



CATÓLICA
UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA | PORTO
Escola Superior de Biotecnologia

Alterações metabólicas do sistema nervoso central durante o
hipotireoidismo: comparação com o estado eutiroideu e a estimulação com
TSHr utilizando algoritmos de análise de imagem

por

Salomé Santos Silva

Janeiro, 2019



CATÓLICA
UNIVERSIDADE CATÓLICA PORTUGUESA | PORTO
Escola Superior de Biotecnologia

Alterações metabólicas do sistema nervoso central durante o
hipotireoidismo: comparação com o estado eutiroideu e a estimulação com
TSHr utilizando algoritmos de análise de imagem

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

por

Salomé Santos Silva

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

Prof. Associado com Agregação do Departamento de Engenharia Mecânica

Faculdade de Engenharia Universidade do Porto

Co-orientador: Dr. José Manuel Pereira de Oliveira

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

Janeiro, 2019

Resumo

O tema abordado na presente Dissertação insere-se no domínio da Visão Computacional, mais especificamente, no Processamento e Análise de Imagem por algoritmos computacionais. O processamento de imagem engloba processos fundamentais que permitem corresponder estruturas similares entre duas ou mais imagens e determinar os parâmetros do modelo da transformação geométrica que melhor alinha as estruturas de interesse representadas nas imagens alvo e de referência.

Foi efetuado um estudo previamente a esta Dissertação, com 12 doentes sujeitos a tiroidectomia total e posterior ablação por I-131, e a fazerem terapêutica de substituição com Levotiroxina. Destes 12 doentes, 6 efetuaram PET Cerebral ao fim de 1 mês de paragem da Levotiroxina e os restantes 6 doentes efetuaram PET Cerebral após estimulação por TSHr. Todos os doentes efetuaram também, PET Cerebral Basal, no estado eutiroideu e foram avaliados por um neuropsicólogo em todas as sessões de aquisição de imagem.

Esta Dissertação teve como objetivo principal desenvolver um algoritmo computacional automático, que permite carregar, processar e analisar imagens FDG-PET do cérebro, para posterior interpretação dos resultados acerca do metabolismo da glicose no SNC, em pacientes com tiroidectomia total com o uso de substitutos da tiroide durante: hipotiroidismo induzido, estado eutiroideu e sob estimulação por TSHr. O algoritmo computacional calcula as diferenças entre os diferentes estados, retornando uma imagem em *z-scores*, possibilitando a determinação e quantificação das diferenças metabólicas encontradas entre as imagens.

A aplicação do algoritmo desenvolvido mostrou ser uma boa metodologia para o propósito desta Dissertação.

Em suma, o algoritmo desenvolvido permite avaliar o metabolismo da glicose no SNC.

Palavras chave: Processamento e Análise de Imagem; PET; Algoritmos Computacionais; Eutiroidismo; Hipotiroidismo; estimulação por TSHr

Abstract

The topic addressed in this Dissertation is in the field of Computational View, more specifically, in Image Processing and Analysis by computational algorithms. Image processing encompasses fundamental processes which allows matching similar structures between two or more images and determining the parameters of the geometric transformation model that best aligns the structures of interest represented in the target and reference images.

It was made a previous study with 12 patients undergoing total thyroidectomy and subsequent I-131 ablation, and undergoing replacement therapy with levothyroxine. Of these 12 patients, 6 had cerebral PET after 1 month of levothyroxine withdrawal and the remaining 6 patients had cerebral PET after stimulation by rTSH. All patients also performed Cerebral Basal PET in the euthyroid state and were evaluated by a neuropsychologist at all imaging sessions.

This Dissertation aimed to develop an automatic computational algorithm, which allows to load, process and analyze FDG-PET images of the brain, for further interpretation of the results about glucose metabolism in the CNS in patients with total thyroidectomy with the use of thyroid substitutes during: induced hypothyroidism, euthyroid state and under stimulation by TSHr. The computational algorithm calculates the differences between the images, returning an image in *z-scores*, allowing the determination and quantification of the differences between the images.

The application of the algorithm developed proved to be a good methodology for the purpose of this Dissertation.

In short, the algorithm developed allows the evaluation of glucose metabolism in the CNS.

Key-words: Image Processing and analysis; PET; Computational Algorithms; Euthyroidism; Hypothyroidism; TSHr stimulation

Agradecimentos

Ao Professor Doutor e Orientador João Manuel Tavares por todo o acompanhamento ao longo deste trabalho.

Ao Doutor e Co-Orientador José Manuel Pereira de Oliveira pela sua disponibilidade sempre que precisava.

Aos Professores Francisco Caramelo e Pedro Rodrigues por toda a ajuda, disponibilidade e dedicação.

Ao Professor Diogo Faria pela sua ajuda e disponibilidade sempre que precisava.

Aos meus pais e ao meu irmão, por toda a paciência e incentivo e por nunca deixarem de acreditar em mim.

Ao Mica, por todo o amor e paciência ao longo desta jornada.

Aos meus amigos!

Índice

Resumo	iii
Abstract	iv
Agradecimentos	v
Abreviaturas	xii
Capítulo 1	1
Introdução	1
1.1 – Enquadramento e Motivação	1
1.2 – Principais objetivos.....	5
1.3 – Estrutura Organizativa da Dissertação.....	6
1.4 – Contribuições Alcançadas.....	6
Capítulo 2	7
Medicina Nuclear e Tomografia por Emissão de Positrões.....	7
2.1 – Medicina Nuclear: Princípios Físicos	7
2.1.1 – Introdução.....	7
2.1.2 – Propriedades físicas: Radioatividade	8
2.1.3 – Propriedades químicas: Radionuclídeos e Radiofármacos.....	9
2.1.4 – Imagens através de radionuclídeos.....	10
2.2 – Tomografia por Emissão de Positrões	11
2.2.1 – Introdução.....	11
2.2.2 – Reação de Aniquilação e Deteção em Coincidência.....	12
2.2.4 – Equipamento: Componentes da câmara PET	16
2.2.5 – Correção para a atenuação.....	19
2.2.6 – Formação da imagem	21
2.3 – Resumo	21
Capítulo 3	23

Processamento e Análise de Imagem	23
3.1 – Introdução	23
3.2 – Remoção de ruído e realce de uma imagem	25
3.2.1 – Domínio Espacial	25
3.2.2 – Domínio da Frequência	26
3.3 – Normalização	27
3.3.1 – Normalização Absoluta	27
3.4 – Segmentação de Imagem	28
3.4.1 – Binarização por Thresholding	28
3.4.2 – Crescimento de regiões	29
3.5 – Alinhamento de Imagem.....	30
3.6 – Resumo	32
Capítulo 4	33
Análise Quantitativa de Imagens Funcionais do Cérebro	33
4.1 – Introdução	33
4.2 – Padronização anatômica dos dados funcionais do cérebro	34
4.3 – Técnicas Quantitativas de Análise de Dados	34
4.3.1 – Análise baseada em voxel	35
4.3.2 – Abordagens de ROI e VOI.....	36
4.4 – O impacto dos fatores de correção física	37
4.5 – Bases de dados normais para PET e SPECT	37
4.6 – Aplicações Fisiopatológicas e Clínicas.....	38
4.7 – Resumo	40
Capítulo 5	41
Trabalho experimental.....	41
5.1 – Introdução	41
5.2 – Descrição da Amostragem de Pacientes	41

5.3 – Pré-processamento das imagens	43
5.4 – Métodos	43
5.5 – Descrição do algoritmo	44
5.6 – Funcionamento da Implementação Desenvolvida	47
5.7 – Análise e discussão dos resultados obtidos.....	49
5.8 – Resumo	54
Capítulo 6	55
Conclusões e Trabalho Futuro	55
Referências	57
Apêndice	64
Apêndice 1	65

Lista de Figuras

Figura 1.1 – Glândula da tiroide.....	2
Figura 2.1 – Penetração dos diferentes tipos de radiação.....	8
Figura 2.2 – Reação de Aniquilação.....	12
Figura 2.3 – Linha de resposta e exemplos de eventos de coincidência.	13
Figura 2.4 – Câmara PET.	16
Figura 2.5 – a) Evento aceite; b) Evento rejeitado.	19
Figura 3.1 – Operações e objetivos em Processamento e Análise de Imagem.....	24
Figura 3.2 – (i) Imagem original e as imagens binárias resultantes com um threshold que é (ii) muito alto, (iii) muito baixo e (iv) é ideal.	28
Figura 3.3 – (i) Imagem com ponto de semente marcado dentro do arco aórtico no centro superior da imagem; (ii) - (v) região que cresce a partir das sementes.	30
Figura 3.4 – Critérios de informação mútua para registo de imagem. A imagem (b) deve estar alinhada com a imagem (a). Em cada rotação de (b), o histograma é criado. Quando as imagens estão perfeitamente alinhadas, o histograma apenas tem valores na linha de identidade. À medida que as imagens são rodadas fora do alinhamento, o histograma torna-se mais disperso	31
Figura 4.1 – Análise SPM de DAT moderada com SPECT 99mTc-ECD. Comparação de um sujeito com 15 voluntários saudáveis. Esquerda: representação cerebral em vidro de reduções significativas na perfusão; Direita: representação 3D num modelo de imagem MR. As diminuições na perfusão são mostradas para dois limiares $p_{height} = 0,01$ (vermelho) e $p_{height} = 0,001$ (amarelo).....	39
Figura 5.1 – Fluxograma da execução do algoritmo desenvolvido.....	44
Figura 5.2 – Processo da média das imagens	45
Figura 5.3 – Cálculo das diferenças entre as imagens.....	46
Figura 5.4 – Fluxograma da utilização do programa.....	47
Figura 5.5 – Janela de interface inicial.....	48
Figura 5.6 – Janela de interface da análise entre os diferentes grupos.....	48
Figura 5.7 – <i>Slice</i> 35: (a) Diferenças Eutiroideu – Hipotiroideu em <i>z-scores</i> ; (b) Região de interesse definida	50
Figura 5.8 – <i>Slice</i> 42: (a) Diferenças Eutiroideu – Hipotiroideu em <i>z-scores</i> ; (b) Região de interesse definida	51

Figura 5.9 – <i>Slice</i> 42: (a) Diferenças Eutiroideu – estimulação por TSHr em <i>z-scores</i> ; (b) Região de interesse definida.	51
Figura 5.10 – <i>Slice</i> 44: (a) Diferenças 30min – 1h em <i>z-scores</i> ; (b) Região de interesse definida.....	52
Figura 5.11 – <i>Slice</i> 44: (a) Diferenças 30min – 2h em <i>z-scores</i> ; (b) Região de interesse definida.....	53

Lista de Tabelas

Tabela 2.1 – Alguns radiofármacos utilizados em PET.	14
Tabela 2.2 – Propriedades dos cristais usados para imagens de PET.....	17
Tabela 5.1 – Descrição dos doentes.....	42
Tabela 5.2 – Total de imagens em utilização.	43
Tabela 5.3 – Valores de intensidade dos pixéis da região de interesse da Figura 5.7b..	50
Tabela 5.4 – Valores de intensidade dos pixéis da região de interesse da Figura 5.8b..	51
Tabela 5.5 – Valores de intensidade dos pixéis da região de interesse da Figura 5.9b..	52
Tabela 5.6 – Valores de intensidade dos pixéis da região de interesse da Figura 5.10b	53
Tabela 5.7 – Valores de intensidade dos pixéis da região de interesse da Figura 5.11b	53

