouca resolução para imagens anatómicas.

Durante a aquisição de imagem num exame de MM é, como já foi referido, avaliado o comportamento de um radiofármaco no corpo. Através desta avaliação é possível ao profissional de saúde detetar e diagnosticar várias doenças, como tumores, hematomas, alargamento/inchaço do órgão, cistos e também a verificar a função deste e a circulação sanguínea (Ziessman et al., 2013).

Durante a aquisição de imagem num exame de MM é, como já foi referido, avaliado o comportamento de um radiofármaco no corpo. Através desta avaliação é possível ao profissional de saúde detetar e diagnosticar várias doenças, como tumores, hematomas, alargamento/inchaço do órgão, cistos e também a verificar a função deste e a circulação sanguínea.

A cintigrafia hepatobiliar tem revelado um papel fundamental na imagem por radionuclídeos desde os anos 60, aquando a introdução das primeiras técnicas por imagem recorrendo a esta área.

Capítulo 3 – Estudo da Função Hepática

Trata-se de um estudo de diagnóstico por imagem, responsável pela avaliação do efeito da função hepatocelular e do sistema biliar, avaliando a produção de fluxo da bÍlis aquando a sua formação no fÍgado e a sua passagem para o intestino delgado (Tulchinsky et al., 2010).

É de verificar que, com o decorrer dos tempos, muitas das metodologias e indicações utilizadas foram sofrendo algumas alterações. Assim, as técnicas de cintigrafia modernas fornecem informações diagnósticas e fisiológicas únicas, que não são disponibilizadas por uma simples imagem anatómica.

Nos dias de hoje, os radiofármacos utilizados foram também melhorados, com mecanismos funcionais de captação, distribuição e localização apropriados à morfologia e fisiologia do fÍgado. Na cintigrafia hepatobiliar, é administrado ao paciente um radiofármaco, ^{99m}Tc -mebrofenina para que seja possível localizar o órgão em imagens de tomografia computadorizada por emissão de fóton único, o SPECT (Leslie & Greenberg, 2003).

A HBS marcada com ^{99m}Tc -mebrofenina pode ser utilizada tanto em pacientes com fÍgado saudável como naqueles com alguma doença no parênquima, medindo a função hepática total independentemente do tipo ou grau da doença, desde que não haja obstrução biliar (Chapelle et al., 2016).

Contrariamente aos outros exames efetuados, onde só é necessária a aquisição da morfologia e estrutura do órgão ou tecido, em estudos hepáticos é necessário o acesso também à sua função. Este tipo de exame é indicado no estudo de lesões ou falhas que comprometam o correto funcionamento do fÍgado sendo que, em caso de patologia, os resultados das imagens apresentam uma diminuição nos valores de captação do radiofármaco pelo fÍgado.

3.3.1. Protocolo de Aquisição de Imagem

Para a correta execução deste exame, deve seguir-se um protocolo relativo a cada unidade de saúde com determinadas indicações, nomeadamente (Tulchinsky et al., 2010):

- **Posição do paciente:** Deve estar deitado, com uma câmara colocada anteriormente para que o coração, fÍgado e o baço estejam incluídos no campo de visão;
- **Atividade administrada:** O HIDA marcado com ^{99m}Tc é administrado por via intravenosa em atividades de 111 a 185 MBq (3-5 mCi) em adultos e a aquisição começa imediatamente;
- **Preparação para o exame:** O paciente deve cumprir um período de jejum de 4 horas antes do estudo;
- **Instrumentação:** Colimador *LHR*. Em crianças é recomendado o uso de um colimador *pinhole*; Janela, 20% inferior centrada a 140 keV, e Matriz 128x128;
- **Projeções:** Para corrigir a atenuação fotónica, são realizadas projeções anteriores e posteriores;
- **Tempo de espera:** O estudo é efetuado imediatamente após a injeção do radiofármaco. Este exame pode ser demorado, dependendo da eficácia da drenagem biliar, podendo terminar após uma hora ou prolongar-se;
- **Tempo de aquisição:** A aquisição das imagens é feita a 10 segundos/frame por um tempo mínimo de 6 minutos. O tempo de aquisição das imagens no aparelho é cerca de 1 hora, sendo que pode ser necessária a aquisição de imagens mais tardias.

3.3.2. Radiofármacos utilizados

Em Medicina Nuclear existe um leque variado de moléculas marcadas com isótopos radioativos que permitem estudar e proceder à exploração dos mais variados processos bioquímicos, fisiológicos e farmacológicos. Cada radiofármaco é caracterizado por um determinado comportamento no corpo do paciente (como referido no Capítulo 2, secção 2.2) e a quantificação deste comportamento é deveras importante para os estudos em questão.

Aquando o estudo do comportamento do radiofármaco no corpo e do exame nuclear, é de verificar a existência de áreas mais “carregadas” do que outras, sendo denominadas por *hotspots*. Estas zonas são indicadoras de uma maior quantidade de radiofármaco captado, contrariamente às *coldspots*, que correspondem às áreas que não absorvem o radiofármaco.

O radiofármaco utilizado para estudos do fígado e que exibe melhores resultados é o ^{99m}Tc -IDA. Os agentes ^{99m}Tc -IDA, introduzidos em 1976, oferecem inúmeras vantagens, uma vez que possuem um elevado grau de especificidade com rápidas taxas de extração pelos hepatócitos. Em alguns casos, os IDA (derivados de ácido iminodiacético) marcados com ^{99m}Tc oferecem informações clínicas bastante superiores às modalidades alternativas de diagnóstico por imagem. Um desses é o ^{99m}Tc -mebrofenina. Este é usado para estudos de captação do fígado devido à sua pequena taxa de excreção renal e também possui forte resistência ao deslocamento pelas altas concentrações de bilirrubina plasmática. Isto é, este traçador contém um átomo de halogéneo no anel fenil, o que causa um aumento molecular da substância, o que contribui para uma excreção renal insignificante (de Graaf et al., 2010). Portanto, ^{99m}Tc -IDA marcado com mebrofenina é considerado o agente ideal para procedimentos diagnósticos hepáticos e biliares. A captação de ^{99m}Tc -mebrofenina é tão dependente do fluxo sanguíneo como a técnica de ICG (referida na secção 3.2) e pode ser dificultada pela carência de albumina, principal portador de plasma deste radiofármaco. Contudo, a hipoalbuminemia em doenças do fígado é um indicador de falha na função hepática, causando uma diminuição da captação de mebrofenina (de Graaf et al., 2010).

Após a injeção intravenosa, o complexo ^{99m}Tc -IDA liga-se à proteína plasmática e transportado para o fígado, sendo que a sua captação máxima é medida após dez minutos (Khalil, 2010).

3.4. Determinação da Função Hepática: Algoritmo de Ekman

A HBS é uma técnica de estudo multifacetada, porque não só fornece informações quantitativas como também informações visuais sobre os segmentos hepáticos afetados e com uma função hepática insuficiente.

Uma das formas de estimar a função hepática é, então, pelo cálculo da captação do radiofármaco pelo sangue. Para tal, *Ekman et al.* (Ekman et al., 1996), implementou uma metodologia cujos pacientes, são colocados em supinação, são submetidos a um exame cintigráfico com uma câmara gama centrada na região superior abdominal. Para visualização no campo de visão, também denominado *field of view* (FOV), da câmara, são considerados o coração, o fígado e parte do trato intestinal.

Capítulo 3 – Estudo da Função Hepática

Assim, após a administração de uma determinada quantidade de radiofármaco, procede-se à aquisição da sequência de imagens dinâmicas, onde podem ser visualizadas três regiões (ROIs) determinantes para a detecção da taxa de captação do radiofármaco: o fígado, coração e grandes vasos e ecrã inteiro (FOV). De seguida e considerando as três regiões de interesse, são determinadas as curvas atividade-tempo $L(t)$, $C(t)$ e $F(t)$ que representam as três regiões acima referidas, respetivamente. Na Figura 3.1 é possível observar as curvas dessas mesmas regiões e, ainda que pouco perceptível, uma representação do órgão de interesse, o fígado, com as respetivas ROI. Com a obtenção destes três parâmetros calcula-se então a taxa de captação hepática, adquirindo valores provenientes de dois instantes diferentes, t_1 e t_2 , que correspondem a 150 segundos e 350 segundos após a injeção do radiofármaco, de forma a garantir que os cálculos sejam feitos durante uma fase de distribuição homogénea do agente no coração (Ekman et al., 1996).

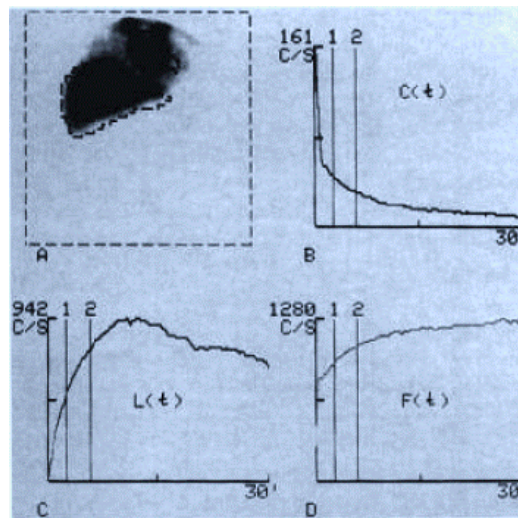


Figura 3.3 – Representação do fígado com as ROI delimitadas (a); curva atividade-tempo do coração e vasos (b); curva atividade-tempo do fígado (c) e curva atividade-tempo do FOV (d) (adaptado de (Ekman et al., 1996))

- **Principais Princípios da Metodologia de Captação do Fígado**

Define-se depuração (C) como o volume (V) de substância depurado por unidade de tempo. A taxa de depuração (Clr) é a percentagem dessa mesma substância que é depurada por unidade de tempo:

$$Clr = \left(\frac{Cl}{V}\right) \times 100 \text{ (\% min}^{-1}\text{)} \quad (3.1)$$

Quando o radiofármaco é injetado é possível a determinação do índice de captação do fígado, $LClr$, isto é, o aumento da sua atividade, para que seja possível verificar a existência de alguma anomalia.

Assim, denota-se por $L(t)$ a quantidade de atividade que é captada pelo fígado, podendo ser determinada a atividade entre dois instantes, t_1 e t_2 , através da seguinte fórmula:

$$L(t_2) - L(t_1) = \int_{t_1}^{t_2} LCl C(t) dt \quad (3.2)$$

Capítulo 3 – Estudo da Função Hepática

onde LCl é a depuração do fígado devida à captação do mesmo e $C(t)$ é a concentração da atividade circundante, que representa a função da atividade total no coração e grandes vasos e reflete a captação e eliminação hepática.

Recolhendo todas as informações necessárias é, então, possível implementar a fórmula que determina o valor de captação do fígado:

$$LClr = \frac{L(t_2) - L(t_1)}{A(t_1) \int_{t_1}^{t_2} C_{norm}(t) dt} \quad (3.3)$$

onde, $A(t_1)$ é a quantidade total de atividade a circular no instante t_1 e é conseguida através da aquisição de valores de contagens/intensidades da função $F(t)$ que diz respeito à atividade dentro do *frame*. Já $C_{norm}(t)$ trata-se do rácio entre $C(t)$ e $C(t_1)$.

3.5. Determinação da Função Hepática: Métodos Contemporâneos

Como já foi referido no primeiro capítulo, com os recentes avanços tecnológicos, as unidades de investigação na área da Medicina Molecular têm vindo a inovar e otimizar na aquisição de um diagnóstico correto, com a introdução de novos equipamentos e técnicas passíveis de detetar alguma falha que venha a comprometer a função hepática.

A ressecção hepática, mais segura com o decorrer dos anos, é vista como um pilar no tratamento de doenças do foro hepático, como é o caso de tumores no fígado. Contudo, a mortalidade por insuficiência hepática pós-hepatectomia visa ainda ser uma preocupação para os profissionais de saúde (Chapelle et al., 2016).

Os métodos atualmente já existentes e mais sofisticados para medir a função hepática, são ainda baseados na fórmula original de *Ekman* (Eq. 3.3) onde, através da injeção do radiofármaco mais frequentemente utilizado, a ^{99m}Tc -mebrofenina, é determinada a taxa de captação do mesmo. Para além das regiões de interesse discutidas na seção 3.3, é desenhada uma outra, a correspondente à FRL e a partir destas é determinada a taxa de captação, como é possível observar na Figura 3.3. Este cálculo é feito recorrendo a ferramentas de *software*, como é o caso do conhecido *Microsoft Excel*, após inserção das contagens/intensidades obtidas através das regiões de interesse anteriormente delimitadas (Bennink et al., 2011).

Capítulo 3 – Estudo da Função Hepática

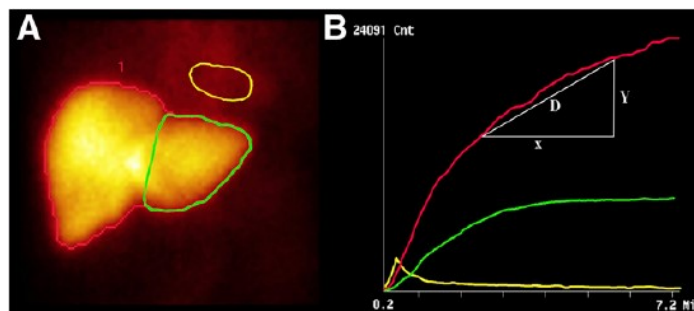


Figura 3.4 - Imagem dinâmica de HBS planar: A linha vermelha representa a ROI à volta do fígado, a linha verde a FRL e a linha amarela representa o coração e grandes vasos (A); Curvas atividade-tempo (B) (de Graaf et al., 2010).

Com os recorrentes estudos ao trato gastrointestinal e meios de avaliação do estado do parênquima funcional hepático, especialistas na área da saúde constataram que embora o método HBS garanta a medição da função hepática regional, as imagens planares 2D não possuem a capacidade de avaliar a função hepática a nível segmentar. Assim, os métodos contemporâneos promoveram a sua insurgência com a utilização de sistemas híbridos do tipo SPECT/CT com ^{99m}Tc -mebrofenina, um exame que se revela preciso que não só mede a função hepática segmentar, como também o volume hepático. Com este sistema combinam-se os dados funcionais do SPECT com a informação anatómica da CT permitindo, desta forma, a medição da função hepática segmentar para delimitação precisa de segmentos do fígado. A medição do volume hepático é também um marco importante nos estudos a nível hepatobiliar. O volume funcional é representado como aquele que é observado pela captação do radiofármaco e regiões com absorção mínima ou nula são excluídas (de Graaf et al., 2010).

- **Média Geométrica**

Os métodos de quantificação em imagens planares derivam do uso da média geométrica de vistas opostas.

Nos primeiros estudos efetuados com HBS, era requerida a utilização de uma câmara gama (ver Capítulo 2) de cabeça única, permitindo a aquisição de projeções anteriores e posteriores do fígado. Devido à posição do fígado anatomicamente, como descrito no primeiro capítulo, o hemisfério esquerdo situa-se mais anteriormente, o que levava a uma sobrestimação da função hepática esquerda segmentar na posição anterior (de Graaf et al., 2010).