Abreviaturas

^{18}F – Flúor-18

^{18}F -FDG – ^{18}F - Fluorodesoxiglicose

^{235}U – Urânio-235

BGO – Germanato de Bismuto

CT – Tomografia Computorizada

DAT – Demência do tipo Alzheimer

ECD – Etilcisteína

FDG – Fluorodesoxiglicose

FOV – Campo de Visão

GBq – Gigabecquerel

GSO – Silicato de Gaudolinio ativado com Cério

HMPAO – Hexametileno-Propileno Amina Oxima

HU – Unidade Hounsfield

I-131 – Iodo Radioativo

keV – Kilo elétron volt

LOR – Linha de Resposta

LSO – Oxi-ortosilicato de Lutécio ativado com Cério

LYSO – Oxi-ortosilicato de Lutécio ativado com Ítrio

mCi – Milicurie

MN – Medicina Nuclear

NaI(Tl) – Iodeto de Sódio ativado por Tálcio

NIFTI – *Neuroimaging Informatics Technology Initiative*

PET – Tomografia por Emissão de Positrões

PMT – Tubo Fotomultiplicador

rCBF – Fluxo Sanguíneo Cerebral Regional

ROI – Região de Interesse

SNC – Sistema Nervoso Central

SPM – *Statistical Parametric Mapping*

SSP-Neurostat – Projeções de Superfície Estereotáxica

SUV – *Standard Uptake Value*

T₃ – Triiodotironina

T₄ – Tiroxina

Tg – Tiroglobulina

THST – Terapêutica de Supressão Hormonal da Tireoide

TOF – Tempo de Voo

TRH – Hormona Tirotropina

TSH – Hormona Tireoestimulante

TSHr – Hormona Estimuladora da Tireoide Humana Recombinante

VOI – Volume de Interesse

Capítulo 1

Introdução

1.1 – Enquadramento e Motivação

Glândula da Tireoide

As funções do corpo humano encontram-se dependentes da correta regulação dos diferentes órgãos e sistemas do nosso corpo. Todas as funções e atividades do nosso organismo são coordenadas e integradas pelos sistemas nervoso e endócrino. O sistema endócrino é formado por um conjunto de glândulas capazes de detetar as mais pequenas variações hormonais ao nível da corrente sanguínea, regulando assim a secreção hormonal. As principais glândulas endócrinas são a hipófise, a tireoide, a paratiroide, as suprarrenais, o pâncreas, os ovários e os testículos (Silva, 2013).

A glândula da tireoide (Figura 1.1), uma das maiores glândulas endócrinas do corpo, encontra-se posicionada logo abaixo da laringe e possui dois lobos, um em cada lado da traqueia, que se encontram ligados por um tecido tireoideu, o istmo. Esta glândula produz hormonas como a triiodotironina (T_3) e a tiroxina (T_4), hormonas que contêm Iodo na sua composição e que estão envolvidas na atividade metabólica das células corporais. A hormona tireotropina (TRH) produzida pelo hipotálamo estimula a adeno-hipófise a produzir a hormona tireoestimulante (TSH). A TSH é responsável pela síntese das hormonas T_3 e T_4 , uma vez que sem a estimulação da TSH ao nível dos folículos tireoideus, não se dá a produção e conseqüente libertação destas hormonas para a corrente sanguínea (VanPutte, Regan, Russo, & Seeley, 2016).

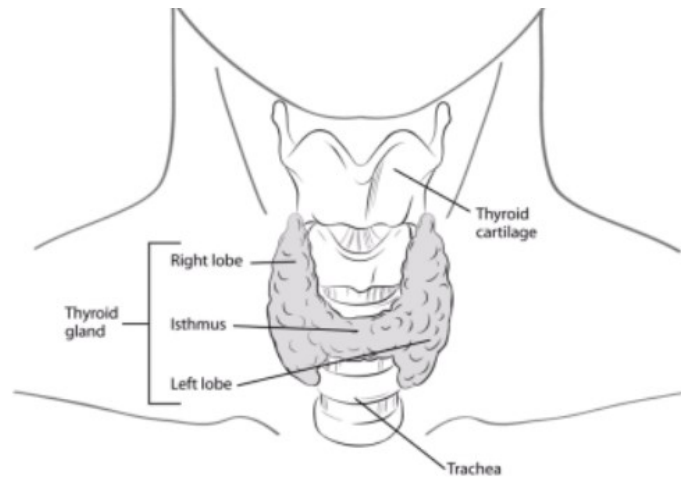


Figura 1.1 – Glândula da tiroide (*About Thyroid Cancer, 2016*).

Tendo em conta estas relações hormonais, pode dizer-se que a tiroide é controlada por um mecanismo de *feedback* negativo, ou seja, quando T₃ e T₄ estão em excesso na corrente sanguínea, inibem as secreções de TRH e de TSH (Silva, 2013).

Quando a glândula da tiroide apresenta um funcionamento normal, ou seja, apresenta níveis normais de hormonas tiroideias, diz-se que o paciente está em estado eutiroideu, no entanto existem algumas patologias associadas a esta glândula devido a problemas funcionais que podem ocorrer no sistema endócrino. São exemplos de patologias associadas à tiroide: o hipertiroidismo, excesso de hormonas tiroideias, que causa, entre outros sintomas, nervosismo e perda de peso, e o hipotiroidismo, deficiência de hormonas tiroideias, relacionado, entre outros sintomas, com cansaço e ganho de peso. Lesões nodulares, algumas do foro oncológico, também se podem desenvolver na glândula tiroide (VanPutte, Regan, Russo, & Seeley, 2016).

Tiroidectomia total e posterior ablação de Iodo radioativo

Dependendo do tipo de patologia em causa, recorre-se a três tipos de tratamento em patologia da glândula tiroide: médico (com fármacos), cirúrgico e com radioiodoterapia (terapêutica com iodo radioativo: I-131). A cirurgia pode consistir numa hemitiroidectomia, remoção parcial da glândula, ou numa tiroidectomia total, remoção total da glândula. A tiroidectomia total é geralmente indicada nas situações em que existem tumores de origem maligna. Nestas situações recorre-se à remoção total da glândula, pois pretende-se eliminar totalmente o tumor e eliminar o possível risco de este

voltar a surgir. É uma cirurgia relativamente rápida que pode ter uma duração de 2-3 horas (Kaplan, Angelos, & Grogan, 2012).

A tireoidectomia total pode ser complementada com tratamento com I-131. O I-131 é um isótopo radioativo frequentemente usado principalmente no tratamento de patologias da tiroide. A sua administração, consiste num género de radioterapia que vai atingir a patologia tiroideia em questão (Mamede, 2016).

O tratamento com I-131, em contexto oncológico, para que seja eficaz, só pode ser aplicado após a remoção total da tiroide, e tem como objetivo prevenir o reaparecimento da patologia tumoral e destruir tecido tumoral que possivelmente não tenha sido retirado durante a intervenção cirúrgica. Para aumentar a eficiência do tratamento, requer-se níveis altos da hormona TSH no sangue. O aumento desta hormona é conseguido através da paragem da hormona tiroideia de substituição (levotiroxina) ou através da administração de TSHr por via injetável. Complementarmente, deve ser evitado, antes do tratamento a ingestão de produtos ricos em iodo, de forma a que as células da tiroide restantes pós-cirurgia capturem eficazmente todo o iodo radioativo (Mamede, 2016).

Estimulação por TSHr

A tirotropina alfa (hormona estimuladora da tiroide humana recombinante – TSHr) é uma glicoproteína produzida pelo ADN recombinante. As suas propriedades bioquímicas são comparáveis à TSH humana endógena. Associando a tirotropina alfa com os recetores da TSH nas células epiteliais da tiroide dá-se uma estimulação da captação de iodo, tal como a síntese e libertação de tiroglobulina (Tg), T₃ e T₄ (European Medicines Agency, 2018).

A Tg sérica é determinada pela tirotropina alfa, tendo como objetivo detetar tecido tiroideu residual ou o reaparecimento de carcinoma diferenciado da tiroide em doentes submetidos a tireoidectomia e mantidos sob terapêutica de supressão hormonal da tiroide (THST). Para doentes com carcinoma diferenciado da tiroide de baixo risco, com níveis ausentes de Tg sérica quando medicados com THST e sem aumento dos níveis de Tg após estimulação pela TSHr podem ser seguidos efetuando o doseamento dos níveis de Tg após estimulação pela TSHr (Krausz, Uziely, Neshet, Chisin, & Glaser, 2001).

A tiotropina alfa é indicada na estimulação pré-terapêutica, juntamente com uma dose de radio-iodo entre 30 mCi (1,1 GBq) e 100 mCi (3,7 GBq), para ablação de tecido tiroideu remanescente em doentes submetidos a tiroidectomia total ou quase total e para carcinoma da tiroide bem diferenciado que não apresente evidências de metástases à distância (European Medicines Agency, 2018).

Tratamento com levotiroxina

A levotiroxina é um medicamento que quando ingerido substitui a principal hormona produzida pela glândula da tiroide, a hormona T₄. É uma substância sintética utilizada para o tratamento de doenças relacionadas com a tiroide. O tratamento com levotiroxina é usado principalmente em situações clínicas: terapia de reposição ou suplementação hormonal no tratamento do hipotireoidismo e terapia de substituição em doente operado à tiroide (hemitireoidectomia e tiroidectomia total) (INFARMED, 2015).

De forma a perceber o mecanismo de ação deste medicamento, é importante saber que a tiroide é responsável por captar o iodo ingerido, usando-o para produzir as hormonas T₃ e T₄. Uma vez produzidas estas são lançadas na corrente sanguínea, atuando de forma direta com as células. Na verdade, a hormona que atua sobre as células é T₃, tornando T₄ uma espécie de reserva utilizada para produzir mais T₃, sempre que esta está em défice. Desta forma, o controlo de hormonas tiroideias é também realizado com T₄ (Pinheiro, 2018).

A levotiroxina deve ser ingerida em jejum, de preferência 1 hora antes do pequeno-almoço (Pinheiro, 2018). A dose a ser administrada varia de acordo com o grau de hipotireoidismo, a idade do doente e a tolerância de cada individuo. Portanto é aconselhável que antes e durante o tratamento, sejam efetuadas dosagens às hormonas T₃, T₄ e TSH, com o efeito de adaptar as dosagens aos diferentes pacientes (INFARMED, 2015).

A tiroide e a PET

As alterações do funcionamento da tiroide, nomeadamente o hipotireoidismo, produzem alterações significativas no metabolismo cerebral, podendo provocar patologias a nível do Sistema Nervoso Central (SNC). As alterações do metabolismo

cerebral são detetadas através de um aparelho de Tomografia por Emissão de Positrões – PET. Este aparelho permite visualizar a atividade cerebral através da sua ligação a neuroreceptores, recorrendo a moléculas radioativas, designadas de radiofármacos. O radiofármaco mais comumente utilizado em PET cerebral é o F-18-Fluorodesoxiglicose (F-18-FDG). Devido a este ser um análogo da glicose, concentra-se apenas nas células que utilizam a glicose como fonte de energia ou naquelas cuja dependência da glicose aumente por alterações fisiopatológicas. A glicose é o principal substrato para o metabolismo cerebral, logo a taxa metabólica cerebral é um indicador importante para a avaliação da função normal e das alterações patológicas no cérebro. Estes exames demonstram utilidade diagnóstica na avaliação dos pacientes com patologias do SNC (Silverman, Mosconi, Ercoli, Chen, & Small, 2015).

1.2 – Principais objetivos

Esta Dissertação teve como finalidade desenvolver um algoritmo computacional automático, que permite processar e analisar imagens FDG-PET do cérebro, para posterior interpretação dos resultados acerca do metabolismo da glicose. Para tal foi usada uma base de dados de um estudo prévio que investigou e comparou o metabolismo da glicose no SNC, em pacientes com tireoidectomia total com o uso de substitutos da tiroide durante: hipotiroidismo induzido (remoção de substitutos da tiroide), estado eutiroideu e sob estimulação por TSHr.

Desta forma, os objetivos definidos para este trabalho compreenderam:

- Avaliar a qualidade do alinhamento prévio das imagens;
- Desenvolver um algoritmo que compare as imagens dos pacientes em estado eutiroideu, com as imagens do hipotiroidismo induzido e estimulação por TSHr e calcule as diferenças existentes entre elas;
- Testar o algoritmo desenvolvido;
- Interpretar os resultados obtidos em termos clínicos.

1.3 – Estrutura Organizativa da Dissertação

A presente Dissertação encontra-se dividida em 6 capítulos. No capítulo seguinte apresenta-se uma pequena abordagem acerca da Medicina Nuclear, e uma fundamentação teórica da PET, abordando bases teóricas, equipamento de utilização e o processo de aquisição destas imagens. No capítulo 3 são abordados os métodos de processamento e análise de imagem utilizados em imagens PET. No capítulo 4 é feita uma descrição da análise quantitativa de imagens funcionais do cérebro. No capítulo 5 encontram-se os resultados obtidos através da implementação do algoritmo computacional e a discussão dos mesmos. Por fim, o capítulo 6 refere-se às conclusões retiradas ao longo do desenvolvimento desta Dissertação e às perspetivas futuras.

1.4 – Contribuições Alcançadas

Com a presente Dissertação foi possível levantar informação relativa á instrumentação utilizada em PET. Foi também possível salientar os pormenores relativos á aquisição de imagens e a forma de processamento e tratamento da informação obtida nelas. Foi ainda possível perceber os mecanismos de tratamento da tiroide e como esta pode afetar o SNC.

No que toca a contribuições mais particulares, verificou-se que a definição manual de regiões de interesse no cérebro e a extração de informações dessas regiões possibilitaram uma melhor análise dos resultados relativamente á captação do radiofármaco.

Capítulo 2

Medicina Nuclear e Tomografia por Emissão de Positrões

2.1 – Medicina Nuclear: Princípios Físicos

2.1.1 – Introdução

A Medicina Nuclear (MN) é uma especialidade médica que tem aplicações no diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças, sendo caracterizada pela utilização de métodos não invasivos, com recurso à utilização de pequenas quantidades de substâncias radioativas denominadas de radiofármacos. O radiofármaco é constituído por um isótopo radioativo acoplado a uma molécula que mimetiza uma função ou via metabólica no corpo humano. Este, depois de administrado, é captado e/ou metabolizado pelos órgãos ou tecidos que apresentam anormalidades e emite energia sob a forma de radiação gama que posteriormente são detetados, permitindo a criação de imagens representativas da distribuição do radiofármaco no interior do corpo/órgão humano. Estas imagens promovem informações imprescindíveis e únicas que na maior parte das vezes os meios de diagnóstico convencionais não providenciam, tornando possível identificar a doença em questão numa fase ainda muito precoce do seu progresso (Couto & Barros, 2001).

2.1.2 – Propriedades físicas: Radioatividade

Radiação define-se pelo transporte de energia através de ondas eletromagnéticas ou de partículas atômicas, sendo dividida em duas categorias tendo em conta a sua capacidade de ionizar a matéria: radiação não ionizante, não tem capacidade de ionizar a matéria porque apresenta uma energia por *quantum* menor que a energia mínima necessária para ionizar um átomo, definida por potencial de ionização dos átomos; radiação ionizante, tem a capacidade de ionizar a matéria de forma direta ou indireta, devido á sua energia quântica exceder o potencial de ionização dos átomos. A radiação ionizante é altamente energética permitindo a travessia da mesma pelos tecidos do corpo humano (Figura 2.1). Esta radiação é de extrema importância na medicina em diagnósticos clínicos, quer por raios-X na obtenção de imagens em radiologia convencional, quer por raios γ para procedimentos terapêuticos em medicina nuclear (Bailey, Humm, Todd-Pokropek, & Aswegen, 2014).

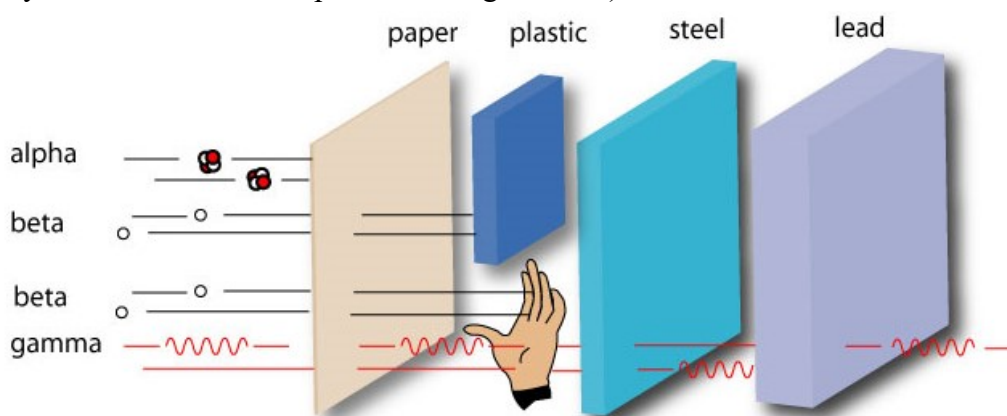


Figura 2.1 - Penetração dos diferentes tipos de radiação (Veludo, 2011).

Um núcleo instável normalmente tende a sofrer alterações passando a formar uma combinação estável de prótons e neutrões, emitindo partículas alfa, beta e gama. Ao fenómeno de emissão espontânea de partículas do núcleo designa-se de radioatividade e os nuclídeos de radionuclídeos. O decaimento radioativo ou desintegração é um fenómeno que permite a transição de um estado de energia instável (pai) para um mais estável (filho), com emissão de partículas nucleares e libertação de energia. Neste processo de decaimento radioativo são libertadas diferentes tipos de partículas: partículas alfa no decaimento α ; eletrões no decaimento β^- ; positrões no decaimento β^+ ; neutrões no decaimento β^+ ; antineutrões no decaimento β^- ; raios gama no decaimento γ (Khalil, 2011).

Na Medicina Nuclear os estudos são feitos através da administração de um radiofármaco no doente (material radioativo que possui radionuclídeos na sua

composição). Os radionuclídeos emitem radiação α , β , γ ou de formas mistas. A radiação γ devido á sua grande capacidade de penetração, torna estes emissores ideais no diagnóstico por imagem. Quanto aos emissores β^- devido á sua baixa capacidade de penetração, não têm utilidade no diagnóstico por imagem, no entanto são ideais ao nível terapêutico (Pant & Rajabi, 2008).

2.1.3 – Propriedades químicas: Radionuclídeos e Radiofármacos

Os radionuclídeos são átomos radioativos, ou seja, com núcleos instáveis. A descoberta e criação dos radionuclídeos e a sua introdução na constituição dos radiofármacos é de extrema importância nas técnicas de Medicina Nuclear.

Os radionuclídeos podem ser obtidos de forma natural, ou seja, provenientes da natureza, no entanto estes não podem ser utilizados no diagnóstico médico por serem elementos muito pesados e o seu tempo de semi-vida ser muito longo; artificial, produzidos industrialmente (Kowalsky & Falen, 2004). Os radionuclídeos utilizados na medicina nuclear são produzidos de forma artificial num reator nuclear ou num ciclotrão. A obtenção de radionuclídeos num reator nuclear consiste essencialmente numa reação de fissão de Urânio – 235 (^{235}U). Esta reação tem como produto a libertação de dois fragmentos de ^{235}U e de alguns neutrões livres. Estes neutrões sofrem um decaimento radioativo de emissão β , até que seja alcançado um radionuclídeo estável. O ciclotrão é um acelerador de partículas carregadas que tem como função acelerar partículas eletricamente carregadas (protões e partículas α) para energias muito elevadas. Quando este é direcionado para um material alvo, tais partículas podem causar reações nucleares que permitem a formação de radionuclídeos (Cherry, Sorenson, & Phelps, 2012).

Em Medicina Nuclear, os hospitais precisam de obter radionuclídeos com tempo de semi-vida curto de uma forma prática e eficaz (Bailey, Humm, Todd-Pokropek, & Aswegen, 2014). Para isso existem os geradores de radionuclídeos que são sistemas “pai-filho” que envolvem um radionuclídeo pai com longo tempo de vida que por decaimento se desintegra e origina um radionuclídeo filho com tempo de semi-vida curto. Como os radionuclídeos pai e filho não são isótopos é possível a separação química. É denominado de gerador devido à sua capacidade de estar constantemente a gerar radionuclídeos de semi-vida curta (Sampson, 1999).

Os radiofármacos resultam da junção do fármaco com o radionuclídeo. Podem ter aplicações terapêuticas ou de diagnóstico, sendo esta última a mais aplicada. Para que estes possam ser administrados devem cumprir normas associadas ao medicamento e de radioproteção. O radiofármaco pode ser administrado de diversas formas, tendo em conta a função ou morfologia do órgão alvo. Podem então ser feitos por via oral, intravenosa, subdérmica e intradérmica, ou inalatória (Chain & Illanes, 2015).

2.1.4 – Imagens através de radionuclídeos

Uma imagem pode ser definida como uma função bidimensional, $f(x, y)$, sendo que x e y são as coordenadas espaciais, e a amplitude de f em qualquer par de coordenadas (x, y) corresponde à intensidade da imagem naquele ponto (Gonzalez & Woods, 2002).

O objetivo da imagem através de radionuclídeos é a obtenção de uma imagem da distribuição da substância radioativamente marcada dentro do corpo, depois desta ter sido administrada ao paciente. Isto é conseguido através do registo das emissões de radioatividade com detetores de radiação externos que se encontram em diferentes locais no paciente. Os raios γ são suficientemente fortes para penetrar os tecidos, logo os detetores do sistema de imagem devem ter uma boa eficiência de deteção para os mesmos (Cherry, Sorenson, & Phelps, 2012).

Os dois sistemas de imagem usados para a deteção das moléculas marcadas com radionuclídeos são os sistemas de Câmara Gama e os sistemas de emissão de positrões (PET) (Khalil, 2011). Nesta Dissertação tem-se como objetivo discutir os principais componentes do PET, que serão abordados na sessão seguinte.

2.2 – Tomografia por Emissão de Positrões

2.2.1 – Introdução

A Tomografia por Emissão de Positrões (PET), é um método não invasivo de diagnóstico de imagem que utiliza radionuclídeos de semi-vida curta que emitem positrões. Na PET os radiofármacos fornecem informações sobre os processos metabólicos, a farmacocinética, as funções fisiopatológicas, entre outras. Desta forma, a PET refere-se a uma técnica de imagem molecular que examina processos bioquímicos que ocorrem ao nível molecular (Khalil, 2011).