A média geométrica, $Gmean$, é calculada aquando a obtenção de imagens anteriores e posteriores de um órgão de interesse. Atualmente existem disponíveis equipamentos constituídos por duas câmaras rotativas de cabeça dupla que já permitem a aquisição simultânea de dados relativos às diferentes projeções, a partir das quais pode ser calculada uma média geométrica:

$$Gmean = \sqrt{I_{anterior} \times I_{posterior}} \quad (3.4)$$

onde $I_{anterior}$ é referente ao número de contagens na projeção anterior e $I_{posterior}$ o número de contagens na projeção posterior de uma região de interesse.

Capítulo 3 – Estudo da Função Hepática

Através da Eq. 3.4 é então possível, com a aquisição de um conjunto de dados, corrigir a atenuação fotônica e remover o efeito de profundidade do órgão, corrigindo a sensibilidade da câmara e, por sua vez, obtendo resultados mais viáveis (Bartlett & Macfarlane, 2002).

3.6. Função, ressecção hepática e HBS: Aplicações clínicas

A perda excessiva de tecido hepático pode causar um elevado risco de insuficiência aquando o pós-operatório. Com um transplante, é necessário o enxerto de fígado com tamanho adequado para evitar complicações e garantir que a função hepática se encontre intacta.

A ressecção hepática é uma terapia de escolha para o tratamento das mais variadas doenças como é o caso de tumores benignos ou malignos a nível hepatobiliar.

Na medicina atual são muitas as aplicações de MM no tratamento de doenças associadas ao fígado, ressecção e sua função.

- **Transplante Hepático**

A disfunção hepática e complicações a nível biliar devido à rejeição do enxerto, apresentam-se como as principais causas de mortalidade no pós-operatório em pacientes recetores de um transplante de fígado. Assim com a HBS, técnica não invasiva, é permitida uma precisão no diagnóstico de complicações biliares. Apesar de ainda não ser clara a sua eficácia, a HBS é muito útil na distinção da rejeição do enxerto.

Para pacientes com insuficiência hepática fulminante, o transplante é feito com o fígado nativo deixado *in situ* e um enxerto parcial é transplantado noutra parte da cavidade abdominal e espera-se que o fígado recupere a sua função, regenerando. Neste caso, a HBS mostra-se também útil uma vez que, contrariamente à maioria dos testes de função, tem a capacidade excecional de realizar a avaliação funcional tanto do enxerto como do fígado nativo, separadamente (de Graaf, Bennink, et al., 2010).

- **Carcinoma Hepatocelular**

O carcinoma hepatocelular é considerado como um dos três principais tipos de cancro causadores de morte a nível mundial. Assim, nas últimas décadas, têm sido necessárias medidas auxiliem na melhoria dos métodos e instrumentos cirúrgicos, de forma a reduzir a mortalidade do pós-operatório. No entanto, a principal causa de mortalidade após hepatectomia é a insuficiência hepática resultante de uma massa hepática remanescente funcional insuficiente. Os testes da função hepática devem ser bons indicadores, uma vez que resultados errados poderão induzir em erro a atitude do profissional de saúde, levando a que sejam tomadas decisões erradas, assim como impedir que pacientes com tumores no fígado de grandes dimensões sejam submetidos a cirurgia (Ge et al., 2014).

Posto isto, é de notar então, a importância de métodos precisos de diagnóstico da função hepática, particularmente em pacientes com fígados comprometidos que necessitem de hepatectomia ou transplante.

- **Doença do fígado gordo não alcoólico**

Capítulo 3 – Estudo da Função Hepática

Esta é a forma mais comum de doença crónica no fígado, que pode progredir para estados mais avançados como é o caso da cirrose ou carcinoma.

Os diagnósticos não invasivos da doença hepática gordurosa não alcoólica, envolvem o uso dos mais variados métodos de imagem como a CT, ressonância magnética ou ultrassonografia e marcadores sorológicos para a deteção de alterações moderadas a severas de gordura no fígado. Todavia estes métodos não se demonstram confiáveis para a deteção de outras doenças hepáticas, como é o caso da fibrose não alcoólica. Assim, a HBS marcada revela-se um método útil para avaliação do estado desta doença porque, para além de não invasivo, é um método menos dispendioso e mais facilmente disponível, tornando-se menos subjetivo que as restantes técnicas por imagem, devido à apresentação resultados numéricos. Além disso, também possui a capacidade de fazer a distinção entre doenças do foro hepático (Tovo et al., 2015).

- **Colestase aguda**

A colestase aguda trata-se de uma inflamação severa da vesícula biliar resultando em dores abdominais intensas.

Dentro das inúmeras técnicas de imagem passíveis de serem usadas para diagnóstico, destaca-se a HBS, que apresenta uma maior precisão diagnóstica da colecistite aguda. Esta é usada para diferenciar ou mesmo evidenciar alguns parâmetros que não sejam facilmente distinguíveis em modalidades de imagem anatómica (Montini & Tulchinsky, 2015).

3.7. Síntese

Os testes de avaliação da função hepática sem recorrer a técnicas de Medicina Molecular estão cada vez mais a entrar em desuso, devido à introdução de métodos mais promissores e assertivos. Há uma variedade de alternativas à determinação da função hepática, mas a HBS demonstra ser a mais eficaz na deteção de disfunção do fígado e encontra-se disponível para uso clínico.

A aquisição de imagem por radionuclídeos é um procedimento não-invasivo, sensível e valioso para a monitorização de transplantes de fígado.

O radiofármaco mais indicado para estudos hepatobiliares é o ^{99m}Tc marcado com mebrofenina, devido à sua pequena taxa de excreção renal e também à resistência ao deslocamento pelas altas concentrações de bilirrubina plasmática.

A MM tem um papel de importância crucial aquando o pós-operatório de pacientes submetidos a transplante.

Com os recentes avanços tecnológicos, a área da imagiologia em MM tem vindo a evoluir no que diz respeito ao desenvolvimento de novos métodos de aquisição não só da função hepática total, como da FRL, graças aos inovadores equipamentos híbridos SPECT/CT. Contudo, ainda há uma taxa elevada de mortalidade devida, maioritariamente, à não deteção da presença de tumores aquando a intervenção cirúrgica.

A função hepática é bastante complexa, o que invalida, pra já, o uso de um único teste para ser avaliada.

Capítulo 3 – Estudo da Função Hepática

Assim, verifica-se a necessidade de implementação de um método capaz de aumentar a precisão do pré-operatório antes da ressecção do fígado, para que seja capaz de definir com precisão lesões hepáticas.

Capítulo 4

Princípios de Processamento de Imagem para aplicação em Medicina Molecular

4.1. Introdução

Os recentes avanços tecnológicos têm vindo a providenciar melhorias significativas na medicina moderna, com a introdução de equipamentos mais customizados e inteligentes na deteção e prevenção de patologias e obtenção de diagnóstico de forma mais rápida e eficaz. Desta forma, a utilização do computador tornou-se numa ferramenta essencial nas mais variadas áreas da medicina, incluindo na MM, para mostrar e quantificar as imagens para um diagnóstico e/ou terapia precisos.

As imagens na MM mostram, então, informações sobre as propriedades fisiológicas dos órgãos/estruturas, sendo que, para garantir a obtenção de imagens de alta qualidade para diagnóstico confiável, é imprescindível recorrer ao processamento de imagem.

O processamento de imagem tornou-se, então, num assunto interdisciplinar que, através do uso de algoritmos computacionais, aplica uma série de processos desde a aquisição da imagem até ao seu aperfeiçoamento e transformação, com o objetivo de melhorar a qualidade da imagem e a informação que dela pode ser retirada.

O papel da Imagem Médica não se restringe à visualização e análise de estruturas anatómicas para deteção de diagnóstico, mas sim na sua utilização para simulação e planeamento de radioterapia e também para o planeamento cirúrgico.

O processamento de imagem por computador é, nos dias de hoje, um pré-requisito para visualização e quantificação nas imagens de Medicina Molecular. Neste ramo da medicina, o processamento da imagem segue-se segundo três propósitos: reconstrução das imagens adquiridas através de técnicas tomográficas (SPECT); melhoramentos na sua qualidade em aspetos como o contraste, uniformidade e resolução espacial; preparação da imagem de forma a extrair informação qualitativa e quantitativa pertinente para um diagnóstico útil.

Numa fase inicial, as imagens passam por processos de melhoramento como o realce e suavização. Estes advêm de um conjunto de características físicas que são usadas para descrever a qualidade de uma imagem, como: o contraste, que se define como a diferença de intensidade correspondente à diferente concentração de atividade do paciente; a resolução espacial, definida como a capacidade de estudo da distribuição radioativa não uniforme; o ruído, que se refere a qualquer informação indesejada que afete a precisão de uma imagem. Desta forma, a utilização de filtros apropriados e de operadores lógicos ou aritméticos ajudam a tornar a imagem mais nítida, assim como a identificar e analisar as regiões de interesse (ROI). A segmentação de imagens assume um papel de grande importância na identificação das ROI que, posteriormente levarão a todas as etapas que descrevem o processamento.

Capítulo 4 – Princípios do Processamento de Imagem para aplicação em Medicina Molecular

O presente Capítulo versa métodos mais comuns de serem utilizados em MM para a aquisição, pré-processamento, segmentação, representação e descrição, reconhecimento e interpretação, de imagem (Secção 4.2.1), exemplificando alguns.

Assim, é pretendido com este Capítulo a introdução de algumas das técnicas existentes no universo do Processamento de Imagem, enfatizando algumas das que foram utilizadas para o desenvolvimento desta Dissertação. Adicionalmente, é apresentada uma revisão aos métodos atualmente existentes para extrair informações de um objeto numa imagem e concluir sobre quais as melhores soluções para o caso específico do fígado.

4.2. Imagens Digitais: Aquisição

Nesta secção é feita uma abordagem à imagem digital e a sua aplicação nas mais diversas áreas. Como já foi referido no Capítulo 2, uma imagem digital trata-se de um conjunto bidimensional ou matriz de números associados a alguma medição.

Uma imagem pode ser definida como uma função $f(x,y)$, onde x e y são coordenadas espaciais e, em qualquer par de coordenadas (x,y) , a amplitude de f é denominada intensidade (Maturana, 2010).

Em MM, as imagens os números da imagem são representativos do número de contagens detetadas à medida que atravessam o paciente, sendo que este arranjo numérico pode ser visto como uma imagem se os números forem “mapeados” para tons de cinzento. De forma geral a área de um *pixel* define uma zona ou área do corpo. O tamanho da matriz da imagem define a quantidade total de área do corpo a partir do qual são recolhidas as contagens (Faber & Folks, 1994).

A aparência da imagem pode ser alterada recorrendo a melhoramentos matemáticos. Os valores dos píxéis podem também ser usados para fornecer medições quantitativas ou numéricas da radioatividade dentro dos órgãos.

Aquando a realização do exame, são adquiridas projeções planas em vários ângulos em torno do paciente. Podem ser adquiridos parâmetros fisiologicamente importantes, tais como a taxa de captação hepática, glomerular ou mesmo na deteção do tamanho de tumores.

4.2.1. Etapas de Processamento de Imagem

Para proceder ao processamento de imagem, existem uma série de etapas frequentemente requeridas (Figura 4.1), que podem ser organizadas da seguinte forma (Maturana, 2010):

- ✓ Aquisição: Esta etapa diz respeito à obtenção de uma imagem discreta;
- ✓ Pré-Processamento: Trata-se da fase onde a imagem é melhorada, recorrendo ao uso de filtros e escolhas de contrastes;
- ✓ Segmentação: Divisão da imagem em regiões ou objetos para recolha de características importantes;
- ✓ Representação e Descrição: Representa os dados como regiões ou fronteiras;
- ✓ Reconhecimento e interpretação: Trata-se do reconhecimento do objeto de acordo com o significado atribuído ao objeto reconhecido.



Figura 4.1-Fluxograma das etapas de Processamento de Imagem (adaptado de Maturana,2010).

4.3. Imagens em formato *DICOM*

O processamento e análise de imagem na medicina requer uma série de informações e características inerentes a cada paciente a ser estudado. Assim, estas imagens são guardadas num formato específico, o *Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM)*. O *DICOM* é um conjunto de princípios utilizados para o tratamento, armazenamento e transmissão de imagens médicas, assim como toda a informação associada a estas, permitindo a comunicação entre equipamentos de diferentes modalidades, independentemente do fabricante, sem qualquer erro e, por sua vez, facilita a gestão de imagens digitais (Lyra et al., 2011). Cada imagem neste formato é acompanhada por um cabeçalho de imagem associado, onde são apresentadas algumas informações que são pertinentes de revelar, data de nascimento, sexo, entre outros.

Em imagiologia médica os valores de cinzentos numa imagem devem, por norma, enquadrarem-se numa escala alargada, uma vez que a utilização de uma escala de cinzento normal não é suficiente para diferenciar alguns tecidos. As imagens adquiridas para o estudo possuem um formato de *16-bit signed* e *unsigned*, o que facilita a visualização de certas estruturas (Lyra et al., 2011).

A Figura 4.1 apresenta uma parte representativa do conjunto de informações obtidas no estudo das imagens fornecidas para os estudos desta Dissertação, recorrendo à função *dicominfo* disponível na *Image Processing Toolbox* do *Matlab*.

```

FileMetaInformationGroupLength: 214
FileMetaInformationVersion: [2x1 uint8]
MediaStorageSOPClassUID: '1.2.840.10008.5.1.4.1.1.20'
MediaStorageSOPInstanceUID: '1.2.840.113619.2.124.11362.19216830101.1538006433.468082801'
TransferSyntaxUID: '1.2.840.10008.1.2.1'
ImplementationClassUID: '1.2.840.113619.6.124'
ImplementationVersionName: 'Xeleris 1.1362'
SourceApplicationEntityTitle: 'XELERISXP410'
IdentifyingGroupLength: 578
ImageType: 'DERIVED\PRIMARY\DYNAMIC\EMISSION'
InstanceCreationDate: '20180926'
InstanceCreationTime: '170330.0000'
InstanceCreatorUID: '1.2.840.113619.6.124'
SOPClassUID: '1.2.840.10008.5.1.4.1.1.20'
SOPInstanceUID: '1.2.840.113619.2.124.11362.19216830101.1538006433.468082801'
StudyDate: '20180924'
SeriesDate: '20180924'
AcquisitionDate: '20180924'
ContentDate: '20180926'
StudyTime: '080435.00'
SeriesTime: '080435.00'
AcquisitionTime: '080435.00'
ContentTime: '170033.00'
AccessionNumber: '22157'
Modality: 'NM'
Manufacturer: 'GE MEDICAL SYSTEMS'
InstitutionName: 'HPP-MEDICINA MOLECULAR'
ReferringPhysicianName: [1x1 struct]
StationName: 'INFINIA'
StudyDescription: 'Cintigrama hepatobiliar com estimulacao vesicular e quantificac'
SeriesDescription: 'FLOW'
PhysicianReadingStudy: [1x1 struct]
OperatorName: [1x1 struct]
ManufacturerModelName: 'INFINIA'
Private_0009_GroupLength: 458
Private_0009_10xx_Creator: 'GEMS_GENIE_1'
Private_0009_1001: 'GEMS_GENIE'
Private_0009_1010: 'Dynamic'
    
```

Figura 4.2 - Parte da informação obtida através de uma imagem no formato DICOM.

4.4. Ruído

O ruído intrínseco de uma imagem é resultante do movimento dos órgãos internos e da radiação proveniente da fonte e do recetor. Na MM, é dependente de parâmetros como o tipo de colimador, a janela de energia ou da espessura do cristal de cintilação.