No processo de aniquilação dos positrões, são produzidos fótons de 511 keV que ao serem detetados em coincidência por um sistema de detecção adequado, é possível a formação de imagens de diagnóstico. Após a aquisição das imagens, os dados são reconstruídos tendo em conta o fator de correção da atenuação, que é comumente realizado usando dados de Tomografia Computorizada (CT) (Powsner, Palmer, & Powsner, 2013).

Os radionuclídeos utilizados em PET possuem uma semi-vida curta, sendo o radiofármaco mais utilizado a Fluorodesoxiglicose radiomarcado com Flúor 18 (^{18}F -FDG) (Pretorius & Solomon, 2011).

Devido à ausência de colimador, este método imagiológico apresenta uma maior sensibilidade, possibilitando uma maior taxa de contagem para quantidades idênticas de radioatividade em diferentes métodos de imagem. Quanto mais precisa for a localização do evento de aniquilação melhor será a resolução da imagem (Powsner, Palmer, & Powsner, 2013).

2.2.2 – Reação de Aniquilação e Detecção em Coincidência

O processo de formação de imagens PET tem como base o processo de decaimento radioativo por emissão de pósitrons. Durante o decaimento radiativo dá-se a emissão de pósitrons do núcleo dos radionuclídeos com diferentes energias. Os pósitrons são partículas que possuem a mesma massa do elétron, mas têm carga positiva. Após a emissão do pósitron do núcleo, dá-se a propagação deste através do material circundante, ocorrendo interações de dispersão, mudança de direção e perda de energia cinética. Quando o pósitron transfere a maior parte da sua energia cinética por ionização e excitação, este combina-se com um elétron da matéria circundante. Esta combinação explosiva (pósitron + elétron), resulta na destruição de ambas as partículas e na criação de dois fótons com direções opostas, em que cada um possui uma energia de 511 keV. Os dois fótons seguem direções opostas, devido á conservação do momento ser próxima de zero imediatamente antes do processo de aniquilação, garantindo que ambos os fótons sejam emitidos praticamente a 180° de distância. A este processo dá-se o nome de reação de aniquilação e encontra-se representado na Figura 2.2 (Bailey, Humm, Todd-Pokropek, & Aswegen, 2014).

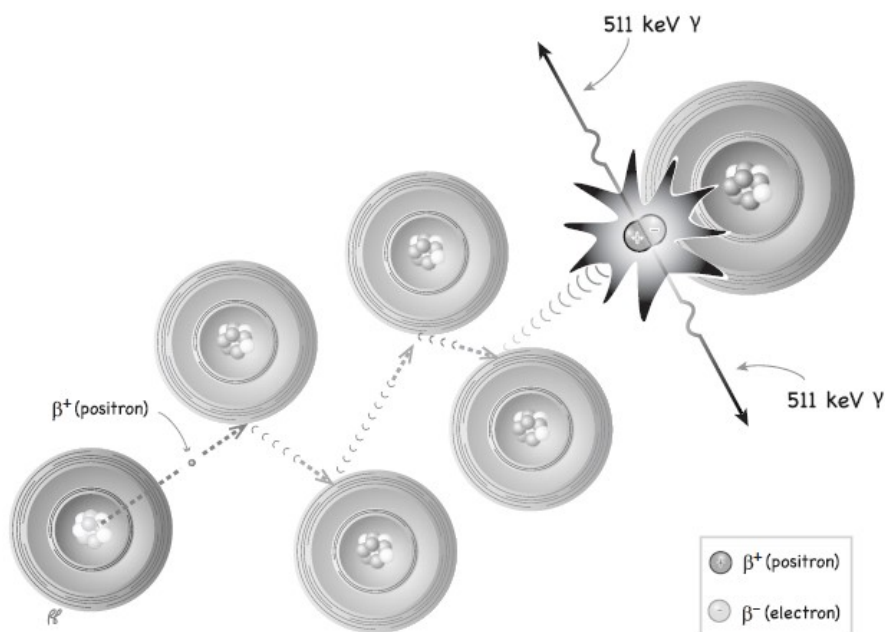


Figura 2.2 – Reação de Aniquilação (Powsner, Palmer, & Powsner, 2013).

Quando colocados dois detetores em lados opostos da reação de aniquilação, os fótons resultantes desta são detetados em coincidência dentro de uma linha imaginária, estabelecida pelo sistema de aquisição, permitindo a identificação da linha de resposta (LOR) (Powsner, Palmer, & Powsner, 2013).

Visto que os fótons são emitidos simultaneamente, a sua deteção ocorre aproximadamente ao mesmo tempo, possibilitando o uso de critérios de aceitação temporal para associar os respetivos pares de eventos de deteção. Este modo de deteção designa-se por deteção de coincidência (Figura 2.3) e permite que os pares de fótons correspondentes sejam distinguidos de outros eventos de deteção não relacionados. A identificação de um grande número de LORs e o facto de os fótons serem emitidos praticamente a 180°, faz com que este método de deteção seja útil para localizar a fonte das emissões de fótons. A sensibilidade é significativamente maior, uma vez que não é necessário o uso de um colimador físico para determinar a direção da emissão dos fótons (Bailey, Townsend, Valk, & Maisey, 2005).

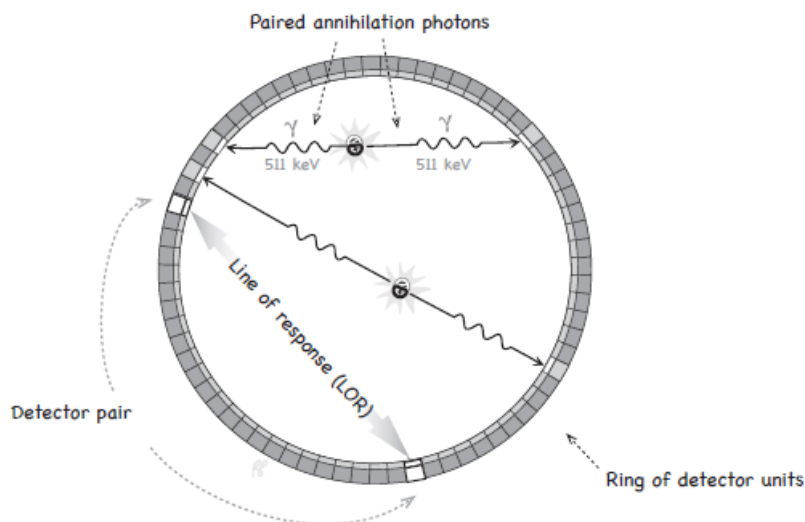


Figura 2.3 – Linha de resposta e exemplos de eventos de coincidência (Powsner, Palmer, & Powsner, 2013).

Pode dizer-se que uma linha traçada entre os detetores correspondentes interceta o ponto de emissão dos fótons, contudo não há informações suficientes que possam definir o local exato ao longo dessa linha onde ocorreu a emissão (Phelps, 2006).

Hoje em dia, através do tempo de voo (TOF) é possível detetar a posição dos eventos de aniquilação. O TOF utiliza a diferença de tempo relativo entre a deteção dos dois fótons resultantes da aniquilação para determinar a localização mais provável deste evento ao longo da LOR. Posteriormente, a diferença no tempo de chegada dos dois fótons

é registada e usada no processo de reconstrução de imagem (Ciarmiello & Mansi, 2016). Como a medição da diferença de tempo é extremamente precisa, os sistemas PET com a tecnologia de TOF fornecem imagens com melhor resolução do que os sistemas PET sem esta tecnologia. O TOF tem a vantagem de melhorar a relação sinal-ruído na imagem obtida, uma vez que há uma diminuição da propagação do ruído durante o processo de reconstrução de imagem (Freitas, 2013).

2.2.3 – Radiofármacos

Os radiofármacos em PET, possuem a vantagem dos seus ligandos serem análogos comuns de moléculas biológicas e, portanto, apresentam uma representação verdadeira de processos biológicos após a administração *in vivo*. São muitos os radiofármacos que têm sido usados para imagens de PET, contudo, são poucos os que são frequentemente utilizados para fins clínicos. Nesta técnica de imagem médica os radiofármacos são quase todos rotulados com um dos quatro emissores de positrões comuns, sendo eles: ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O e ^{18}F , sendo este último o mais utilizado, pelo facto de ter uma semi-vida relativamente mais longa. Na Tabela 2.1 estão indicados alguns dos radiofármacos utilizados em PET. Para todos os radiofármacos é aplicado um método de síntese adequado que visa fornecer um produto estável com boas qualidades relativamente ao rendimento de marcação, á especificidade da sua atividade, á pureza e á seletividade do tecido *in vivo* (Saha, 2010).

Tabela 2.1 - Alguns radiofármacos utilizados em PET (Powsner, Palmer, & Powsner, 2013).

Radiofármacos	Aplicação de imagiologia fisiológica
$^{15}\text{O}_2$	Metabolismo Cerebral de Oxigênio e Extração
H_2^{15}O	Fluxo sanguíneo cerebral e miocárdico
C^{15}O	Volume de sangue cerebral e miocárdico
^{11}C -metionina	Localização do tumor
^{11}C -colina	Localização do tumor
^{18}F -fluorodesoxiglicose	Metabolismo cerebral e miocárdico da glicose e localização do tumor
^{13}N H_3	Fluxo sanguíneo miocárdico
^{11}C -acetato	Metabolismo miocárdico
^{82}Rb	Fluxo sanguíneo miocárdico

2.2.3.1 – ^{18}F - Fluorodesoxiglicose (^{18}F -FDG)

O Flúor-18 (^{18}F), emissor de positrões com semi-vida de 109 minutos, é muito utilizado na síntese de radiofármacos, nomeadamente na F-18-Fluorodesoxiglicose (F-18-FDG). A F-18-FDG é um radionuclídeo combinado com glicose, que tem um papel fundamental no metabolismo para células malignas e benignas. O tecido maligno tende a crescer e metabolizar a glicose mais rapidamente do que as células saudáveis, portanto, para diferenciar o tecido normal do anormal em PET recorre-se á diferença no metabolismo (Pretorius & Solomon, 2011).

A ^{18}F -FDG contribuiu para um grande avanço em Medicina Nuclear em 1976, com a sua primeira aplicação em imagens do metabolismo da glicose cerebral. O ^{18}F -FDG é um análogo da glicose, em que o seu mecanismo de captação e acumulação intracelular reflete o mecanismo de captação da glicose natural (Ciarmiello & Mansi, 2016).

O ^{18}F -FDG pode ser produzido de duas formas distintas: por substituição eletrofílica com ^{18}F -fluoreto ou deslocamento nucleofílico com iões de ^{18}F -fluoreto. Usando o método de substituição eletrofílica o rendimento radioquímico é baixo, logo dá-se prioridade ao método de deslocamento nucleofílico para a síntese de ^{18}F -FDG. A desoxiglicose é marcada com ^{18}F através de uma reação de deslocamento nucleofílico de um derivado de açúcar acetilado seguido de hidrólise (Saha, 2010).