Trata-se de uma flutuação indesejada nos valores dos pixéis de uma imagem, resultando na degradação da qualidade da mesma. É um processo aleatório, pelo que não é possível prever os seus valores com precisão, sendo apenas possível determinar as suas propriedades estatísticas. O ruído produz efeitos indesejáveis como artefactos, bordas inexistentes, objetos desfocados, perturbando análise da imagem. Num sistema de imagem em MM, as principais fontes de ruído são: o fotónico, proveniente da radiação eletromagnética e respetiva interação com a matéria, obedece à função de distribuição de Poisson e é inevitável em imagens médicas; o ruído eletrónico ou gaussiano, proveniente de detetores e amplificadores. A força do ruído (P_n) é o quadrado do desvio padrão dos valores dos pixéis de uma região (Dougherty, 2009).

Numa imagem de MM, o seu ruído é proporcional a $N^{1/2}$, onde N representa o número de fótons detetados por *pixel*. Desta forma, com o aumento da contagem, o nível de ruído reduz. Esta flutuação indesejada é geralmente analisada pelo rácio sinal/ruído (SNR) que é o quociente da intensidade do sinal à força do ruído (Lyra et.al, 2011). Quanto mais elevado for o SNR, menor será o efeito do ruído de fundo sobre a deteção ou medição do sinal, como é possível verificar na equação que se procede:

$$SNR = \frac{N}{\sqrt{N}} = \sqrt{N} \quad (4.3)$$

Capítulo 4 – Princípios do Processamento de Imagem para aplicação em Medicina Molecular

O SNR aumenta com o aumento da média, por isso quantos mais raios γ forem detetados, maior este rácio e, conseqüentemente menos ruído terá a imagem (Dougherty, 2009).

As imagens obtidas e estudadas em MM possuem uma pobre relação sinal-ruído, sendo que possuem, mais predominantemente, ruído fotónico (*quantum*), ruído aditivo ou *speckle* e ruído de quantização.

O ruído do tipo *speckle* é modulado por valores aleatórios multiplicados aos valores dos pixéis e é encontrado em ultrassonografias e cintigrafias. Por sua vez, o ruído de quantização advém, geralmente, de um AD e é independente do sinal.

Um sinal digital delimitado com um *pixel* máximo e mínimo, a_{max} e a_{min} , obtém o seguinte rácio SNR:

$$SNR = 20 \log_{10}(a_{max} - a_{min})/\sigma_n \quad (4.4)$$

onde σ_n é o desvio-padrão do ruído.

É de notar uma relação direta entre a sensibilidade, fator determinante do ruído na imagem, e a resolução espacial.

Em MM, o ruído depende essencialmente da função e duração da atividade administrada e dos parâmetros de especificidade da câmara gama, isto é, tipo de colimador, janela de energia ou espessura do cristal de cintilação.

4.5. Remoção de ruído e realce de uma Imagem

Para reduzir o ruído numa imagem e aumentar o contraste na mesma, é necessário que esta seja devidamente processada, para que sejam mais perceptíveis de serem visualizadas pelo utilizador e que este tenha a capacidade de decisão na escolha do método a empregar. Existem inúmeras técnicas para remover o ruído de uma imagem, sendo que este pode ser removido consoante o tipo de filtro escolhido para o eliminar.

Por outro lado, a implementação de técnicas de realce tem, como principal objetivo, realçar os detalhes (caraterísticas de interesse) de uma dada imagem. Esta etapa precede, geralmente, a segmentação de órgãos, uma vez que oferece a redistribuição e redimensionamento dos valores dos pixéis, favorecendo o seu agrupamento (Suri et al., 2005).

4.5.1. Histograma

Uma imagem pode ser caraterizada pelo seu histograma, a partir do qual podem ser determinados parâmetros como o contraste, o brilho e SNR (Dougherty, 2009). Estes são a base das mais variadas técnicas de processamento de imagem, centradas no domínio espacial, assim como para a segmentação.

O histograma de uma imagem com níveis de cinzento, que varia entre $[0, L-1]$, trata-se de uma função discreta:

$$h(r_k) = n_k \quad (4.5)$$

onde r_k diz respeito ao nível k de cinzento e n_k corresponde ao número de pixéis na imagem que têm o nível de cinzento n_k .

Capítulo 4 – Princípios do Processamento de Imagem para aplicação em Medicina Molecular

O parâmetro “contraste” está também diretamente relacionado com o tipo de histograma implementado, isto é, uma imagem com contraste baixo possui um histograma pouco disperso (estreito) e centralizado no meio das escalas de cinzentos. Para uma imagem monocromática, implica uma visualização mais opaca e desbotada. Contrariamente, uma imagem com um contraste mais alto possui um histograma que engloba uma ampla gama da escala de cinzentos, possuindo menos linhas e os respectivos picos são mais altos.

- Equalização do histograma

O processo de equalização de histograma é um dos métodos mais usados para realçar o contraste numa imagem, devido à sua alta eficiência e simplicidade. Serve para normalizar a distribuição da probabilidade de ocorrência de valores de intensidade na imagem, recorrendo ao uso da sua função de distribuição cumulativa, imagem de saída, resultando numa imagem com uma distribuição mais uniforme de intensidade (Raj et al.,2015).

Na Figuras 4.3 é possível observar uma imagem proveniente de alcance dinâmico e o respetivo histograma de níveis de cinzento e a imagem e histograma após equalização.

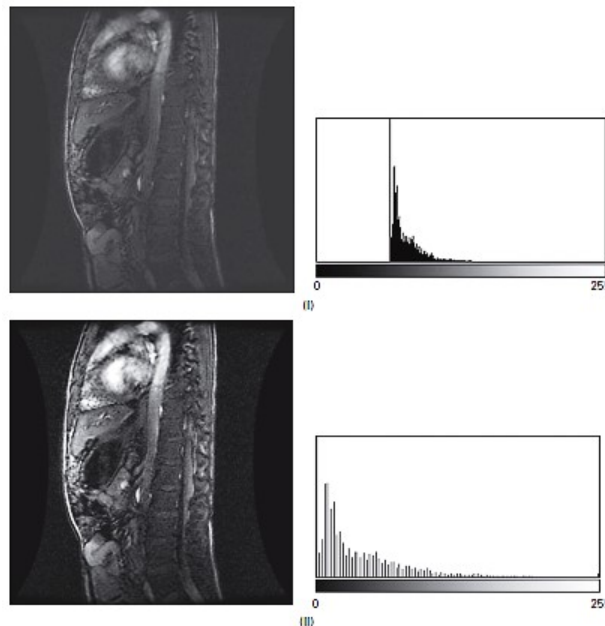


Figura 4.3 - Imagem de alcance dinâmico e histograma correspondente (I); Imagem após equalização do histograma, através do uso da função de distribuição cumulativa da imagem original (II) (Dougherty, 2009).

4.5.2. Processos de filtragem

A filtragem é considerada como uma das operações fundamentais no processamento de imagem e visão computacional, pelo que procede a uma supressão das imagens no ruído, suavização e recuperação da resolução. A aplicação de filtros em processamento de imagem tem como objetivo principal melhorar a qualidade da imagem, reduzindo o ruído ou perturbação que podem ser gerados (Lyra & Ploussi, 2011).

Capítulo 4 – Princípios do Processamento de Imagem para aplicação em Medicina Molecular

Existem vários tipos de filtros usados em imagens médicas e, por vezes, é difícil a escolha do ideal para ser usado num determinado estudo. Para a remoção de ruído presente numa imagem, existem vários tipos de filtros, cada um adaptado ao tipo de ruído presente na mesma.

Existem filtros passa-baixo, onde as frequências mais altas são eliminadas, filtros passa-alto, cujas frequências mais baixas são eliminadas e filtros passa-banda, em que apenas aquelas que se encontram dentro de um determinado intervalo, são mantidas.

Em Medicina Molecular o objetivo principal da filtragem é reduzir o ruído que é predominantemente devido a altas frequências. Desta forma, para a redução do ruído são utilizados maioritariamente filtros passa-baixo (Khalil, 2010).

Os filtros passa-baixo caracterizam-se essencialmente por dois parâmetros (Lyra & Ploussi, 2011):

- **Frequência de corte (f_c)**: Define o valor acima do qual as frequências são eliminadas, sendo que a função filtro assume-se como zero para todas as frequências acima deste valor. Quanto menor a frequência de corte, mais suavizada será a imagem resultante, contudo, verificam-se perdas relativamente a resolução e contraste. Por sua vez, quanto maior for a frequência de corte, melhor será a resolução e a imagem possuirá detalhes mais afinados.
- **Ordem (power)**: Este parâmetro controla a inclinação da função filtro e caracteriza a inclinação do *roll-off*. Uma ordem alta resulta numa queda acentuada. Este termo pode ser também denominado por *power* que, em certos equipamentos comerciais para processamento de imagens médicas, se define como sendo o dobro da ordem.

4.6. Regiões e Volumes de Interesse

Tanto a tomografia por emissão de positrões (PET) como a SPECT podem fornecer informações semi-quantitativas ou apenas quantitativas das imagens que demonstram a distribuição do radiofármaco no corpo. As imagens bidimensionais podem, também, fornecer informações sobre a concentração relativa de um determinado radiofármaco em diferentes zonas. Desta forma, recorre-se às chamadas regiões de interesse (ROIs) para que seja possível a extração de dados numéricos dessas imagens.

As ROIs são provavelmente, as ferramentas mais utilizadas na MM. Uma região de interesse trata-se de um limite fechado em torno de algum objeto ou área para o qual são necessárias informações e estatísticas. É determinada manualmente ou por meio de um *software* de avaliação semi ou totalmente automático. Para zonas de interesse que variem de dimensão, é geralmente, aconselhado o uso técnicas semiautomáticas ou manuais, para que possa ser especificada a ROI a delimitar. Após traçadas, o computador fornece informações conseguidas através das ROIs, como o valor médio, desvio padrão dos valores e o número de pixéis contidos na região de interesse (Cherry et al., 2012).

A análise de uma ROI é, portanto, particularmente difícil quando o volume de tecido de interesse muda com o tempo. De forma a garantir uma melhor relação sinal-ruído (SNR) e, desta forma, garantir que os valores de uma ROI sejam representativos de toda a estrutura, é necessário desenhá-

Capítulo 4 – Princípios do Processamento de Imagem para aplicação em Medicina Molecular

las em vários planos da imagem contínuos que contenham o objeto, ou, como no caso das imagens nucleares dinâmicas utilizadas para esta dissertação, proceder à soma de todos os *frames* adquiridos em determinados estados de tempo e desenhar as ROIs apenas na imagem resultante dessa soma.

Na Figura 4.2 encontra-se um exemplar de uma imagem cintigráfica, onde é possível observar, como região de interesse traçada, o fígado.

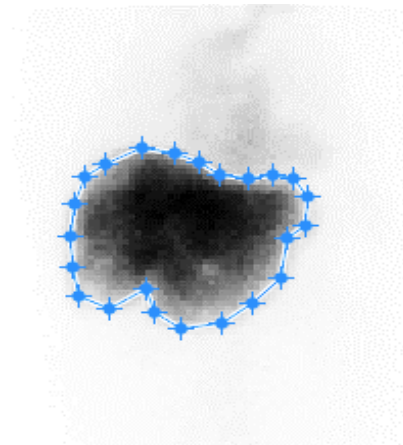


Figura 4.4 - Região de interesse manual a delimitar o fígado.

As ROIs são frequentemente utilizadas como um primeiro passo para a subtração do *background* de imagens planares, somatório de contagens em toda a “espessura” do corpo, pelo que muitas vezes estruturas ao lado do órgão de interesse poderão contribuir para as contagens. Nesses casos é considerada uma nova região que irá conter apenas as contagens provindas das regiões de fundo. Posto isto, a contagem média desta nova região será subtraída a cada *pixel* na ROI do órgão para fornecer o número real de contagens no órgão de interesse a em cada ponto (Faber & Folks, 1994).

4.6.1. Curvas Atividade-Tempo

Em alguns ensaios clínicos não é simplesmente necessário saber a distribuição espacial do radiofármaco, mas também como é que essa distribuição varia com o tempo.

A taxa de alteração da captação de um radiofármaco num órgão ou tecido específico revela, geralmente interesse num estudo específico. Para isso, os dados provenientes da anterior delimitação de regiões de interesse, podem ser adquiridos e agrupados ao longo do tempo, isto é, a cada instante, t , é adquirido uma *frame* com dados específicos.

A curva atividade-tempo, Figura 4.5, é um gráfico que permite estimar a dose de radiação recebida a partir de um radiotraçador em particular e contém o número de contagens totais ou máxima numa delimitação de ROI num órgão em estudo (Sharp.F et al., 2005).

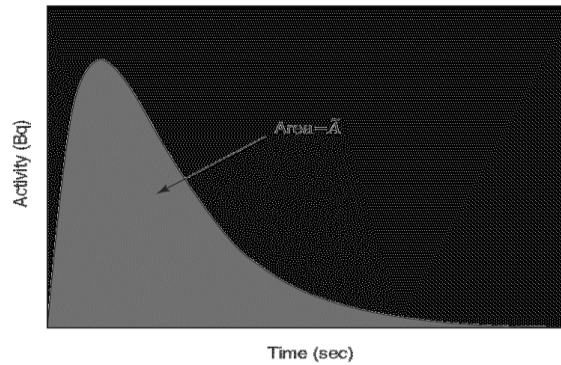


Figura 4.5 - Exemplo de curva atividade-tempo, onde \tilde{A} (em Bq/seg) corresponde à área sob a curva (Cherry et al., 2012).

Geralmente, os dados são analisados através da definição da ROI numa *frame* da imagem médica ou na soma de todas as *frames*. Podem ser extraídos diferentes tipos de parâmetros fisiológicos através da forma destas curvas, e os tipos de função mais frequentemente exibidos são linhas, exponenciais, podendo assim serem obtidas diferentes contagens consoante o tipo de curva. A mais comum de ser utilizada é a exponencial e, apesar de dever ser devidamente ajustada aquando a sua implementação num estudo, pode ser determinada pela seguinte fórmula:

$$\text{Contagens nas ROI em } t = \text{Máximo valor de contagens} \times e^{(-k \times t)} \quad (4.6)$$

Na Eq. 4.6, a variável t corresponde ao tempo e k à constante taxa que descreve a rapidez com que a curva atividade-tempo decresce para zero em *frames* posteriores de um estudo dinâmico (Faber & Folks, 1994).

Assim, através de estudos dinâmicos, é possível averiguar as alterações que a administração de radiofármaco provoca, assim como as alterações no órgão/tecido com o tempo.

4.7. Segmentação

Em Visão Computacional, a segmentação de uma imagem diz respeito à sua divisão em múltiplas regiões ou objetos mediante algumas propriedades de descontinuidade e similaridade, para ser mais facilmente analisada.

Na Imagiologia Médica, é importante para a identificação automática de lesões e estruturas, quantificação, visualização de volume, correção para atenuação, estudo anatómico e planeamento de tratamento (Zaidi & Boudraa, 2006). Desta forma, a segmentação é uma etapa de importância crucial no processamento de imagem antes da descrição, reconhecimento ou classificação dos constituintes da mesma (Figura 4.6).

Todavia, em imagens médicas, a segmentação de objetos é geralmente mais complexa do que noutra tipo de imagens, devido à variabilidade de estruturas. Também as doenças podem afetar a estrutura desses órgãos, aumentando ainda mais a dificuldade no desenvolvimento de técnicas eficazes para este propósito (Rebouças Filho et al., 2016).

Capítulo 4 – Princípios do Processamento de Imagem para aplicação em Medicina Molecular

Em MM, as técnicas de segmentação são utilizadas para detetar a extensão de um tecido, órgão ou tumor dentro de uma imagem, assim como zonas onde o radiofármaco se encontra mais concentrado.

Existem várias abordagens para a segmentação, sendo que estas podem ser classificadas de acordo com os recursos e a técnica a utilizar. As técnicas de segmentação podem ser agrupadas em duas categorias, nomeadamente (Dougherty, 2009):

- **Contextuais:** As técnicas contextuais exploram adicionalmente as relações entre os recursos disponibilizados pela imagem, podendo agrupar pixels próximos entre si e com níveis de cinza semelhantes. Neste grupo são incluídas técnicas como: o crescimento de regiões (*region growing*); técnicas baseadas em contornos e limites e outros métodos como contornos ativos;
- **Não Contextuais:** Este tipo de técnica ignora a relação existente entre os recursos de uma imagem e os pixels são apenas agrupados com base em alguma característica global, como os níveis de cinzento.

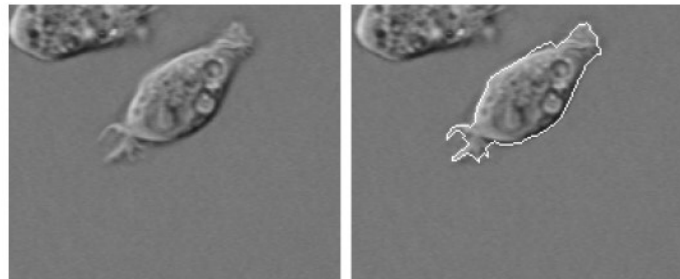


Figura 4.6 - À esquerda, a imagem original de uma célula e à direita a mesma imagem com a célula segmentada (MathWorks, n.d.)

Na MM, as imagens apresentam uma taxa sinal/ruído e uma resolução espacial baixos e são muito afetados pela radiação dispersa, efeito do volume parcial, atenuação fotónica e movimentação dos pacientes, o que torna as técnicas de segmentação de imagem mais difíceis do que outras técnicas como o CT ou a Ressonância Magnética (Gonzalez & Woods, 2008).

Assim, nota-se que o principal objetivo da segmentação é a partição da imagem em áreas ou ROI que serão classificadas e delimitadas consoante um critério a determinar ou mesmo para a obtenção de parâmetros biológicos e/ou moleculares essenciais ao estudo em questão. Esta pode ser feita recorrendo à identificação de todos os pixels ou vóxeis pertencentes a uma estrutura de interesse. Encontra aplicações médicas em localização de tumores e microcalcificações, delineamento de células sanguíneas, planeamento cirúrgico, entre outros (Suri et.al, 2005).

4.7.1. Segmentação por Threshold

A limiarização, binarização ou *thresholding* é a técnica mais simplificada de segmentação de imagens e de fácil implementação, que torna uma imagem de cinzentos numa imagem binária.

Capítulo 4 – Princípios do Processamento de Imagem para aplicação em Medicina Molecular

Assim, esta técnica segmenta imagens através da criação de uma partição binária das intensidades das mesmas. Consiste em separar uma imagem, ou seja, através do seu mapeamento *pixel a pixel* como objeto ou fundo. Cada *pixel* é comparado com um valor pré-selecionado, T , que varia com a intensidade de níveis de cinzento da imagem. Se a intensidade do *pixel* for maior que T , este pertencerá a uma região de interesse e contrariamente, pixels com valores inferiores a T pertencerão a fundo da imagem (Suri et al., 2005).

O *thresholding* de uma imagem pode ser definido como uma operação que soluciona uma função T sob a forma:

$$T = T[x, y, p(x, y), f(x, y)] \quad (4.7)$$

onde $f(x, y)$ corresponde ao nível de cinzento num determinado pixel e $p(x, y)$ determina uma dada característica nesse ponto. T é considerado global quando a imagem a segmentar possui um histograma bimodal, sendo possível a extração de um objeto do fundo da imagem recorrendo à comparação entre os valores de limiar T e da imagem, como acima referido.

Uma imagem binarizada $g(x, y)$ é definida por:

$$g(x, y) = \begin{cases} 1, & f(x, y) > T \\ 0, & f(x, y) \leq T \end{cases} \quad (4.8)$$

onde,

- g é a imagem segmentada em formato binário;
- $g(x, y)=1$ representa os pixels da região de interesse;
- $g(x, y)=0$ representa os pixels correspondentes ao fundo (*background*) da imagem.

Contudo, numa imagem com histograma multimodal, é de notar que o *thresholding* global não produz os resultados desejados. Quando uma imagem é dividida em várias sub-regiões e é determinado um valor T para cada região, esta operação denomina-se *thresholding* local, podendo ser conseguida pela divisão de imagens em subimagens e calculando o valor de T para cada uma, ou mesmo pela análise das intensidades vizinhas de cada *pixel* (Gonzalez & Woods, 2008).

Na Figura 4.2, pode verificar-se uma segmentação utilizando *threshold* através do método de Otsu, método global para determinar o valor T ideal.

O método de Otsu é utilizado para determinação de *thresholding* global através da seleção do valor T responsável pela minimização da variância intra-classe dos pixels pretos e brancos (Xu et al., 2011). Assim, irá resultar no melhor agrupamento dos grupos de pixels correspondentes ao objeto de interesse e pixels de *background*. Baseia-se no histograma normalizado da imagem como uma função densidade de probabilidade discreta:

$$p_r = (r_q) = \frac{n_q}{n}, q = 0, 1, 2, \dots, L - 1 \quad (4.9)$$

onde n refere-se ao número total de pixels da imagem, n_q é o número de pixels de intensidade r_q e L é o número total dos níveis de intensidade na imagem (Smith et al., 1979)



Figura 4.7 - Cintigrafia Hepatobiliar (a) e cintigrafia Hepatobiliar com segmentação pelo Método de Otsu (b).

4.7.2. Segmentação baseada em arestas: O operador de Canny

A segmentação de arestas em imagens com ruído é um processo de elevada dificuldade, podendo até detetar-se a presença de arestas ou fronteiras onde elas não existem.

Para deteção de contornos são escolhidas máscaras apropriadas que, por sua vez, são aplicadas numa imagem.

O operador de *Canny* foi concebido para otimizar a deteção de contornos localizando o máximo de fronteiras possível, assegurando a sua deteção com erros mínimos e sendo pouco afetado pelo ruído (Dougherty, 2009). Assim, procede à maximização da relação sinal/ruído do gradiente e providencia a melhor deteção possível do contorno em questão, minimizando o número de respostas a um único contorno. Esta relação é maximizada aquando a deteção de contornos verdadeiros e exclusão de falsos.

Em Medicina Molecular, a deteção de contornos torna-se um processo mais complicado, dificultado pela elevada quantidade de ruído inerente a estas imagens, pelo que este operador é utilizado em conjunto com outros operadores de segmentação.

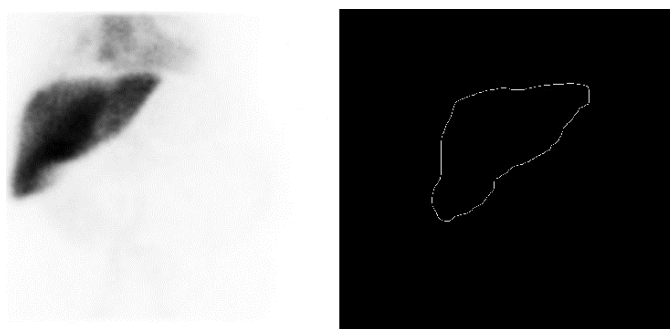


Figura 4.8 - Imagem hepatobiliar e após a respetiva aplicação do operador de *Canny*.

4.7.3. Segmentação baseada em regiões: Modelos Deformáveis- Contornos Ativos

O método denominado por contornos ativos é um método iterativo que consiste na deformação sistemática de contornos aproximados ao objeto até coincidirem com as bordas deste. Para tal, é necessária a introdução de um contorno inicial (curva) que é definido pelo utilizador.

Existem inúmeras abordagens dentro do leque dos contornos ativos, sendo que nesta Dissertação utiliza-se o modelo de *Chan-Vese* (Cohen, 2010). Este baseia-se na minimização de uma

função energia que tem como ponto de partida as variações de intensidade de uma imagem. Este modelo seleciona a imagem em duas regiões distintas: dentro e fora do objeto a segmentar. Quando a média das intensidades dentro e fora do contorno ativo atinge uma máxima diferença, a referida energia é minimizada. O número de iterações necessário para que o método seja corretamente executado dever ser suficientemente elevado para que seja atingido um mínimo global correspondente ao contorno do objeto de interesse (Getreiner, 2012).

4.8. Tratamento de Cintigrafias Hepatobiliares

Para uma melhor compreensão, interpretação e identificação de regiões, foram analisadas imagens cintigráficas do fígado e aplicadas apenas algumas das imensas metodologias concebidas para estes propósitos.

Foi pretendido realçar estas imagens assim como segmentar algumas regiões, utilizando como algoritmos os comandos existentes no *Matlab® R2016b*.

Um dos primeiros problemas após a aquisição da imagem é o seu contraste. Este melhoramento do contraste revela-se importante, uma vez que tanto a forma, limites e funcionalidade interna do órgão em estudo podem ser melhor representados. O delineamento de um órgão pode ser feito, em muitos casos, sem que seja necessária a remoção da atividade de fundo. Assim, para facilitar a visualização do fígado e distinguir as regiões circundantes, optou-se pela inversão da intensidade dos píxeis da imagem, através da utilização da função *imcomplement*, que é responsável pela inversão dos níveis de cinzento de uma imagem (Figura 4.8).

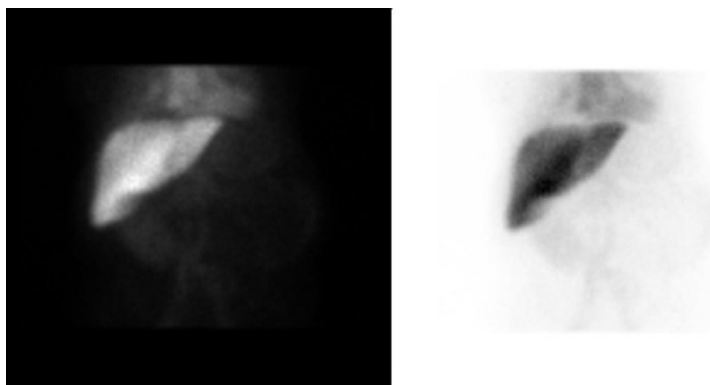


Figura 4.9 – À esquerda, imagem original a ser analisada, e respetiva imagem resultante da aplicação do comando *imcomplement* à direita.

4.8.1. Ajuste de Contraste: Equalização do histograma

Esta técnica foi utilizada para ajuste de contraste, remoção de ruído e tentativa de realce de outras características presentes na imagem hepatobiliar que não o fígado.

Para visualização do histograma das imagens originais, usou-se o comando *imhist* (Figura 4.9) e para posterior ajuste de contraste e equalização do histograma o comando *adapthisteq*, ambos do *Matlab* (Figura 4.10).

Na Figura 4.9 é possível observar que os picos do histograma estão concentrados maioritariamente no lado direito do gráfico, mais próximos da gama mais clara. É também de notar a

Capítulo 4 – Princípios do Processamento de Imagem para aplicação em Medicina Molecular

presença de um pico de alta intensidade na gama dos 50, que indica a presença dos “pretos” na imagem.

Após implementação da equalização do histograma, é de notar a diferença no histograma da nova imagem, cujos picos de intensidade encontram-se mais homogêneos e uniformizados. Assim, é possível verificar que o contraste na imagem fica favorecido permitindo, desta forma, observar regiões outrora mais difíceis de visualizar.

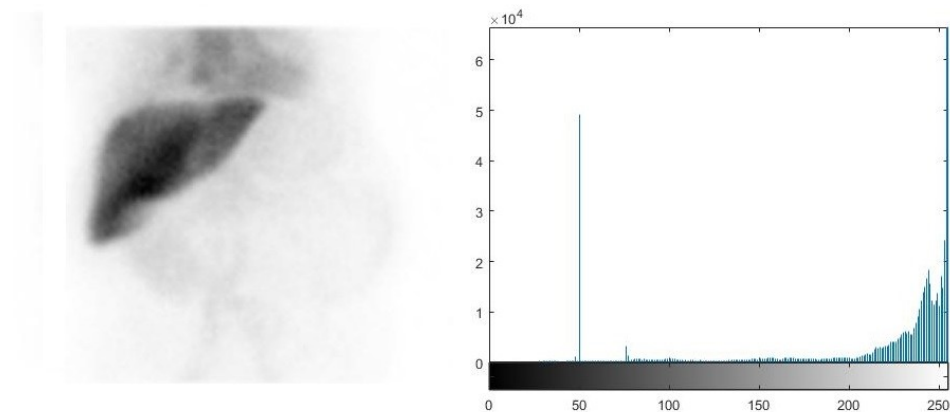


Figura 4.10 - Imagem original e respetivo histograma.

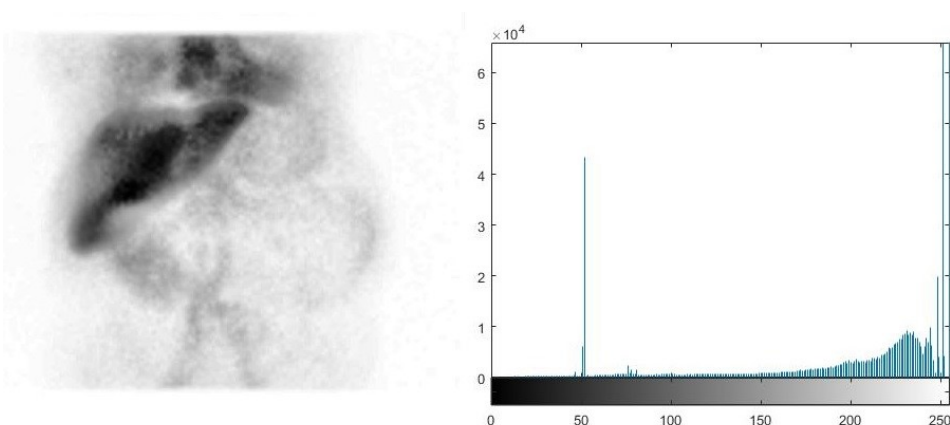


Figura 4.11 - Imagem e histograma obtidos após equalização.

4.8.2. Métodos de segmentação

Como já foi referido, a segmentação faz a subdivisão de uma imagem em regiões ou objetos. Existem inúmeras técnicas de segmentação disponíveis para aplicação em imagens, porém nem todas podem ser empregues na mesma imagem, sendo que o nível para o qual a subdivisão desses mesmos objetos ocorre depende do problema que se pretende resolver. Assim, e tendo em conta que as imagens a analisar não possuem contornos evidenciados que distingam facilmente as regiões dos objetos, foram aplicados alguns tipos de segmentação, de acordo com o estudo prévio de quais seriam mais facilmente implementáveis para cintigrafias hepatobiliares.