O ^{18}F -FDG é um marcador analógico usado para a avaliação do metabolismo da glicose. Quando o ^{18}F -FDG é injetado segue o mesmo caminho que a glicose, sendo transportado para as células por transporte ativo e posteriormente como primeiro passo metabólico é fosforilado em [^{18}F] FDG-6-P pela enzima Hexokinase. A glicose continua ao longo da via glicolítica produzindo energia, no entanto, o metabolismo do ^{18}F -FDG não pode continuar, uma vez que este não é substrato para a isomerase glucose-6-fosfato. Desta forma, o ^{18}F -FDG facilita os estudos de PET uma vez que é capaz de aprisionar o metabolismo, enquanto outros traçadores de glicose com ^{11}C ou ^{15}O produzem muitos metabólitos radioativos diferentes, sendo necessária a posterior correção de imagem com modelos matemáticos (Ciarmiello & Mansi, 2016).

O ^{18}F -FDG é o radiofármaco mais utilizado em PET, principalmente para o estudo do metabolismo no cérebro e no coração, deteção de convulsões epiléticas e identificação de vários tumores (Saha, 2010). A sua excreção é feita essencialmente por via urinária.

2.2.4 – Equipamento: Componentes da câmara PET

Um sistema PET (Figura 2.4) é constituído por uma *gantry* circular com diâmetro variável consoante os equipamentos. A sua largura está relacionada com a dimensão do campo de visão (FOV) axial. A justaposição de vários anéis de detetores, aos quais estão acoplados tubos fotomultiplicadores (PMTs), permite a definição do FOV (Khalil, 2011). Um sistema padrão de PET é normalmente constituído por um conjunto de anéis de cristais, sendo que estes podem ou não estar separados por septos; e por tubos fotomultiplicadores (Powsner, Palmer, & Powsner, 2013).

A instrumentação utilizada tem como objetivo determinar se dois fótons (com energia de 511 keV) detetados são produzidos no mesmo evento de aniquilação. Ao registar simultaneamente a sua chegada através de um sistema de detetores é possível identificar uma linha dentro do FOV ao longo da qual ocorreu a aniquilação. Apenas os pares de fótons registados por detetores opostos dentro de uma certa janela temporal são considerados provenientes da mesma aniquilação e, portanto, considerados válidos para a formação da imagem PET (Ciarmiello & Mansi, 2016).

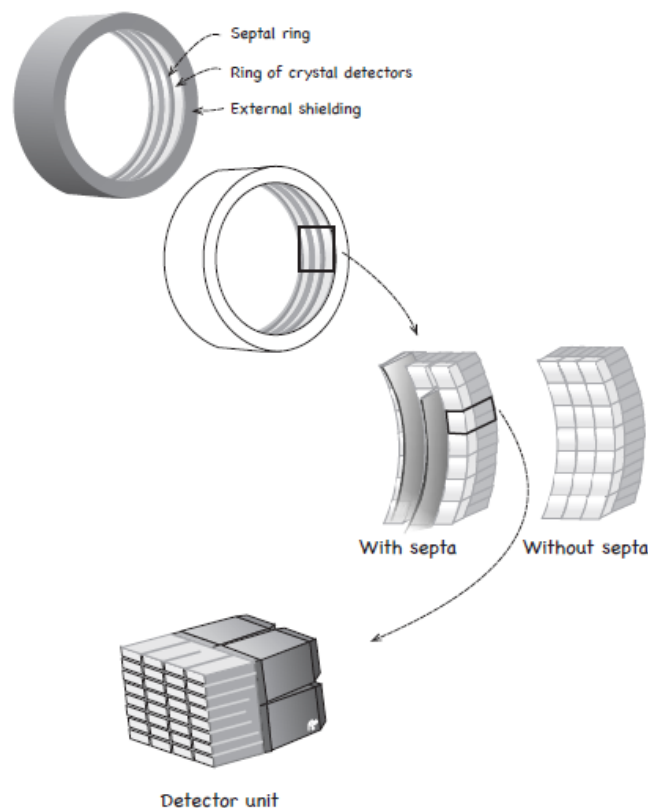


Figura 2.4 – Câmara PET (Powsner, Palmer, & Powsner, 2013).

2.2.4.1 – Cristais de Cintilação

Num sistema PET os cristais são feitos de materiais cintiladores e têm como função converter a energia dos fótons gama em energia de fótons de luz. Os primeiros cristais a serem usados em PET foram os de iodeto de sódio ativado por tálio NaI(Tl), contudo o NaI apresenta baixa densidade e é menos eficaz na interrupção dos fótons de alta energia de 511 keV. Desta forma, foram desenvolvidos cristais com maiores densidades, como o Germanato de Bismuto (BGO), o Oxi-ortosilicato de Lutécio ativado com Cério (LSO) e o Silicato de Gaudolinio ativado com Cério (GSO) (Kapoor, McCook, & Torok, 2004).

Os fótons interagem com o cristal por efeito Compton e Fotoelétrico, libertando energia no detector, sendo possível a sua deteção. A deposição de energia no cristal por efeito fotoelétrico ocorre num único local do cristal e por efeito Compton ocorre em vários locais por sucessivas interações no cristal. Nos detetores, as interações fotoelétricas são favorecidas, uma vez que a maior parte da energia do fóton é transmitida para o fotoelétrão, e o eletrão depositará a maior parte dessa energia no material próximo ao local da interação inicial (Wernick & Aarsvold, 2004).

É desejável um maior rendimento de luz, pois quanto maior a saída de fótons de luz do cristal por keV de energia gama absorvida, maior é a resolução de energia e melhor é a resolução espacial. Uma melhoria na resolução de energia melhora a capacidade de distinguir os fótons dispersos de baixa energia dos fótons de aniquilação de alta energia. A resolução espacial melhora quanto maior for o número de fótons de luz, uma vez que simplifica a identificação no cristal que foi atingido pelo fóton de aniquilação. A escolha do material usado no cristal compromete fatores como o custo, a densidade, o tempo de decaimento e o rendimento de luz, como se pode ver na Tabela 2.2 (Powsner, Palmer, & Powsner, 2013).

Tabela 2.2 - Propriedades dos cristais usados para imagens de PET (Powsner, Palmer, & Powsner, 2013).

Cristal	Densidade (g/cm³)	Tempo de decaimento (ns)	Rendimento leve em relação a NaI (%)
NaI(Tl) ^a (iodeto de sódio)	3.67	230	100
GSO (Silicato de Gaudolinio ativado com Cério)	6.71	060	041
BGO (Germanato de Bismuto)	7.13	300	014
LSO (Oxi-ortosilicato de Lutécio ativado com Cério)	7.40	040	075

Hoje em dia, o cristal LSO e o Oxi-ortosilicato de Lutécio ativado com ítrio (LYSO), são os mais usados no fabrico de sistemas PET (Ciarmiello & Mansi, 2016).

2.2.4.2 – Tubos Fotomultiplicadores

Os fotodetetores são usados para mensurar a luz que se forma no cristal de cintilação e, portanto, devem ser usados de forma a manter a resolução espacial, a resolução de energia e a eficiência de deteção de todo o sistema de imagem (Zaidi, *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*, 2006).

O PMT é um tubo de vácuo que tem acoplado um fotocátodo na extremidade próxima ao cristal. Quando a luz atinge o fotocátodo faz com que este emita fotoelétrões. Ao contrário do que acontece nos sistemas de fotão único, onde muitos PMTs estão ligados a um só grande cristal, em PET são utilizadas muitas subdivisões de cristais com alguns PMTs incorporados. As fendas existentes entre as subdivisões de cristal vão canalizar os fótons luminosos em direção aos PMTs. Desta forma, é possível determinar o local do impacto, medindo a luz detetada em cada PMT. Quanto mais próximo o PMT estiver do local do impacto, mais forte será o sinal gerado por este (Phelps, 2006).

Análise da Amplitude do Sinal

O analisador de amplitude do sinal, Figura 2.5, (*Pulse Height Analyzer*) permite determinar se um sinal tem a amplitude certa, tendo resultado de uma interação de fótons de 511 keV dentro do cristal. Isto torna-se possível medindo o tamanho de cada sinal e fazendo o registo do tempo de deteção do mesmo. Primeiramente, o discriminador de tempo vai registar a hora em que o sinal foi produzido. De seguida, o circuito de coincidência verifica os sinais de amplitude adequada provenientes de detetores opostos e determina se a temporização dos sinais ocorreu dentro da janela de tempo de coincidência. Se houver validação destas condições, o evento de coincidência será registado pelo computador. Caso contrário, se um ou ambos os fótons são submetidos à dispersão/absorção pelo tecido circundante, estes são rejeitados e por consequência não são registados no computador (Khalil, 2011).

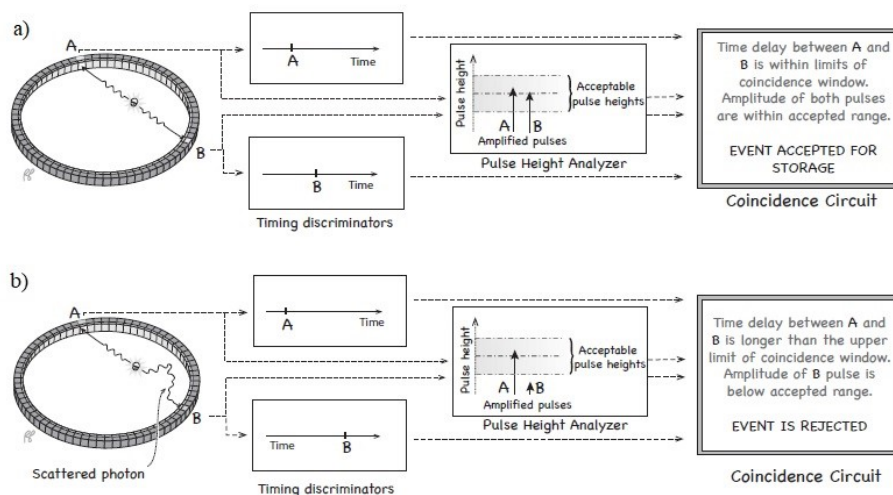


Figura 2.5 – a) Evento aceite; b) Evento rejeitado (Powsner, Palmer, & Powsner, 2013).

2.2.5 – Correção para a atenuação

Nos sistemas PET a correção para a atenuação é simples e precisa, devido à alta energia dos fótons resultantes da aniquilação e do uso da detecção de coincidência. O coeficiente de atenuação é uniforme nos diferentes tipos do tecido corporal e a soma das probabilidades de absorção do par de fótons resultantes é a mesma, independentemente do local do evento de aniquilação ao longo da LOR (Powsner, Palmer, & Powsner, 2013).

Sendo a atenuação a perda de contagens devido à absorção de fótons antes que estes cheguem ao detector, esta pode ser melhorada através da utilização de dados de digitalizações de transmissão. A fonte de transmissão pode ser uma fonte externa ou uma fonte de raios-X de Tomografia Computorizada. Em ambos os casos, o número de contagens em cada LOR com o paciente no local, é comparado com o número de contagens sem o paciente no local, para definir o aumento do número de contagens de forma a compensar o efeito da absorção de fótons no corpo do paciente (Khalil, 2011).

Fonte de transmissão externa

Neste método é utilizada uma fonte de linha que contém um radionuclídeo de semi-vida longa que orbita no espaço entre o paciente e os detectores. Este processo de correção de atenuação possui duas variantes: a mais comum, em que o radionuclídeo é um emissor de pósitrons como ^{68}Ge , mas por outro lado, fótons emissores de alta energia como o ^{137}Cs (com 662 keV) também têm sido utilizados (Turkington, 2001).