Capítulo 4 – Princípios do Processamento de Imagem para aplicação em Medicina Molecular

Esta secção visa, então, dar uma justificação à escolha da delimitação manual de regiões não recorrendo a outras técnicas.

- **Segmentação Manual**

O conjunto de imagens que foi fornecido foi analisado visualmente, pela manipulação dos níveis de intensidade da imagem. Para tal, foi utilizado o comando *imfreehand* que permite ao utilizador delimitar a região de interesse unicamente com um leve traçado.

- **Segmentação por Binarização: Método de Otsu**

Este tipo de segmentação remove níveis de intensidade da imagem que não correspondem ao propósito pelo qual se está a realizar a segmentação. Assim, faz a distinção entre o objeto e o *background*, removendo este último.

Foram analisadas algumas imagens de pacientes para comparar a eficiência do método nos vários casos. Para a obtenção da imagem binária o valor de T utilizado foi obtido recorrendo à utilização do método de Otsu, operador automático e global, descrito na secção 4.7.1. Através da função *graythresh* foi determinado o *threshold* responsável por minimizar a variância intra-classes dos pixéis da imagem. O método de Otsu divide a imagem em apenas duas classes uma vez que à medida que o número de classes aumenta (valores superiores a dois), os valores de T tornam-se menos confiáveis.

Para proceder a esta análise, foram utilizadas imagens cintigráficas provenientes de dois pacientes, entre os quais um normal (saudável) e um outro com patologia hepática ou biliar.

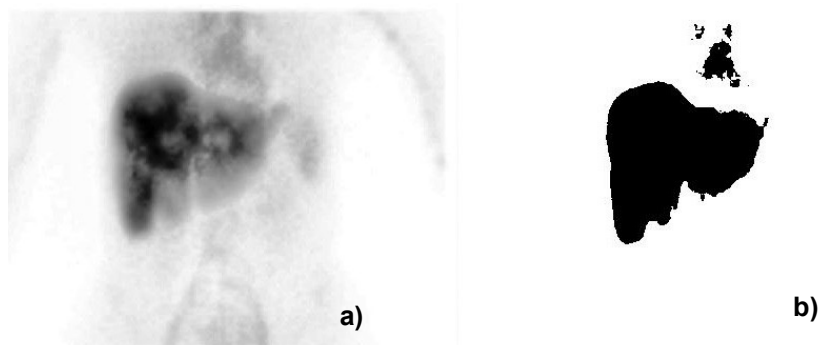


Figura 4.12 - Cintigrafia de um paciente normal (a) e respetiva imagem binarizada (b).

É de verificar que na Figura 4.11b os contornos do fígado se encontram bem evidenciados. Tal deve-se ao facto de haver uma boa captação do radiofármaco pelo órgão e não tanto por outras zonas adjacentes, como se pode observar na imagem original, o que leva a uma visualização mais perceptível. Contudo, descarta determinados níveis de cinzento, o que leva à perda de informação relativa a algumas regiões de interesse necessárias para o estudo, apenas mostrando uma pequena parte do *pool* vascular. Uma das soluções seria aumentar o número de classes do Método de Otsu, porém iria tornar pouco credíveis os valores de *threshold* obtidos.

Na Figura 4.12, já se verifica a situação contrária e não se encontra representada apenas a região correspondente ao fígado, mas sim ao corpo inteiro. Isto deve-se à imagem original que, por si

Capítulo 4 – Princípios do Processamento de Imagem para aplicação em Medicina Molecular

só, é mais difícil de identificar regiões pretendidas. Por análise geral da imagem obtida do paciente, é notório que haverá alguma falha/comprometimento da função hepática, uma vez que é difícil fazer a distinção entre o órgão em estudo e as restantes partes do corpo.

Apesar de tudo, o profissional de saúde é capaz de identificar, com alguma de dificuldade, as áreas a delimitar, contrariamente ao algoritmo que é incapaz de, automaticamente, segmentar o fígado e coração.

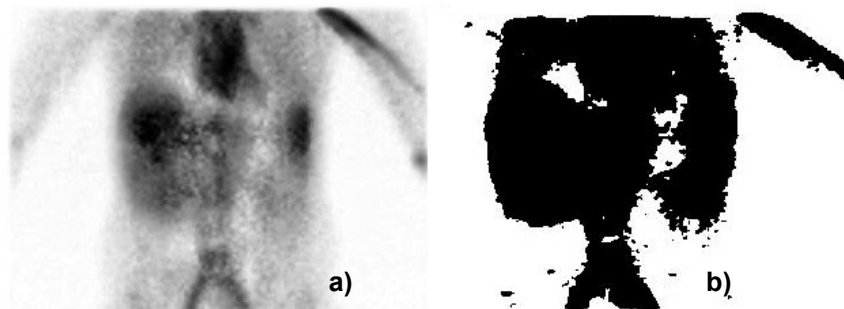


Figura 4.13 - Cintigrafia hepatobiliar de paciente doente (a) e respetivo resultado após aplicação do método de Otsu (b).

- **Contornos Ativos baseados em regiões**

Outra técnica testada foi o método dos contornos ativos de Chan-Vese às imagens disponibilizadas. Este método, tal como já foi referido, tem como ponto de partida um contorno inicial que é indicado pelo utilizado, pelo que vai deformando-se para as zonas de maior variação dos tons de cinzentos. A posição do contorno do fígado é determinada de forma iterativa, pelo que, em média, o número de iterações aproximado utilizado para as imagens disponibilizadas foi de 100.

Este método foi implementado diretamente nas imagens, pelo que cada uma foi submetida a processos iterativos adequados à sua segmentação.

Os resultados apresentados foram obtidos através de um contorno inicial pelo comando *impolygon*, colocado nas delimitações mais evidentes do fígado.

A Figura 4.13 representa uma das imagens estudadas, onde é possível encontrar a imagem original e as respetivas segmentações manuais e automáticas. Assim, é de verificar que, apesar de os contornos estarem mais bem delimitados na segmentação automática, esta não faz bem a distinção entre a região a analisar e as circundantes, neste caso o coração e grandes vasos.



Figura 4.14 - Imagem ilustrativa de diferentes segmentações do fígado: a) Imagem original, b) segmentação manual, c) Segmentação obtida usando o método dos contornos ativos de *Chan-Vese* após 100 iterações.

4.8.2.1. Resultados Obtidos

Para o estudo das segmentações, procedeu-se à análise de cintigrafias hepatobiliares provenientes de oito pacientes aleatórios, gentilmente fornecidas pelo serviço de Medicina Molecular do Hospital Lusíadas do Porto. As imagens, procedimentos aplicados nas imagens DICOM recorrendo ao *Matlab*.

Foi possível obter as respetivas segmentações, manual e automática, as áreas por *pixel* e também os valores obtidos pelo teste de similaridade entre as duas, o coeficiente de Dice (Tabela 4.1). Este trata-se de uma medida estatística usada para comparar dois exemplos, faz a avaliação da sobreposição espacial entre duas imagens binárias e o seu valor pode variar entre 0 (nenhuma semelhança) e 1 (idênticas). É obtido pela seguinte fórmula:

$$D = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|} \quad (4.10)$$

onde *A* é a estrutura segmentada manualmente e *B* é referente à estrutura segmentada a partir do modelo estatístico.

Com a utilização deste método foram obtidos valores que indicam a similaridade entre os métodos de segmentação utilizados, tanto pelo método de Otsu, como pelo método dos Contornos Ativos baseados em regiões e dois valores de *threshold* diferentes.

Para a segmentação manual, efetuou-se uma análise visual sendo que, recorrendo ao comando *imfreehand*, referido anteriormente, foi possível a delineação dos contornos correspondentes à estrutura hepática. Esta delineação foi feita tendo como base a observação dos níveis de intensidade da imagem.

A implementação do método de Otsu (referido na Secção 4.7.1), que divide a imagem duas classes (fundo e objeto de interesse), foi feita através da função *graythresh* que determinou o valor de *T* ideal para minimizar a variância intra-classe dos pixéis da imagem.

Por sua vez, para os Contornos Ativos foi utilizado o método de *Chan-Vese* que procura os contornos do objeto de interesse, neste caso o fígado, através da deteção das diferenças de tonalidade. Este partiu de um contorno inicial que é definido pelo uso do comando *impolygon*, e é baseado nas coordenadas do contorno. Após algumas tentativas verificou-se que para que o método atingisse o

Capítulo 4 – Princípios do Processamento de Imagem para aplicação em Medicina Molecular

mínimo global (contorno do objeto), 100 iterações seria o número indicado para a respetiva segmentação.

Para proceder à segmentação utilizando um valor de *Threshold* manual, experienciaram-se valores de T a variar entre si, para que fosse possível determinar, utilizando este método, qual seria o mais adequado à segmentação da região.

Por fim e recorrendo ao comando *regionprops*, foram comparadas as áreas por *pixel* das regiões, para observar as diferenças entre uma área de uma segmentação manual e uma área de uma segmentação automática.

Tabela 4.1 - Coeficientes de Dice para diferentes imagens segmentadas em relação à segmentação manual e áreas obtidas pelo número total de pixéis nas mesmas.

Otsu	Contornos ativos	Threshold manual	Área manual (mm ²)	Área automática (mm ²)
0,8735	0,9147	0,6085	59382	53505
0,8674	0,9395	0,5026	47502	43693
0,9547	0,9035	0,7864	61410	58926
0,6378	0,9428	0,7238	47229	47335
0,9125	0,8215	0,5538	58775	60055
0,7315	0,8112	0,6054	60355	64223
0,9608	0,8178	0,7195	40902	38905
0,6547	0,6111	0,5652	63216	48899
Médias dos Valores Obtidos				
0,8241±0,1224	0,8453±0,1024	0,6331±0,0925	54846,38±7793	51942,63±8188

Analisando a Tabela 4.1, observa-se que, de forma geral, os valores não são muito dispares entre si. O método com melhores resultados de similaridade é o método dos contornos ativos baseado em regiões, apesar de o método de Otsu também apresentar bons resultados. Contudo, se procedermos à análise das imagens, é possível inferir que o método dos contornos ativos baseados em regiões não é capaz de identificar a região completa a delimitar, uma vez que a área (número real de pixéis na região) difere ainda bastante da segmentação normal, como é o caso dos valores assinalados a verde na mesma tabela.

4.9. Síntese

O processamento e análise de imagem em Medicina Molecular aplicado para o diagnóstico, garante um melhoramento na aquisição de imagens melhoradas qualitativamente e quantitativamente, fornecendo dados de extrema importância para o tratamento e cuidado do paciente.

A qualidade da imagem desempenha um papel de importância crucial na imagiologia da MM. As características físicas usadas para descrever a qualidade de uma imagem são: contraste, resolução espacial e ruído.

Capítulo 4 – Princípios do Processamento de Imagem para aplicação em Medicina Molecular

O processamento de imagem é um conceito que envolve várias técnicas que requerem o realce e tratamento das mesmas, para que haja possibilidade de deteção de regiões de interesse específicas para posterior quantificação.

Cada imagem possui um tratamento e análise específicos, sendo que em MM deve ter-se em conta o ruído proveniente. Desta forma, o filtro será escolhido consoante o tipo de ruído presente na imagem. Percebeu-se que, com as imagens cintigráficas fornecidas para esta Dissertação, que possuíam uma baixa resolução, a aplicação de qualquer filtro iria causar e até mesmo “introduzir” perturbações, o que poderia dificultar a distinção de regiões e induzir em erro.

Posto isto, e após descrição de algumas metodologias aplicadas para a interface desenvolvida, foram testados alguns métodos para segmentar regiões em imagens que não de forma manual. Os resultados obtidos indicaram que, apesar das segmentações utilizando métodos automáticos serem similares com as segmentações manuais, estes não revelam com a acuidade pretendida a região correspondente ao fígado. Isto deve-se ao facto de o fígado partilhar de uma distribuição de intensidade semelhante com os órgãos adjacentes pelo que a identificação e delimitação de regiões de forma automática poderá tornar-se num processo dificultado.

Conclui-se que a segmentação não é tão útil para áreas de menor captação, pelo que os métodos automáticos não servem para este tipo de imagem e, por isso mesmo, verificou-se ser mais benéfica a utilização de um método de segmentação manual para o objetivo da Dissertação.

Capítulo 5

Modelo para Determinação da Função Hepática

5.1. Introdução

Neste capítulo da presente Dissertação, é apresentado todo o desenvolvimento de um modelo ou interface que permite a obtenção de um sumário clínico sobre o estado do fígado de um determinado paciente, procedendo ao cálculo automático da função hepática e identificação de regiões comprometedoras do estado atual deste órgão.

Esta interface foi concebida após a implementação de técnicas referidas no Capítulo 4 e tendo em conta os processos para obtenção da função hepática mencionados no Capítulo 3.

Assim sendo, e seguindo a metodologia proposta por *Ekman et.al* (Ekman et al., 1996) e com a adição de uma média geométrica para corrigir a atenuação fotónica, pretende-se com esta interface, proceder a uma otimização do cálculo da função hepática.

Este modelo contém algumas funcionalidades que promovem uma melhor interface utilizador-programa, para que toda a informação relativa ao paciente seja passível de ser observada. Permite introduzir a imagem do paciente, demonstrando os dados e características deste (nome, idade, peso, altura) e traçar as regiões de interesse relativas ao fígado, coração e grandes vasos e FOV. Este algoritmo deverá ser suficientemente robusto, permitindo a obtenção das curvas atividade-tempo que irão ditar a taxa de captação do fígado e se este se encontra em condições corretas de funcionamento.

Na Secção 5.6 são apresentados os resultados principais da aplicação da metodologia desenvolvida em cintigrafias hepatobiliares, para avaliar a resposta à terapêutica de pacientes do Hospital Lusíadas do Porto.

Como produto final, obtém-se um sumário clínico dos estudos hepáticos efetuados, possibilitando a visualização das regiões de interesse assinaladas e os respetivos gráficos, assim como a percentagem de função hepática atual.

5.2. Objetivos

Tendo em conta o objetivo principal desta Dissertação (referida na secção 1.3), neste capítulo é pretendido desenvolver um modelo para estudar de forma eficiente a função hepática, com foco na determinação da percentagem de captação do fígado e otimização da fórmula requerida para o cálculo.

Este modelo deve conter todos os dados necessários à aquisição da função hepática, sendo que a sua eficácia deverá também ser comprovada.

5.3. Caracterização da Amostra de Pacientes

No âmbito do estudo realizado, foram usadas imagens cintigráficas, em formato *DICOM*, provenientes de pacientes do serviço de Medicina Molecular do Hospital Lusíadas do Porto. A confidencialidade de todos os pacientes é totalmente assegurada.

Na Tabela 5.1 são encontradas informações pertinentes sobre os nove pacientes da amostra, com média de idades de 59 anos, sendo de realçar que todos possuem o mesmo protocolo de imagem. Este

Capítulo 5 – Modelo para Determinação da Função Hepática

é executado como sendo um protocolo específico para avaliação do tecido hepático remanescente em doentes que irão ser submetidos a cirurgia. Por este mesmo facto e sendo um protocolo recente, ainda não foi aplicado a pacientes com uma função hepática normal e, por isso, a amostra apresentada contém apenas um paciente saudável e os restantes doentes, não havendo algum critério específico para seleção. As informações obtidas sobre cada paciente foram obtidas recorrendo a um comando disponível para imagens *DICOM*, o *dicominfo* (ver Secção 4.3).

Tabela 5.1- Descrição da amostra

Paciente	Sexo	Idade	Estado
A	Masculino	54	Doente
B	Masculino	52	Doente
C	Feminino	40	Doente
D	Masculino	49	Doente
E	Feminino	56	Doente
F	Masculino	78	Doente
G	Feminino	72	Saudável
H	Masculino	75	Doente
I	Feminino	56	Doente

5.4. Protocolo de aquisição de Imagem

O estudo, efetuado numa câmara gama específica, como é o caso da *Infinia* é composto por três fases: duas aquisições dinâmicas e uma aquisição SPECT.

A primeira aquisição dinâmica tem início imediatamente após a administração do radiofármaco, com uma duração de seis minutos. O estudo SPECT deve ter início imediatamente após o término do primeiro estudo dinâmico, dado que nesta fase, a excreção hepática é ainda mínima, de forma a minimizar a acumulação de radiofármaco nos ductos e vesículas biliares. A segunda aquisição dinâmica terá início após o fim do estudo SPECT. Aquando a finalização do estudo funcional, este é complementado por aquisição CT da região do abdómen superior, efetuado numa câmara PET/CT (de Graaf et al., 2010).

Na seguinte tabela, encontram-se os estudos a efetuar, assim como toda a instrumentação inerente a cada um.

Tabela 5.2- Protocolo/Parâmetros para aquisição de imagem hepatobiliar.

1º Estudo Dinâmico
Colimador – LEHR
Fotopico – 140 keV, 20%, off set 3%
Zoom – 1.0
Matriz – 128*

Capítulo 5 – Modelo para Determinação da Função Hepática

36 Imagens/10 segundos
<u>Estudo SPECT</u>
Colimador – LEHR Fotopico – 140 keV, 20%, off set 3% Zoom – 1.0 Matriz – 128* 60 Projeções/8 segundos (cerca de 8 minutos de duração)
<u>2º Estudo Dinâmico</u>
Colimador – LEHR Fotopico – 140 keV, 20%, off set 3% Zoom – 1.0 Matriz – 128* 15 Imagens/60 segundos

O protocolo de aquisição de imagem deve ser bem definido e reproduzível, pelo que o tempo de aquisição pós-injeção, revela-se de grande importância porque diferentes tempos representam diferentes estados de captação do radiofármaco.

5.5. Metodologia e Desenvolvimento do Modelo

O modelo elucidado (ANEXO I) encontra-se dividido em várias fases. A primeira fase diz respeito à suavização e realce das imagens pela aplicação de um filtro de *Butterworth* e equalização do histograma. Procedeu-se à implementação da aplicação contida no *Matlab R2016b*®, a *Graphical User Interface (GUI)*, para a *design* e conceção do modelo detetor da função hepática.

A construção da interface tem como propósito contemplar a visualização de cintigrafias hepatobiliares, delimitação das regiões de interesse e respetivas curvas atividade-tempo para por fim obter o valor representativo da função hepática do paciente em estudo.

Na *GUI*, toda a informação encontra-se organizada em painéis que contêm os botões relativos a cada função pretendida pelo utilizador e posterior execução do modelo.

1. **Inserção de informações sobre o Paciente**

Quando se procede à execução da interface, é aberta uma janela onde é possível a inserção de características pertencentes ao paciente em estudo, nomeadamente o seu nome, idade, peso e altura. Esta função é conseguida recorrendo ao uso do comando *inputdlg*, que permite criar uma caixa

Capítulo 5 – Modelo para Determinação da Função Hepática

de diálogo modal que contem os respetivos campos de edição de texto onde são inseridas as informações provenientes da imagem em estudo.

Após inseridas as informações, estas ficam guardadas e podem ser visualizadas numa *text-box* denominada “*Patient Data*” (Figura 5.1). Desta forma, aquando a aquisição dos resultados da função hepática, é possível a visualização dos dados correspondentes do paciente.

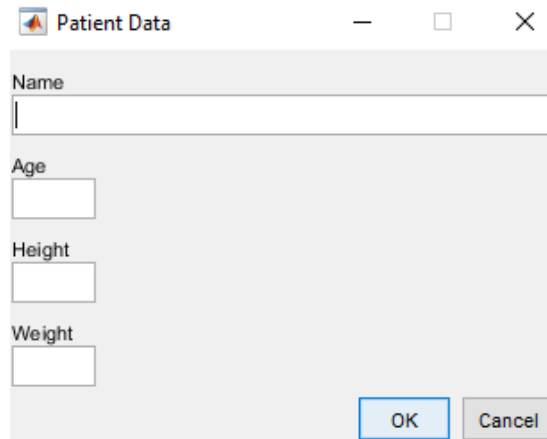
A imagem mostra uma caixa de diálogo modal com o título "Patient Data". No topo, há uma barra de título com ícones de minimizar, maximizar e fechar. O conteúdo da caixa inclui quatro campos de entrada de texto rotulados "Name", "Age", "Height" e "Weight", dispostos verticalmente. Na base da caixa, há dois botões: "OK" e "Cancel".

Figura 5.1 - Caixa de diálogo modal presente na interface para inserir informações sobre o paciente em estudo.

II. Carregamento e Visualização das Imagens

A *GUI* dispõe de inúmeros comandos para fazer o carregamento da imagem. Neste modelo, optou-se pela utilização de dois *pushbuttons*, para carregar as imagens anterior e posterior. A criação destes dois botões deve-se ao facto de as imagens neste formato serem adquiridas em duas projeções, pelo que é pretendido fazer a análise individual de cada uma delas.

Cada botão encontra-se associado ao comando *uigetfile* que abre uma caixa de diálogo onde podem ser encontrados todos os ficheiros de formato *DICOM* para que possam ser selecionados pelo utilizador.

Automaticamente, aparece representada a soma de todos os *frames* numa só imagem, para que seja passível de ser reconhecida por um todo, onde podem, posteriormente, ser traçadas as regiões de interesse. Assim, ao invés de serem delimitadas todas as ROI uma por uma em cada *frame* por instante de tempo, podem ser apenas delimitadas numa só imagem, facilitando o processo.

Esta metodologia torna-se também vantajosa pelo facto de permitir ao Profissional de Saúde analisar diretamente a imagem do estudo do paciente.

- **Escolha da Cor (*Colormap*)**

De forma a tornar o modelo mais interativo e também para obter uma visualização mais concreta de regiões específicas, assim como a captação do radiofármaco, decidiu-se implementar um *colormap* de 4 cores.

A introdução desta opção permite também uma melhor adaptação do profissional de saúde ao modelo, uma vez que os equipamentos de MM apresentam as imagens de forma diferente, podendo haver variações que poderão influenciar na interpretação. Esta opção é dada através de um *pop-up menu*, disponível na *GUI*. Na Figura 5.2 é possível observar a listagem das quatro diferentes cores.

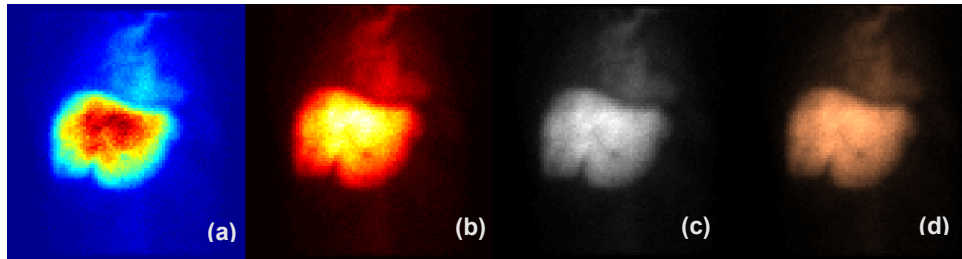


Figura 5.2 - *Colormap* de cores: *Jet* (a), *Hot* (b), *Gray* (c), e *Cooper* (d).

III. Ajuste de Contraste

Pensado para proporcionar uma melhor visualização das regiões a observar, encontra-se à disposição do utilizador um *slidebutton* que permite fazer um ajuste do contraste mais favorável à imagem.

IV. Delimitação das Regiões de Interesse

Para contornar a questão da elevada variabilidade das intensidades dos pixels e também porque muitas das imagens possuem regiões onde não é possível de ser observada qualquer captação do radiofármaco, é necessário proceder à análise local das imagens, para que possam ser extraídas informações pertinentes, neste caso relativas à aquisição da função hepática.

Como tal, para proceder à deteção e delimitação da região hepática, optou-se pela utilização de técnicas de segmentação manuais, uma vez que são as que oferecem melhores resultados, tratando-se das cintigrafias em questão, onde as algumas das regiões a delimitar não se encontram bem especificadas. Assim, é necessária a delimitação pelo profissional para que, com os seus prévios conhecimentos anatómicos e fisiológicos, façam uma delimitação mais correta, para que os resultados pretendidos sejam mais próximos dos reais.

Para o cálculo da função hepática, são requeridas informações de três regiões de interesse. Para tal, o utilizador tem ao seu dispor três *pushbuttons* que, através da sua conexão ao comando *roiopoly*, fazem a delimitação de três diferentes regiões pretendidas (Figura 5.3):

- Deteção do Contorno Hepático;
- Segmentação da Rede Vascular;
- Ecrã Total (FOV).

Capítulo 5 – Modelo para Determinação da Função Hepática

Uma vez que o coração se encontra muito próximo do fígado, esta ROI não inclui o coração na sua totalidade, mas apenas uma parte representativa com os grandes vasos (*pool*). O ecrã inteiro, FOV, é traçado como indicador da atividade corporal total.

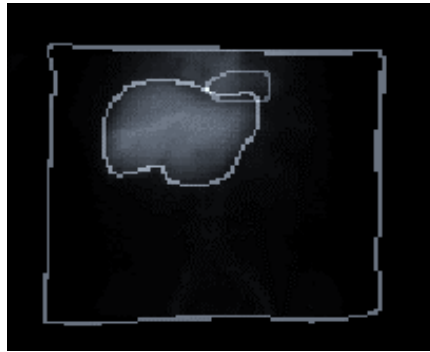


Figura 5.3 - Apresentação das três regiões de interesse delimitadas na interface desenvolvida (a obtenção da imagem original com os contornos é conseguida com o uso do Operador de *Canny*, discutido na Secção 4.4.2).

Os contornos desenhados sobre as imagens cintigráficas não só variam em função do profissional de saúde que desenha, como também será diferente se este o desenha em momentos diferentes. Contudo, as contagens obtidas através das regiões de interesse não variam significativamente considerando que a sua delimitação é feita por um especialista na área da saúde que perceba a anatomia do sistema hepatobiliar.

Maioria das imagens é constituída por regiões onde não é registada qualquer captação do radiofármaco.

Após delimitação das ROIs, é possível a obtenção das contagens/intensidades referentes a cada um e estes valores ficam guardados num *array* à qual se atribui o desígnio de variável global, que poderá ser consultado caso seja necessário determinar algum valor em determinado instante de tempo.

V. Média Geométrica para otimização da Correção de Atenuação

Com o objetivo de otimizar o cálculo da função requerida optou-se pela inserção do cálculo da média geométrica, referida na Eq. 3.4. Esta revela resultados mais corretos das contagens obtidas, levando a valores mais reais na obtenção do valor da função hepática. Com a utilização deste cálculo, a interferência da atenuação fotónica (ver Secção 2.9) é corrigida e os conseguintes valores são mais corretos e aproximados à realidade.

Para cada instante t são adquiridos os valores das projeções anterior e posterior, sendo que a solução concebida está designada para apenas efetuar o cálculo da média geométrica após efetuado o *load* das duas projeções da imagem em estudo e posterior delimitação das regiões. Cada imagem possui 36 *frames*, pelo que, são adquiridos os valores da média geométrica de 10 em 10 segundos entre *frames*.

A Tabela 5.3 é um exemplo representativo do cálculo efetuado pelo modelo após a aquisição dos valores das contagens a cada instante, neste caso utilizando como exemplo os valores obtidos de um dos Pacientes da amostra.

Capítulo 5 – Modelo para Determinação da Função Hepática

Tabela 5.3 - Aquisição das contagens do fígado e do coração e respectivas médias geométricas, segundo t (s).

T(s)	L(t) anterior	C(t) anterior	L(t) posterior	C(t) posterior	MG L(t)*	MG C(t)*
5	255	1394	162	520	203	852
15	374	1245	351	1050	362	1143
25	602	615	508	470	553	537
35	882	613	573	454	711	527
45	1152	500	674	371	881	431
55	1387	461	750	324	1020	387
65	1626	444	806	326	1145	381
75	1794	397	881	302	1257	347
85	1965	379	955	276	1370	324
95	2116	377	991	258	1448	312
105	2276	346	1044	253	1542	295
115	2401	336	1078	238	1609	282
125	2507	331	1111	240	1669	282
135	2653	312	1166	219	1759	261
145	2794	302	1153	219	1795	257
155	2914	284	1197	215	1867	247
165	3028	264	1193	190	1901	224
175	3133	251	1239	195	1970	221
185	3229	249	1287	186	2038	215
195	3353	255	1316	179	2101	214
205	3440	257	1356	177	2160	213
215	3507	254	1379	185	2199	217
225	3552	245	1423	172	2248	205
235	3634	233	1464	169	2306	198
245	3676	235	1467	174	2323	202
250	3728	219	1486	169	2353	192
265	3785	227	1545	169	2418	196
275	3922	219	1547	157	2463	185
285	3924	218	1548	160	2465	187
295	3869	218	1573	153	2467	182
305	3839	216	1593	148	2473	179
315	3996	205	1583	155	2515	178
325	4131	195	1630	140	2595	165
335	4151	192	1652	141	2619	164
345	4142	194	1666	141	2627	166
355	4192	187	1657	142	2636	163

$$*Média Geométrica = \sqrt{I_{anterior} \times I_{posterior}}$$

Assim, após o cálculo destes valores, pode então ser calculada a função hepática, obtendo-se as respetivas curvas atividade-tempo.

VI. Curvas Atividade-Tempo

As curvas atividade-tempo (Secção 4.6.1) são gráficos que geram o valor médio de radioatividade numa ROI através de uma sequência de imagens, neste caso SPECT, ao longo do tempo.

Capítulo 5 – Modelo para Determinação da Função Hepática

Após o carregamento e posterior delimitação das regiões de interesse pretendidas das imagens anterior e posterior, são geradas as respectivas curvas. Estas são referentes aos valores desde 150 segundos após a injeção do radiofármaco até aos 350 segundos (valores representados a verde na Tabela 5.3).

Na implementação do modelo, à medida que são desenhadas as três regiões de interesse, são automaticamente gerados os respetivos gráficos, que contêm os valores relativos às contagens/intensidades. Contudo, a metodologia desenvolvida só apresenta os gráficos finais após o carregamento e posterior delimitação das ROI das projeções anterior e posterior da imagem em estudo. No painel denominado “*Results*”, é possível encontrar uma representação das três curvas num mesmo gráfico para que, aquando a obtenção dos resultados finais, estas estejam devidamente representadas.

Na Figura 5.4 encontram-se apresentadas as atividade-tempo geradas pela interface, após execução da média geométrica.