A atenuação com uma fonte de transmissão externa, funciona através da comparação das taxas de contagem com e sem o paciente no local. Posteriormente, para

cada LOR é utilizada a razão entre as contagens sem o paciente e com o paciente na *gantry*, para calcular o fator de correção de atenuação para este par de detectores quando a digitalização de emissão é obtida (Valk, Bailey, Townsend, & Maisey, 2004).

Fonte de raios-X de Tomografia Computorizada

Os dados de atenuação podem ser obtidos usando uma fonte de raios-X rotativa. Para isso, existem as câmaras PET-CT, em que os dados de raios-X são usados para calcular a correção de atenuação para digitalizações de emissão de PET (Kapoor, McCook, & Torok, 2004).

No geral os fótons de raios-X possuem energias abaixo dos 140 keV, e, portanto, significativamente menores que as dos fótons de aniquilação de 511 keV. Sendo assim os coeficientes de atenuação linear medidos com os raios-X devem ser dimensionados para os valores dos fótons de aniquilação antes de serem usados na correção dos dados de emissão (Wernick & Aarsvold, 2004).

Para as energias dos fótons de raios-X, nos ossos e tecidos moles, os coeficientes de atenuação diferem ligeiramente um do outro, enquanto nos fótons de aniquilação a diferença é muito menor. São então necessários fatores de escala para adaptar os coeficientes de atenuação para raios-X aos coeficientes para os fótons de 511 keV. Estes fatores têm, portanto, que compensar as diferenças entre os ossos e os tecidos moles. De forma a estabelecer esta transformação, diz-se que os valores de CT menores que os da água (unidade Hounsfield (HU) = 0) representam uma mistura de ar e tecido mole, valores maiores que os da água representam uma mistura de osso e tecido mole e para valores maiores que o limiar representam osso puro (Powsner, Palmer, & Powsner, 2013).

Depois de calculado o mapa de atenuação equivalente de 511 keV, são calculadas as projeções para cada LOR do detector. Os valores obtidos posteriormente são usados na correção de atenuação das projeções de PET (Khalil, 2011).

Para avaliar o estado de uma imagem, utilizam-se métodos quantitativos. O *Standard Uptake Value* (SUV) é o mais utilizado, que consiste numa medida do metabolismo do ^{18}F -FDG, que define a concentração do radiofármaco num determinado instante. O cálculo do SUV é dado por:

$$SUV = \left(\frac{\text{concentração de atividade}}{\text{no tumor em mBq/ml}} \right) \times \left(\frac{\text{massa do paciente em g}}{\text{atividade injetada em mBq}} \right) \quad (2.1)$$

2.2.6 – Formação da imagem

Os sinais obtidos em PET podem ser classificados em eventos verdadeiros, aleatórios, dispersos ou múltiplos. Eventos verdadeiros são aqueles em que dois fótons de 511 keV são detetados dentro de um determinado intervalo de tempo, e não sofrem interação antes de colidir com o cristal. Uma grande parte dos eventos emitidos vai interagir no corpo do paciente, podendo estes serem totalmente absorvidos ou desviados antes de serem detetados. Quando os eventos são desviados, ocorre dispersão por efeito de Compton e o fóton perde energia (Bailey, Humm, Todd-Pokropek, & Aswegen, 2014).

Em MN a remoção de radiação dispersa das imagens é de extrema importância, uma vez que esta pode resultar em erros de quantificação nas imagens. Para evitar que os eventos não coincidentes sejam aceites recorre-se á utilização de uma janela de energia muito curta, onde são apenas aceites fótons de 511 keV (Wernick & Aarsvold, 2004).

Por outro lado, os eventos designados de aleatórios ocorrem quando dois fótons, de diferentes aniquilações, atingem os cristais dentro da mesma janela de coincidência temporal e por isso são considerados como eventos coincidentes e verdadeiros (Kapoor, McCook, & Torok, 2004).

Numa LOR os eventos aceites referem-se ao somatório dos eventos verdadeiros, dispersos e aleatórios. A imagem forma-se devido ao acontecimento destes diferentes eventos (Fessler & Booth, 1999).

2.3 – Resumo

Em MN, usam-se métodos não invasivos, com recurso à utilização de pequenas quantidades de substâncias radioativas denominadas de radiofármacos, que tem aplicações no diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças. A radiação é detetada através de detetores específicos, após esta atravessar a matéria em estudo.

A PET é uma tecnologia de grande valor na área da medicina, tendo demonstrado alto sucesso tanto no diagnóstico de pacientes como em pesquisas biomédicas. O processamento digital em conjunto com os algoritmos de correção, permitiram o desenvolvimento de uma nova geração de detetores PET com melhores características de desempenho. Estes desenvolvimentos vieram trazer melhorias, tais como: a redução do tempo de aquisição, a redução da dose injetada e o aumento na produtividade do detetor.

A incorporação de CT em detetores de PET, deu origem aos sistemas híbridos de PET-CT, que proporcionaram uma mudança significativa na qualidade da imagem, na interpretação dos dados e na gestão dos pacientes (Khalil, 2011).

Capítulo 3

Processamento e Análise de Imagem

3.1 – Introdução

Nos seres vivos a visão é o elemento mais importante para assegurar as suas condições de vida e sobrevivência. O valor do sistema visão está relacionado com a quantidade de informação que é disponibilizada por este, quer em termos quantitativos como qualitativos, permitindo recolher um conjunto imenso de informações sobre o ambiente envolvente de cada ser (Dougherty, 2009).

Nos últimos tempos foram realizados esforços notórios de forma a providenciar sistemas automáticos, que sejam capazes de executar as funções do sistema de visão que habitualmente se encontram nos sistemas equivalentes ao sistema de visão humano. Com o passar do tempo a Medicina Nuclear (MN) sofreu grandes alterações, produzindo um efeito evidente e benéfico na obtenção de imagens. Devido a estes melhoramentos, o diagnóstico de imagens através de sistemas automáticos tem-se tornado numa prática bastante usual, uma vez que permite a ligação de duas áreas fundamentais, o processamento de imagem médica e a visão computacional. Neste contexto, a implementação de funções do sistema visual humano em sistemas computacionais deu origem á área científica de Processamento e Análise de Imagem (Tavares, 2013).

Uma imagem digital tem na sua composição um número finito de elementos, cada um com localização e valor específico. Tais elementos designam-se como elementos de imagem ou pixéis, sendo este último termo o mais usado. Assim, o processamento digital de imagem refere-se ao processamento de imagens digitais por meio de um computador

digital. Em MN, para visualizar e quantificar imagens, este processamento é obrigatório. Consoante o tipo de processamento que é aplicado às imagens, o seu aspeto pode alterar-se de forma significativa, podendo degradar ou salientar a forma como a informação da imagem é apresentada. Isto é benéfico, pois permite que os técnicos consigam diagnosticar doenças e analisar as estruturas anatómicas através da comunicação virtual (Chanda & Majumder, 2011).

No processamento e análise de imagens médicas, de um modo geral são consideradas quatro áreas bem definidas, sendo elas o melhoramento/realce de imagens, a restauração de imagens, a compressão de imagens e a análise de imagens. As primeiras três áreas inserem-se no processamento de imagem em si, enquanto a última refere-se propriamente à análise de imagem. Numa fase inicial do processamento, as imagens são submetidas a processos de realce e suavização, com o intuito de acentuar o contraste e remover ruído existente. A utilização de filtros adequados permite melhorar a qualidade de imagens que tenham sido degradadas por outro processo, tornando-as mais nítidas, tendo como finalidade simplificar a análise das regiões ou estruturas de interesse (Gonzalez & Woods, 2002).

De forma a identificar e classificar a informação que deriva das imagens, as estruturas a serem estudadas devem ser contornadas com precisão e separadas para serem posteriormente processadas. Este processo é o passo mais crítico em imagem médica e designa-se de segmentação de imagem. O principal objetivo da segmentação é a divisão de imagens em regiões de interesse, segundo um determinado critério de classificação. Uma boa segmentação consegue identificar todos os pixéis com valores similares que pertencem a uma estrutura de interesse (Acharya & Ray, 2005). Na Figura 3.1, estão indicadas de forma sucinta as operações e objetivos no processamento e análise de imagem.

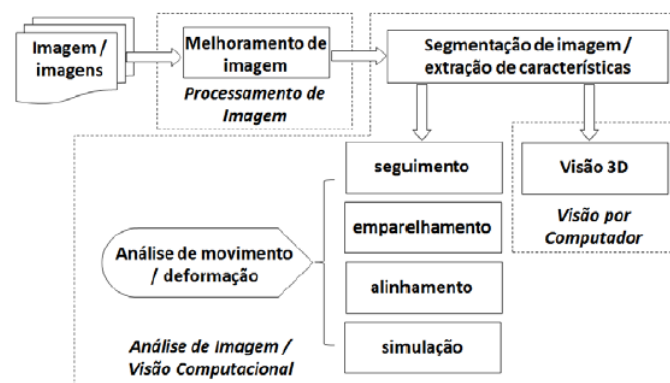


Figura 3.1 – Operações e objetivos em Processamento e Análise de Imagem (Tavares, 2013).

3.2 – Remoção de ruído e realce de uma imagem

A escolha do filtro mais indicado para remover ruído depende do tipo de ruído presente na imagem. Em MN, o filtro possivelmente mais utilizado é o de Wiener. É um filtro que pertence ao domínio da frequência, que quando aplicado retira as frequências responsáveis pelo ruído na imagem (Chanda & Majumder, 2011).

O objetivo principal do realce de imagem é processar uma imagem para que o seu resultado seja mais favorável do que a imagem original para uma aplicação específica. Não existe um princípio geral para o realce de imagem, este é um processo de análise visual que cabe ao utilizador decidir qual o melhor método a utilizar (Gonzalez & Woods, 2002).

As abordagens de melhoramento de imagem encontram-se divididas em duas categorias: no domínio espacial ou no domínio da frequência. O termo domínio espacial refere-se ao plano da imagem e as abordagens nesta categoria baseiam-se na manipulação direta dos pixels da imagem. Por outro lado, as técnicas do domínio das frequências referem-se a modificações da transformada de Fourier na imagem. Note-se que por vezes, são combinados vários métodos de ambas as categorias para o melhoramento da mesma imagem (Easton, 2010).

3.2.1 – Domínio Espacial

Como referido anteriormente, os filtros do domínio espacial referem-se ao conjunto de pixels que compõem uma imagem. Os métodos deste domínio operam diretamente nesses pixels. Os procedimentos efetuados no domínio espacial são representados pela expressão:

$$g(x, y) = T[f(x, y)] \quad (3.1)$$

onde $f(x, y)$ é a imagem de entrada, $g(x, y)$ é a imagem processada e T é um operador em f , definido na vizinhança de (x, y) (Janani, Premaladha, & Ravichandran, 2015).

De forma a definir a vizinhança de um ponto (x, y) usa-se uma subimagem, mais comumente designada de máscara, de área quadrada ou retangular centrada no ponto (x, y) . O processo é simples e, consiste em mover a máscara definida ponto a ponto na imagem, de forma a que o operador T seja aplicado em todos os pontos (x, y) ocupados pela mesma, gerando a saída g naquele local. Devido á sua facilidade de implementação,

as matrizes quadradas e retangulares são as formas de vizinhança mais utilizadas (Maini & Aggarwal, 2010).

Neste processo quando o centro da máscara se aproxima da borda, vários pontos da máscara vão se encontrar fora do plano da imagem. Contudo, existem formas de resolver esta questão. Como exemplo, considera-se uma máscara quadrada de dimensões $n \times n$. Deste modo, a forma mais simples é limitar os movimentos do centro da máscara a uma distância não inferior a $\frac{(n-1)}{2}$ píxeis da extremidade. A imagem resultante vai ser menor que a original, no entanto todos os píxeis na imagem filtrada foram processados com a máscara completa. Caso a imagem resultante tenha de ser do mesmo tamanho que a original, por norma os píxeis são filtrados apenas com a parte da máscara que está totalmente contida na imagem. Desta forma, os píxeis próximos á borda são processados com uma máscara de filtro parcial (Gonzalez & Woods, 2002).

3.2.2 – Domínio da Frequência

Nos filtros do domínio da frequência podem aplicar-se diversas transformações matemáticas nas imagens, com o intuito de obter informações que não existem na imagem de entrada. A mais comumente utilizada é a Transformada de Fourier. Esta transformada tem a particularidade de converter o domínio espacial de uma imagem, numa representação alternativa no domínio de Fourier, isto é, no domínio das frequências. A convolução no domínio espacial é semelhante à operação de multiplicação no domínio de Fourier, sendo este um método mais eficaz na suavização ou nitidez de uma imagem (Acharya & Ray, 2005).

Apesar do processo de convolução fornecer um modelo para a formação de imagens a partir de sinais de entrada derivados de um sistema de imagem, existe uma alternativa de adequar este processo ao domínio da frequência espacial da imagem. Esta frequência é uma medida da periodicidade onde os valores de cinza mudam consoante a distância. Valores maiores de frequência espacial são definidos por curtas distâncias de repetição, e consequentemente correspondem a maiores oscilações do valor na escala de cinza, enquanto que para valores menores de frequência espacial, as distâncias de repetição são maiores, logo, o valor da escala de cinza não varia muito (Easton, 2010).

Assim, a transformada de Fourier converte o domínio espacial original de uma imagem, em termos de intensidades da escala de cinzento, em uma representação do domínio das frequências (Links, Leal, Mueller-Gaertner, & Wagner Jr., 1992).

3.3 – Normalização

No processamento de imagem, as imagens adquiridas, por norma são produzidas a partir das contagens que cada pixel recebe. Isto quer dizer, que as contagens de cada pixel estão relacionadas umas com as outras e a atividade do objeto está a ser medida. No entanto, sem processamento complementar, as contagens não se podem dizer ser absolutas (Taylor, Schuster, & Alazraki, 2006).

No corpo humano, a atividade dos diferentes órgãos varia. Por exemplo, num estudo de SPECT cardíaco, é normal que a vesícula biliar possua mais atividade que o coração. Isto faz com que, um órgão com maior atividade se faça notar mais nas imagens, e conseqüentemente as contagens no coração pareçam baixas. De forma a corrigir este problema, é necessário que o estudo seja normalizado para as contagens de menor atividade. A normalização permite redimensionar os valores de intensidade numa imagem, de modo a que o valor máximo apresentado seja igual ao valor máximo no coração, em vez do valor máximo de toda a imagem (Khalil, 2011).

3.3.1 – Normalização Absoluta

A normalização absoluta ou quantificação absoluta, tem como objetivo converter as contagens relativas da imagem, numa grandeza absoluta de atividade. Este processo permite a correção da imagem para atenuação, dispersão e resolução (Taylor, Schuster, & Alazraki, 2006).

Ainda tomando o exemplo do SPECT cardíaco, caso um paciente tenha uma doença equilibrada, o coração vai parecer aproximadamente igual por todo, podendo levar á interpretação de um *scan* normal. Contudo, se fosse possível obter uma medida absoluta da atividade no coração, conseguia-se averiguar que afinal a atividade encontra-se abaixo do normal, e, portanto, o *scan* seria anormal (Van Train, et al., 1993).

3.4 – Segmentação de Imagem

A segmentação de imagem é um dos passos mais críticos em imagem médica e na visão computacional, tornando-se este um processo deveras ativo. O principal objetivo da segmentação é a divisão das imagens em regiões de interesse, que são significativas para um determinado critério. Os métodos utilizados na segmentação são variados, uma vez que dependem das características do problema a resolver. A segmentação encontra-se dividida em duas grandes técnicas, a técnica de *region-based*, onde as regiões conectadas são detetadas tendo em conta as semelhanças dos pixels contidos nelas, e a técnica de *boundary-based*, onde as regiões detetadas são delimitadas de forma a criar limites a volta das mesmas. O uso de informação relevante durante o processo de segmentação, é essencial para desenvolver sistemas robustos de interpretação (Pham, Xu, & Prince, 2000).

3.4.1 – Binarização por *Thresholding*

O *thresholding*, segundo a intensidade de uma imagem é uma técnica simples e de fácil implementação para segmentação de imagens que possuem objetos num fundo de intensidade diferente, mas uniforme. Nesta técnica, cada pixel é comparado ao valor de *threshold*: caso o seu valor seja menor ou igual que o *threshold*, considera-se como “*background*” e será definido como preto, caso contrário, diz-se “*foreground*” e é definido como branco. Como se pode reparar na Figura 3.2, para a obtenção de um bom *thresholding*, é necessária uma escolha adequada do valor do *threshold* (Jentzen, et al., 2007).

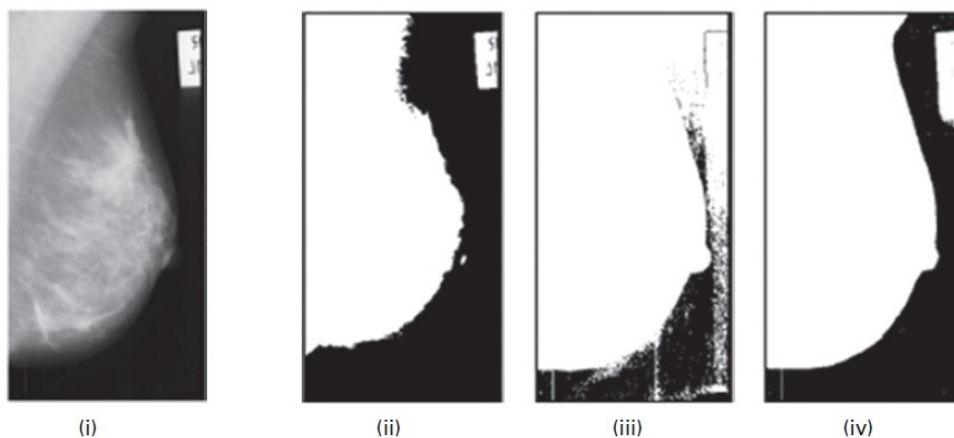


Figura 3.2 – (i) Imagem original e as imagens binárias resultantes com um threshold que é (ii) muito alto, (iii) muito baixo e (iv) é ideal (adaptado de Dougherty, 2009).

Contudo, há inúmeros fatores que podem dificultar o processo de *thresholding*. Por exemplo, um contraste inapropriado, pode resultar na difícil distinção do *foreground* e do *background* de uma imagem, dando origem a picos sobrepostos. Fatores como iluminação inconstante e resolução espacial imprópria, são outros exemplos que podem dificultar este processo (Suri, Wilson, & Laxminarayan, 2005).

Na maior parte das vezes, a escolha correta sobre qual a melhor abordagem de segmentação, é feita por meio de experimentações com a própria imagem em estudo.

3.4.2 – Crescimento de regiões

A segmentação através do crescimento de regiões (Figura 3.3) é feita pela divisão da imagem em regiões conexas agrupando pixels vizinhos com intensidades semelhantes. Este processo começa com um conjunto de pixels chamados de sementes e a partir destes crescem regiões através da inserção de pixels vizinhos aos pixels sementes, com propriedades idênticas. A inserção de pixels pode realizar-se tendo em conta as cores ou o nível de intensidade dos mesmos (Acharya & Ray, 2005).

Tendo em conta o objeto de interesse, seleciona-se um pixel ou conjunto de pixels pertencente ao mesmo. É de notar que esta seleção pode ser feita por um operador ou de forma automática. Os pixels vizinhos são estudados um a um e adicionados à região crescente. Se estes forem semelhantes, conclui-se este processo, uma vez que não é possível adicionar mais pixels e o objeto já está representado por todos os pixels que foram adicionados durante esta técnica de segmentação. A semelhança entre os pixels de uma região pode ser calculada pela diferença entre o valor de intensidade do pixel e o valor de intensidade média de uma região. Se a diferença for menor que o valor definido, o pixel é incluído na região, caso contrário, é designado como pixel de contorno da região. O resultado da segmentação por crescimento de regiões depende do critério de homogeneidade - critério usado na escolha dos pixels pertencente às regiões. Assim, uma má escolha resulta em regiões fundidas com outras que não pertencem ao objeto em estudo (Bankman, 2000).

Esta técnica de processamento é muito utilizada em imagens com muito ruído, onde as extremidades são difíceis de detetar. O crescimento de regiões tem a vantagem de segmentar corretamente regiões numa imagem com características iguais e separadas no espaço (Gonzalez & Woods, 2002).

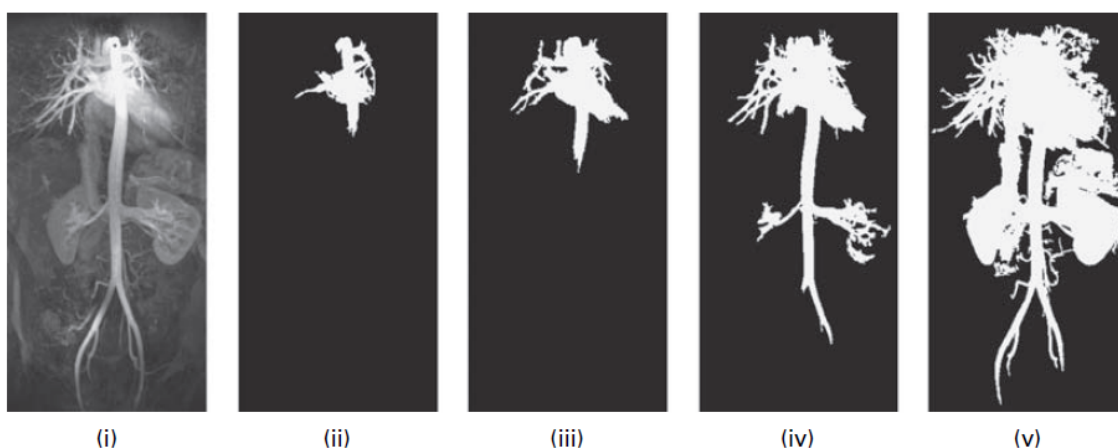


Figura 3.3 – (i) Imagem com ponto de semente marcado dentro do arco aórtico no centro superior da imagem; (ii) - (v) região que cresce a partir das sementes (Dougherty, 2009).

3.5 – Alinhamento de Imagem

O alinhamento de imagem ou registo de imagem pode definir-se como o processo de alinhar duas ou mais imagens. Tem como objetivo encontrar a transformação ideal que melhor alinha as estruturas de interesse nas imagens de entrada. O registo de imagem é um passo crucial para a análise de imagens, onde são transmitidas informações valiosas em mais de uma imagem; querendo isto dizer que, imagens adquiridas em momentos diferentes e de pontos de vista diferentes podem ser complementares. Portanto, é importante que a integração da informação útil de duas ou mais imagens seja precisa (Klein, Staring, & Pluim, 2017).