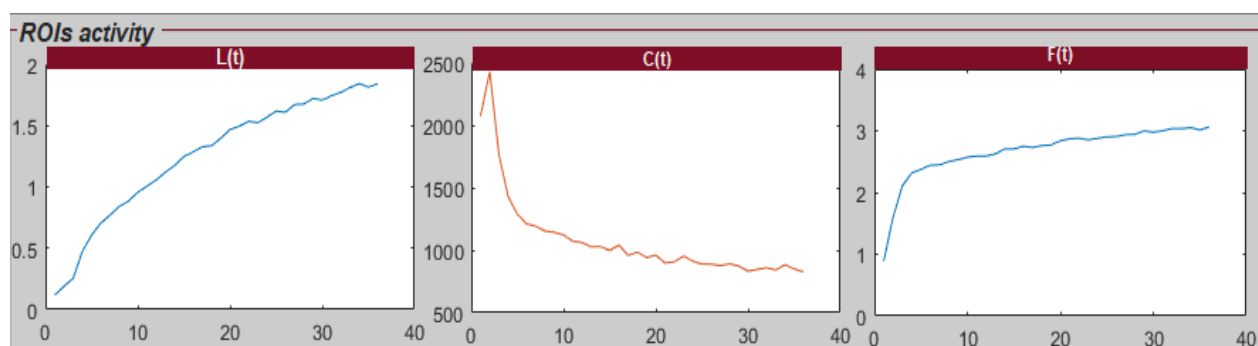


Figura 5.4 - ROIs activity: Curvas atividade-tempo geradas após aplicação da média geométrica ($L(t)$ é a função referente ao fígado; $C(t)$ representa o coração e grandes vasos; $F(t)$ representa o ecrã total, FOV).

VII. Aplicar fórmula para obter a função hepática.

Após detetadas as contagens das diferentes ROIs provenientes das duas visões da imagem e determinação automática da média geométrica, é possível através do botão “*Get liver uptake*” obter a função hepática do paciente em questão. Este botão vai aos *arrays* onde estão gravadas as informações de cada ROI e encontra-se acoplado à Eq. 5.1.1 indicando, sob a forma de percentagem, a taxa de captação do fígado, $LClr$:

$$LClr = \frac{LCl}{V} = \frac{L(t_2) - L(t_1)}{C(t_1) \int_{t_1}^{t_2} C_{norm}(t) dt} \quad (5.1.)$$

onde,

- t_1 representa a captação de ^{99m}Tc mebrofenina no instante $t=150$ segundos;
- t_2 representa a captação de ^{99m}Tc mebrofenina no instante $t=350$ segundos;
- $L(t_2)$ e $L(t_1)$ representam os valores correspondentes à atividade do fígado nos instantes t_1 e t_2 , respetivamente;
- $C(t_1)$ é a quantidade total de atividade circulante no instante $t=150$ segundos;

Capítulo 5 – Modelo para Determinação da Função Hepática

- $C_{norm}(t)$ é o valor normalizado de $C(t)$, isto é, o somatório do rácio entre valores obtidos entre $C(t_1)$ e $C(t_2)$ e $F(t_1)$.

5.6. Resultados obtidos e análise

O modelo desenvolvido na Secção 5.4 foi aplicado à amostra de pacientes representados na Tabela 5.1.

Na Tabela 5.4 encontram-se as LCI_r obtidas para cada doente, assim como os valores obtidos para cada ROI após aplicação da média geométrica. Note-se que a análise do LCI_r foi realizada mais do que uma vez para o mesmo paciente ($n=5$), pelo que se encontram apresentadas as diferentes médias obtidas com o respetivo erro padrão associado.

Tabela 5.4 - Média e desvio padrão dos LCI_r obtidos para cada paciente, pela utilização da interface desenvolvida.

Paciente	Valor Teórico utilizado (%min ⁻¹) (<i>Ekman et al., 1996</i>)	Média LCI_r (%min ⁻¹)	Estado	Relatório Clínico
A	12	18,21±0,34	Fígado comprometido	Doente
B	12	14,03±1,04	Fígado comprometido	Doente
C	12	5,88±1,04	Fígado muito comprometido	Muito Doente
D	30	23,34±0,29	Fígado comprometido	Doente
E	12	12,13±0,01	Fígado comprometido	Doente
F	12	14,47±0,17	Fígado comprometido	Doente
G	30	40,6±0,02	Fígado não comprometido	Não Doente
H	12	15,74±0,24	Fígado comprometido	Doente
I	12	17,97±0,33	Fígado comprometido	Doente

Tendo como referência o estudo efetuado por *Ekman et al.* (*Ekman et al., 1996*) e utilizando como valores teóricos aqueles obtidos por esse mesmo estudo, pode inferir-se que os resultados obtidos não possuem grande discrepância, apesar de serem médias provenientes de cinco estudos sobre a mesma imagem.

É de notar que, de facto os pacientes não saudáveis apresentam uma fraca captação de ^{99m}Tc-mebrofenina pelo fígado, o que se traduz num comprometimento do estado da função hepática. As

Capítulo 5 – Modelo para Determinação da Função Hepática

causas desta fraca captação podem ser variadas, mas é certo que este estudo, se efetuado em casos de pré-operatório, poderia ser indicador da inaptidão do fígado no desempenho das suas funções no pós-operatório, podendo prejudicar severamente o doente.

Por sua vez, o Paciente C apresenta uma captação muito baixa, indicando que poderá estar com graves problemas a nível hepatobiliar.

No caso do paciente saudável (Paciente G), os valores apresentaram-se em concordância com os valores teóricos, pelo que a taxa de captação de $30\% \text{min}^{-1}$ revelou ser a esperada. A própria imagem cintigráfica revela uma alta captação do radiofármaco pelo fígado, como é possível observar na Figura 5.5, onde os valores do *colormap* do fígado se encontram na gama dos laranjas/amarelos que indica valores mais elevados. Todavia, a delimitação do coração e grandes vasos demonstrou ser uma tarefa mais complicada, uma vez que não é tão perceptível. É também de observar que região do FOV, indicador da atividade corporal, é visível, apesar da baixa captação.

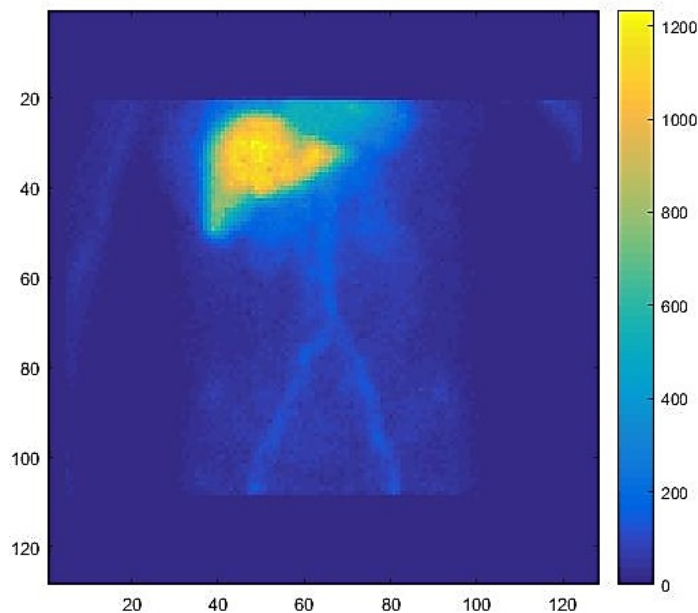


Figura 5.5 - Cintigrafia hepatobiliar do Paciente G, considerado saudável.

As imagens obtidas dos pacientes em estudo permitiram também verificar que, imagens com um FOV (*background*) mais visível indicam valores de *LCI_r* mais baixos. Isto deve-se à baixa captação de radiofármaco pelo fígado, permitindo a captação por outras regiões e posterior visualização mais nítida dessas mesmas.

Todavia, surgiu uma certa inconsistência no que diz respeito aos resultados do paciente D (Figura 5.6) que, apesar do valor obtido de *LCI_r* estar perto dos 30%, a imagem cintigráfica por ele apresentada revelou uma pouca captação do radiofármaco. Esta discordância poderá estar relacionada com alguma falha aquando da realização do exame, dado que mesmo as restantes partes do corpo não estão notoriamente visíveis. Analisando a imagem também foi possível verificar, assinalada a vermelho, uma pequena zona onde existe grande captação de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenina.

É também de constatar que o cálculo da função hepática foi obtido entre 155 e 355 segundos após a injeção do radiofármaco e que, se tiver em consideração outros intervalos, o valor a obter pode ser diferente.

Capítulo 5 – Modelo para Determinação da Função Hepática

As causas de uma função hepática insuficiente poderão estar relacionadas com o uso continuado de medicação tóxica ao fígado, diabetes, alcoolismo, hepatite ou cirrose, ou mesmo a presença de tumores ou outras anormalidades que pode resultar em grave heterogeneidade de intensidade, pelo que o profissional de saúde deverá averiguar a existência ou não das mesmas de forma cautelosa. É importante salientar que os valores de LCI_r obtidos nesta Dissertação se encontram em concordância com as avaliações efetuadas.

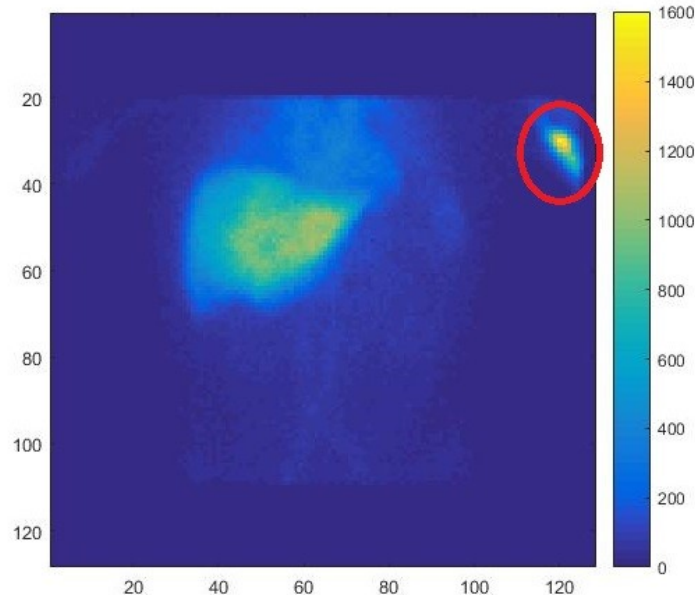


Figura 5.6 - Cintigrafia Hepatobiliar do Paciente D onde se encontra, destacada a vermelho, uma zona onde há grande captação de radiofármaco.

Em suma, observou-se que a interface desenvolvida corresponde, dentro dos parâmetros pretendidos, ao expectável. Porém os valores obtidos, apesar de já se encontrarem mais otimizados e corretos devido à correção da atenuação proveniente da média geométrica, ainda variam ligeiramente aquando da realização repetida do teste para a mesma imagem. Esta variação dos valores pode ser mais corrigida quanto maior for a precisão do utilizador e também se as posteriores imagens carregadas na interface possuam mais resolução, sendo possível uma melhor identificação das regiões.

Por fim, verificou-se que, apesar da delimitação das ROIs feita de forma manual poder suscitar alguma variabilidade de valores, é o método mais justificável de ser utilizado, uma vez que outras estruturas podem aparecer com valores de intensidade adjacentes às paredes do fígado, tornando o processo de seleção dessas estruturas, por métodos automáticos, mais dificultado. Também a forma e aparência do fígado variam entre sujeitos.

5.7. Síntese

Neste capítulo foi feita uma abordagem à metodologia desenvolvida nesta Dissertação, uma interface que permite ao utilizador fazer o carregamento das imagens a estudar, realçá-las e delimitar as suas regiões de interesse no fígado, *pool* vascular (coração) e FOV inteiro e foram geradas as respetivas curvas atividade-tempo para cada ROI.

Capítulo 5 – Modelo para Determinação da Função Hepática

Os valores obtidos em cada curva foram utilizados para determinar a o *uptake* de ^{99m}Tc -Mebrofenina em termos de %/minuto, de acordo com *Ekman et al.*(Ekman et al., 1996), sendo este otimizado pela inserção da média geométrica, que adquire a informação provinda das visões anterior e posterior de uma imagem de um mesmo estudo.

Expuseram-se os resultados obtidos com a amostra em estudo para verificar se, de facto, a metodologia desenvolvida estaria a funcionar dentro dos parâmetros exigidos. Foi possível chegar aos resultados pretendidos e apresentados nos relatórios clínicos, uma vez que os respetivos valores da função hepática são indicadores do estado dos pacientes (doentes ou saudáveis). Contudo, estes valores, apesar de mais corretos devido à correção da atenuação fotónica, são ainda avaliados qualitativamente, uma vez que são resultados aproximados e dependerão em grande parte, da qualidade da imagem apresentada. Também dever-se-á ter em conta a precisão do utilizador, pelo que a avaliação do profissional de saúde, que não é tida como um padrão neste estudo, pode tornar os resultados melhores e mais fidedignos. Além disso, outras estruturas adjacentes às paredes do fígado podem aparecer com valores de intensidade similares, tornando o processo mais dificultado. Por sua vez, a forma e aparência do fígado variam entre sujeito, assim como a presença de tumores ou outras anormalidades pode resultar numa grave heterogeneidade de intensidade o que poderá também dificultar.

Capítulo 6

Conclusões Finais e Trabalho Futuro

6.1. Conclusões Finais

Esta Dissertação teve como objetivo fazer a abordagem e aprofundamento de conhecimentos que conectam diversas áreas científicas, aliando técnicas de processamento de imagem e Visão Computacional aos mais variados estudos efetuados na imagiologia médica, mais concretamente na Medicina Molecular.

Assim sendo, foi possível proceder à implementação de técnicas desenvolvidas para estudos da função hepática, avaliando a taxa de captação de um radiofármaco pelo fígado para identificar alguma falha comprometedora da sua função. Para tal e, uma vez que todos os dados obtidos para iniciar o estudo estão contidos nesta área, foi possível aprofundar conhecimentos na Medicina Molecular, tanto a nível de instrumentação como técnicas químicas e físicas necessárias para a aquisição de imagens funcionais e metabólicas. Foi também feita uma pesquisa sobre os métodos já existentes para a determinação da função hepática para obter uma melhor perceção daquilo que a Dissertação poderia dar como contributo para a obtenção deste parâmetro crucial nas mais variadas práticas clínicas e intervenções cirúrgicas.

Como componente prática/experimental, foi pretendido o desenvolvimento de uma metodologia capaz de determinar a função hepática, recorrendo à média geométrica, através da aquisição de imagens de cintigrafias hepatobiliares. A finalidade da interface deveu-se à importância fulcral que o fígado tem participando num número múltiplo de funções essenciais ao correto funcionamento e metabolismo do organismo.

Durante o processo, foi necessário recorrer a métodos para analisar, visualizar e processar as imagens adquiridas, para que o estudo pudesse ser feito de maneira correta e perceptível. Tal foi conseguido recorrendo a técnicas de processamento de imagens, que foram selecionadas de acordo com uma pesquisa aprofundada sobre as mais utilizadas em imagens dinâmicas e quais apresentam melhores resultados. Posteriormente, fez-se a análise espacial da imagem, para que fossem traçadas regiões de interesse em torno de três elementos específicos. Estas regiões de interesse e as respetivas curvas atividade-tempo foram determinantes para o cálculo da função hepática, implementado no modelo. Verificou-se que, de forma a corrigir a atenuação e para obter resultados mais favoráveis, foram feitas duas imagens do fígado em diferentes visões, anterior e posterior. A utilização da média geométrica revelou-se um cálculo importante para que a interferência da atenuação fotónica fosse “atenuada”, corrigida e logo os valores obtidos fossem mais corretos e mais aproximados à realidade.

Para segmentar as regiões de interesse, optou-se pela utilização de um método manual ao invés de um método automático ou semiautomático, como os abordados no Capítulo 4. Esta opção foi tomada pela conclusão de que o fígado partilha uma distribuição de intensidade semelhante com os órgãos circundantes (coração, rim direito e baço), pelo que a identificação e

Capítulo 6 – Conclusões Finais e Trabalho Futuro

delimitação de regiões de forma automática poderá tornar-se num processo dificultado, havendo zonas com menor captação do radiofármaco do que outras. Também os carcinomas ou outras anomalias podem alterar os valores de intensidade.

Os resultados obtidos após implementação prática do algoritmo desenvolvido permitiram inferir que os valores da captação do radiofármaco são, de facto, aproximados à realidade, uma vez que a avaliação clínica dos pacientes é igual à obtida pela interface. Verificou-se também que a captação do radiofármaco ditaram o estado funcional do fígado, pelo que valores de captação baixos indicaram alguma falha ou comprometimento da função e vice-versa. Contudo, é de notar que deveria haver um número de amostragem maior, para que os resultados fossem mais representativos e o modelo mais conciso, mas, tratando-se de um protocolo de aquisição de imagem de recente implementação, ainda são poucos os estudos assim efetuados.

Em suma, é de notar que o desenvolvimento de novas metodologias para estudos a nível imagiológico e hepático tem assumido um papel de relevância devido não só a uma maior incidência do aparecimento de problemas a nível hepatobiliar, mas também à necessidade crescente de inovação e otimização de ferramentas já disponíveis no mercado.

Com o decorrer dos tempos, já foi desenvolvido trabalho considerável, mais existem ainda muitos desafios e tarefas difíceis a resolver. A identificação e análise de estruturas são processos que, apesar de requererem uma certa exigência, são relativamente fáceis de implementação, todavia, quando esses objetos se tratam de estruturas humanas, estas tarefas tornam-se mais dificultadas. Isto acontece devido ao dinamismo metabólico e fisiológico do corpo humano, ou seja, à inconstância e variação das suas formas ao longo do tempo.

6.2. Perspetivas Futuras

Como perspetivas futuras e dando seguimento ao trabalho desenvolvido, sugere-se o aprofundamento e otimização de alguns aspetos do modelo, para que sejam possíveis de incorporar técnicas mais avançadas que permitam, de forma automática, detetar o tecido hepático remanescente e remanescente futuro. Pretende-se também proceder a uma melhoria estrutural e estética da interface, para que seja mais facilmente utilizada, ou até mesmo recorrer à utilização de outra ferramenta que não o *Matlab*, mais rápida e com mais opções de desenvolvimento, de forma a otimizar todo o processo inerente. Também um aumento amostral poderá ser um passo decisivo para a otimização da interface, garantindo melhores resultados.

Existem vários algoritmos atualmente desenvolvidos que, de forma automática, detetam as regiões pretendidas, pelo que seria vantajoso desenvolver algum para o caso específico da função hepática e subsequentes imagens hepatobiliares.

Embora os estudos efetuados com HBS sejam capazes de medir a função regional e total do fígado, as imagens planares não possuem a capacidade de extrair a função hepática a nível segmentar. Desta forma, com a SPECT/CT, sugere-se a aplicação de técnicas de alinhamento de imagem CT com SPECT para facilitar o processamento e análise das mesmas. Assim, aquando a delimitação das respetivas regiões de interesse numa imagem a duas dimensões, essas mesmas regiões seriam automaticamente representadas na imagem a três dimensões

Capítulo 6 – Conclusões Finais e Trabalho Futuro

sem que houvesse perda de informação, havendo uma maior facilidade na aquisição de parâmetros como o volume remanescente futuro, o número de segmentos hepáticos a remover em caso de pré-cirurgia, entre outros.

Recentes estudos têm vindo a inferir que muitas das doenças neurodegenerativas, como é o caso do Alzheimer, estão associadas a problemas hepáticos como cirroses, fígado gordo, entre outras (Kim et al., 2016; Seo, Gottesman, & Clark, 2016). Assim seria interessante, após devidamente comprovado e estudado, acrescentar uma nova abordagem à metodologia proposta por esta Dissertação, para que fosse possível uma relação entre as variadas doenças hepáticas existentes, a respetiva função hepática e posterior associação a uma possível doença do foro neurológico havendo, desta forma, um novo método de deteção precoce deste tipo de patologias.

Com a evolução e progresso contínuos na área biomédica, é de expectar a aquisição de novos conhecimentos sobre o corpo, processos de doenças e novos métodos de diagnóstico e terapêutica, pelo que a inovação e criação serão sempre dois parâmetros aliados que promoverão uma sinergia de esforços entre a ciência, a tecnologia e a biologia.

Bibliografia

- Bailey, D. L., Humm, J. L., Todd-Pokropek, A., & van Aswegen, A. (2011). Nuclear Medicine Physics: a handbook for teachers and students. *International Atomic Energy Agency (IAEA)*, 38(8), 766.
- Bartlett, M. L., & Macfarlane, D. J. (2002). Estimating uptake in liver and abdominal tumours for radionuclide therapy dosimetry. *Nuclear Medicine Communications*, 23(8), 743–748.
- Bash, E. (2015). *Essential of Nuclear Medicine Physics. PhD Proposal (Vol. Essential)*.
- Bennink, R. J., De Graaf, W., & Van Gulik, T. M. (2011). Toward a total and regional scintigraphic liver function test enabling assessment of future remnant liver function. *Nuclear Medicine Communications*, 32(8), 669–671.
- Bennink, R. J., Tulchinsky, M., De Graaf, W., Kadry, Z., & Van Gulik, T. M. (2012). Liver function testing with nuclear medicine techniques is coming of age. *Seminars in Nuclear Medicine*, 42(2r), 124–137.
- Bernal, W., & Wendon, J. (2013). Acute Liver Failure. *The New England Journal of Medicine*, 369(26), 2525–2534.
- Bogdanos, D. P., Gao, B., & Gershwin, M. E. (2013). Liver immunology. *Comprehensive Physiology*, 3(2), 567–598.
- Brahme, A. (2014). *Comprehensive Biomedical Physics*. (T. F. Budinger, Ed.) (Volume 1). Elsevier.
- Chapelle, T., Beeck, B. Op De, Huyghe, I., Francque, S., Driessen, A., Roeyen, G., ... Greef, K. De. (2016). Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on 99m Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: can this tool predict post-hepatectomy liver failure? *International Hepato-Pancreato-Biliary Association*, 18(6), 494–503.
- Cherry, S., Sorenson, J., Phelps, M., & Khalil, M. M. (2012). *Physics in Nuclear Medicine. Physics in Nuclear Medicine (4th ed.)*. Elsevier Health Sciences. <https://doi.org/10.1007/b107410>
- Cieslak, K. P., Bennink, R. J., de Graaf, W., van Lienden, K. P., Besselink, M. G., Busch, O. R. C., ... van Gulik, T. M. (2016). Measurement of liver function using hepatobiliary scintigraphy improves risk assessment in patients undergoing major liver resection. *HPB*, 18(9), 773–780.
- Cohen, R. (2010). *The Chan-Vese Algorithm, Introduction to Medical Imaging*.
- de Graaf, W., Bennink, R. J., Vetelainen, R., & van Gulik, T. M. (2010). Nuclear Imaging Techniques for the Assessment of Hepatic Function in Liver Surgery and Transplantation. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(5), 742–752.
- de Graaf, W., van Lienden, K. P., van Gulik, T. M., & Bennink, R. J. (2010). 99mTc-Mebrofenin Hepatobiliary Scintigraphy with SPECT for the Assessment of Hepatic Function and Liver

Bibliografia

- Functional Volume Before Partial Hepatectomy. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(2), 229–236.
- Delmoral, J. C. (2017). Deep learning methods for multimodal hepatic lesion segmentation : Fusing functional and structural medical images Thesis Plan.
- Dougherty, G. (2009). *Digital Image Processing for Medical Applications*. Cambridge University Press, New York.
- Ekman, M., Fjalling, M., Friman, S., Carlson, S., & Volkmann, R. (1996). Liver uptake function measured by IODIDA clearance rate in liver transplant patients and healthy volunteers. *Nuclear Medicine Communications*, 17(3), 235–242.
- Faber, T. L., & Folks, R. D. (1994). Computer processing methods for Nuclear Medicine Images. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 22(3), 145–162.
- Ge, P., Du, S., & Mao, Y. (2014). Advances in preoperative assessment of liver function. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 13(4), 361–370.
- Getrener, P. (2012). Chan-Vese Segmentation. *IPOL- Image Processing Online*, 214–224.
- Gonzalez, R. C. , & Woods, R. E. (2008). Digital image processing. *Nueva Jersey*.
- Illanes, L., & Etcheverry, E. (2016). Física de la medicina nuclear. *Edufp*, 157.
- Kang, K. J., & Ahn, K. S. (2017). Anatomical resection of hepatocellular carcinoma: A critical review of the procedure and its benefits on survival. *World Journal of Gastroenterology*, 23(7), 1139–1146.
- Khalil, M. M. (2010). *Basic Sciences of Nuclear Medicine* (Springer S, Vol. 1).
- Kim, D.-G., Krenz, A., Toussaint, L. E., Maurer, K. J., Robinson, S.-A., Yan, A., ... Bynoe, M. S. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease induces signs of Alzheimer's disease (AD) in wild-type mice and accelerates pathological signs of AD in an AD model. *Journal of Neuroinflammation*, 13(1), 1.
- Leslie, W. ., & Greenberg, I. . (2003). *Nuclear Medicine*. Georgetown, Texas: Landes Bioscience, 810 S. Church Street, Georgetown, Texas, U.S.A. 78626.
- Lyra, M., & Ploussi, A. (2011). Filtering in SPECT Image Reconstruction. *Journal of Biomedical Imaging*, 10.
- Lyra, M., Ploussi, A., & Georgantzoglou, A. (2011). *MATLAB-A Ubiquitous Tool for the Practical Engineer*. (C. M.Ionescu, Ed.), *MATLAB - A Ubiquitous Tool for the Practical Engineer*. Croatia: InTech.
- Madsen, M. . (2007). Recent Advances in SPECT Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*, 48(4), 661–673.
- MathWorks. (n.d.). Detecting a Cell Using Image Segmentation. Retrieved September 25, 2018, from <https://www.mathworks.com/help/images/detecting-a-cell-using-image-segmentation.html>
- Maturana, P. S. (2010). *Algoritmos de Detecção de Bordas Implementados em FPGA*. Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho.”
- Mejia, J., Claudia, A., Miranda, C., Claudia, A., Durante, R., Oliveira, L. R. De, ... Jardim, D. P. (2016). Preclinical molecular imaging: development of instrumentation for translational

Bibliografia

- research with small laboratory animals. *Einstein (São Paulo)*, 14(3), 408–414.
- Mettler, F. ., & Guiberteau, M. . (2011). *Essentials of Nuclear Medicine Imaging* (6th ed.). Elsevier Health Sciences.
- Montini, K. M., & Tulchinsky, M. (2015). Applied hepatobiliary scintigraphy in acute cholecystitis. *App Radiol*, 44, 21–30. Retrieved from <https://appliedradiology.com/articles/applied-hepatobiliary-scintigraphy-in-acute-cholecystitis>
- Onofrio, M. D., Robertis, R. De, Demozzi, E., Crosara, S., Canestrini, S., Onofrio, M. D., ... Demozzi, E. (2014). Liver volumetry: Is imaging reliable? Personal experience and review of literature. *World Journal of Radiology*, 6(4), 62–71.
- Powsner, R. A. ;, Palmer, M. R. ;, & Powsner, E. R. . (2013). *Essentials of Nuclear Medicine Physics and Instrumentation*. (3rd ed.). John Wiley & Sons.
- Prvulovich, E. M., & Bomanji, J. B. (1998). The role of nuclear medicine in clinical investigation. *BMJ: British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 316(7138), 1140–1146. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9552956>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1112941>
- Rahib, L., Smith, B. D., Aizenberg, R., Rosenzweig, A. B., Fleshman, J. M., & Matrisian, L. M. (2014). Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the united states. *Cancer Research*, 74(1), 2913–2921.
- Raj, S., Kumar, S., & Raj, S. (2015). An Improved Histogram Equalization Technique for Image Contrast Enhancement., (January).
- Ryan, C. K., & Krueger, G. R. F. (2013). *Atlas of Anatomic Pathology with Imaging*. (L. M. Krueger, Gerhard R.F.Buja, Ed.).
- Schneider, P. D. (2004). Preoperative assessment of liver function. *Surgical Clinics of North America*, 84(2), 355–373.
- Seo, S. W., Gottesman, R. F., & Clark, J. M. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cognitive function in adults. *Neurology*, 86(12), 1136–1142.
- Sharp, F. P., Gemmell G., H., & Murray D., A. (2005). *Practical Nuclear Medicine* (3rd ed.). London: London: Springer.
- Smith, P., Reid, D. B., Environment, C., Palo, L., Alto, P., & Smith, P. L. (1979). A Threshold Selection Method from Gray-Level Histograms. *IEEE Transaction on Systems, Man and Cybernetics*, 9(1), 62–66.
- Song, A. T. W., Avelino-Silva, V. I., Pecora, R. A. A., Pugliese, V., D'Albuquerque, L. A. C., & Abdala, E. (2014). Liver transplantation: Fifty years of experience. *World Journal of Gastroenterology*, 20(18), 5363–5374.
- Suri, J. S., Wilson, D. L., & Laxminarayan, S. (2005). *Handbook of Biomedical Image Analysis - Vol2. Segmentation Moldes, Part B. Book* (Kluwer Aca). New York.
- Tavares, J. M. R. S., Albuquerque, V. H. C., Cortez, P. C., Filho, P. P. R., & Barros, A. C. da S. (2016). Novel and Powerful 3D Adaptive Crisp Active Contour Method applied in the Segmentation of CT Lung Images. *Medical Image Analysis*, 503–516.

Bibliografia

- Tovo, C. V., De Mattos, A. Z., Coral, G. P., Branco, F. S., Suwa, E., & De Mattos, A. A. (2015). Noninvasive imaging assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on liver scintigraphy. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(15), 4432–4439.
- Tulchinsky, M., Ciak, B. W., Delbeke, D., Hilson, A., Holes-Lewis, K. A., Stabin, M. G., & Ziessman, H. A. (2010). SNM Practice Guideline for Hepatobiliary Scintigraphy 4.0. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, *38*(4), 210–218.
- Xu, X., Xu, S., Jin, L., & Song, E. (2011). Characteristic analysis of Otsu threshold and its applications. *Pattern Recognition Letters*, *32*(7), 956–961.
- Zaidi, H., & Boudraa, A. (2006). *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. (H. Zaidi, Ed.). New York: New York: Springer.
- Ziessman, H. ., O'Malley, J. P., & Thrall, J. . (2013). *Nuclear Medicine: The Requisites* (Fourth Edi). Elsevier Health Sciences.

Representação da Interface Gráfica Desenvolvida