Assim sendo, o registo de imagem tem como base o alinhamento dos dados de duas ou mais imagens, de modo a que as características das mesmas sejam identicamente posicionadas nas suas matrizes. Isto é, se tivermos em consideração duas imagens, cada ponto da primeira imagem deve ser mapeado para o ponto a que corresponde na segunda imagem (Bankman, 2000).

A escolha do modelo de transformação geométrica utilizado é crucial para um bom registo de imagem. As transformações geométricas dividem-se em duas categorias: as transformações rígidas, não modificam as características geométricas internas da imagem, apenas moldam a imagem de forma a obter um bom alinhamento, e; as transformações não rígidas ou flexíveis, possibilitam que uma determinada deformação geométrica diminua a distorção da imagem, relativamente à realidade. Estas transformações permitem calcular a função de custo (diferença) e estabelecer a alteração

da imagem em relação ao padrão, de forma a diminuir essa função em cada iteração (Minoshima, Koeppe, Frey, & Kuhl, 1994).

A função de custo é calculada pelo critério de informação mútua. Tal informação descreve-se como o histograma conjunto entre duas imagens (Figura 3.4). Quando as imagens estão perfeitamente alinhadas, o histograma só tem valores ao longo da linha de identidade, caso as imagens se estejam a afastar, o histograma torna-se disperso. Assim, pode dizer-se que a informação mútua é uma medida da propagação do histograma conjunto (Viola & Wells, 1997).

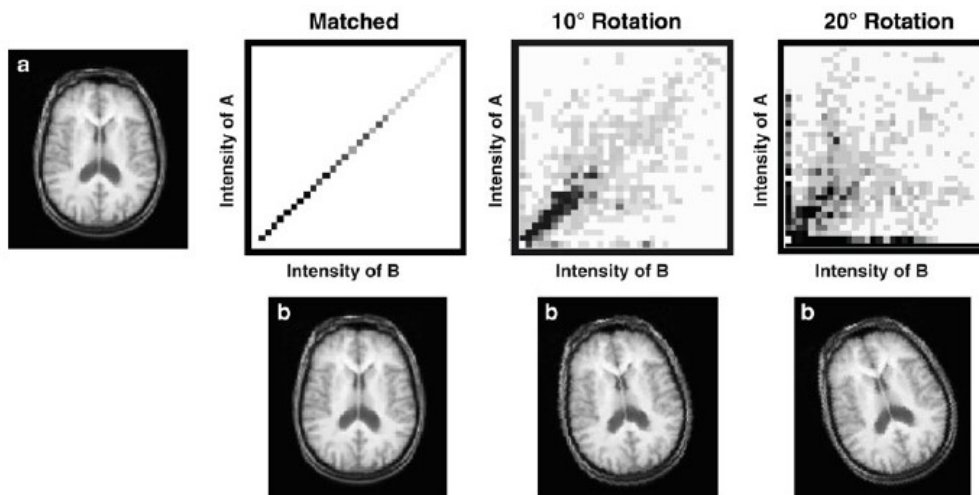


Figura 3.4 – Critérios de informação mútua para registo de imagem. A imagem (b) deve estar alinhada com a imagem (a). Em cada rotação de (b), o histograma é criado. Quando as imagens estão perfeitamente alinhadas, o histograma apenas tem valores na linha de identidade. À medida que as imagens são rodadas fora do alinhamento, o histograma torna-se mais disperso (Khalil, 2011).

Nas transformações rígidas, os métodos de otimização permitem localizar iterativamente a transformação que otimiza as informações mútuas entre duas imagens. Um exemplo, é o método de *Newton Raphson*, descobre quais as raízes da derivada da função custo, que ocorrem na função mínima. Nas transformações flexíveis, o pretendido é localizar uma boa relação entre as imagens, através da adição de restrições de suavidade (Bizais, Barillot, & Paola, 1995).

Assim, as deformações rígidas prevalecem em relação às flexíveis, uma vez que estas apresentam algumas desvantagens, tais como o facto de serem métodos demorados e o facto de as restrições terem de ser usadas no algoritmo de deformação, senão podem ocorrer deformações físicas irreais. Por isso, antes de se usar métodos flexíveis, o utilizador deve fazer antes uma avaliação minuciosa (Fritsch, Pizer, Morse, Eberly, & Liu, 1994).

3.6 – Resumo

Em processamento de imagem, a escolha do filtro mais indicado para suavizar a imagem está ligada com o ruído presente na mesma.

O realce de imagem em processamento de imagem utiliza filtros do domínio espacial ou das frequências, tornando-se úteis para o delineamento das regiões presentes nas mesmas para posterior avaliação.

Posteriormente ao realce de imagem, pode extrair-se desta regiões de interesse, este processo denomina-se de segmentação. Tal pode ser alcançado pelo método de Binarização, que consiste na partição das intensidades da imagem, ou pelo crescimento de regiões que permite o crescimento de uma região a partir de uma semente até a um determinado limiar que normalmente depende da intensidade da região.

Pode ainda ser necessário o alinhamento das imagens, este utiliza transformações rígidas ou flexíveis, e permite alinhar os dados de duas ou mais imagens, de modo a que as características das mesmas sejam identicamente posicionadas nas suas matrizes.

Capítulo 4

Análise Quantitativa de Imagens Funcionais do Cérebro

4.1 – Introdução

A genética molecular e o mapeamento cerebral formaram duas abordagens revolucionárias na medicina e na neurociência: abordagens microscópicas e macroscópicas para entender a função cerebral, quer *in vitro* como *in vivo*, que fornecem uma enorme quantidade de dados sobre o seu papel na saúde e na doença (Zaidi, 2006).

As técnicas de mapeamento funcional do cérebro, como a Tomografia por emissão de positrões (PET) e a Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), têm sido utilizadas na avaliação e organização funcional do cérebro humano (Gilman, 1998).

Neste capítulo é abordado o mapeamento funcional do cérebro com base na padronização anatômica. Tendo em conta esta abordagem, podem ser gerados bancos de dados de imagens funcionais. A transferência destes dados entre diferentes câmeras e as técnicas automáticas de análise quantitativa, como o volume de interesse (VOI) e as abordagens baseadas em *voxel* são descritas mais abaixo. É explicada a situação atual dos bancos de dados normais disponíveis, e as suas aplicações fisiopatológicas e clínicas, tanto para PET quanto para SPECT.

4.2 – Padronização anatômica dos dados funcionais do cérebro

Os algoritmos de registo de imagem, são essenciais para analisar medições 3D funcionais/estruturais com uma certa orientação, como por exemplo o espaço estereotáxico. O estabelecimento de um padrão anatômico é eficaz na comparação de informações cerebrais *in vivo* e na análise de informações em todo o cérebro. O método de mapeamento cerebral anatômico ou estereotáxico, era usado em estudos de ativação de Tomografia por Emissão de Positrões (PET) para localizar pontos de ativação, com o subsequente objetivo de encontrar áreas hipometabólicas em imagens FDG-PET (Roland & Zilles, 1994).

A padronização/normalização anatômica e o co-registo são processos diferentes. Enquanto, a padronização permite transformar imagens do cérebro de vários indivíduos numa imagem de cérebro padrão; a co-registação, foca-se num único sujeito e combina uma imagem com outra de diferente modalidade, através de uma transformação de carácter rígido. Em termos matemáticos, ambos os processos transformam uma imagem em outra, reduzindo a função de custo, contudo a diferença algorítmica reside na questão de ser usada uma transformação não-linear ou rígida. Na normalização estuda-se grupos de sujeitos, onde as variações individuais são avaliadas estatisticamente (Senda, 2000).

O registo de imagem em estudos cerebrais pode dividir-se em duas grandes abordagens: a histórica, onde o cérebro de cada sujeito sofre transformações, fazendo corresponder todos os pontos de referência aos do cérebro padrão; a automatizada, onde a distribuição de radioatividade a ser correspondida, é medida pela similaridade de *voxels*. Nesta última abordagem, a diferença de contagens e o custo de informação mútua são os esquemas mais usados (Minoshima, Koeppe, Frey, & Kuhl, 1994).

4.3 – Técnicas Quantitativas de Análise de Dados

Depois de obtidos os dados da padronização anatômica, é preciso extrair as informações relevantes do paciente para comparar com os dados de controle. Tal comparação pode ser realizada por volumes de interesse (VOIs), que são definidos no espaço normalizado, de forma a amostrar automaticamente a atividade ou as distribuições paramétricas (Hammers, et al., 2003).

Existem pacotes de *software*, onde são implementadas estas abordagens baseadas em vóxeis, e que atualmente são o método mais usado na análise de imagens funcionais. Um exemplo de *software* é o *Statistical Parametric Mapping* (SPM), que analisa as imagens quantitativamente *voxel a voxel*, quer em estudos funcionais quer em estudos cerebrais estruturais (Zaidi, *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*, 2006).

4.3.1 – Análise baseada em voxel

Validação

As determinações de validação e sensibilidade para PET e SPECT realizam-se em estudos experimentais de simulação e delineamento. Os estudos de simulação apresentam limitações, como a ausência de efeitos de dispersão e a escassa otimização das etapas de pré-processamento antes da análise estatística (Zaidi, *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*, 2006).

Num estudo foi investigada uma estrutura experimental com a capacidade de incorporar esquemas de aquisição, correção física e reconstrução. Foi então construído um fantoma de subresolução, usando o fantoma de alta resolução de Hoffman e uma mistura do composto $^{99m}\text{TcO}_4^-$. O impacto das características de ativação, tais como os fatores de degradação física e técnica de reconstrução, foram estudados. Foram detetadas ativações de 24 mm de intensidade de 5% para os dados do ventilador, usando retroprojeção filtrada, com correção de atenuação e dispersão. Para um projeto único de 15 estudos de controle, só 24 mm (10% dos focos de ativação) é que foram detetados em níveis corrigidos para comparações múltiplas. Assim, conclui-se que, para estudos de ativação cognitiva é necessária uma configuração experimental ideal e um mínimo de 10 indivíduos para amostragem (Laere, et al., 2002).

Foram feitas melhorias nos procedimentos de análise de ativação. Em vez do uso de uma filtragem Gaussiana, a sensibilidade de deteção pode ser melhorada pela aplicação de um método de suavização adaptativa baseada num atlas (Davatzikos, Li, Herskovits, & Resnick, 2001).

Os testes de permutação não paramétricos, requerem suposições mínimas e são um meio intuitivo de analisar estatisticamente os dados experimentais de neuroimagens funcionais. Se as suposições forem válidas, o mapeamento estatístico apresenta resultados

semelhantes aos que se obtém através do SPM com um modelo linear geral. Por outro lado, aplicando uma estimativa de variância agregada em estudos de PET-SPECT individuais ou em conjuntos, estes testes superam o *software* SPM (Nichols & Holmes, 2002).

Projeções de Superfície Estereotáxica

Alguns estudos de PET e SPECT utilizam um processo 3D de Projeções de Superfície Estereotáxica (SSP-Neurostat), que combina a padronização do volume da imagem e a sua projeção de superfície. A projeção de superfície permite eliminar combinações radiais erradas entre sujeitos na distribuição de radioatividade, que perduram após a padronização do volume das imagens. A atividade cortical em sujeitos voluntários saudáveis vai evidenciar maior distribuição na massa cinzenta do que na radioatividade, devido ao volume parcial (Minoshima, Frey, Ishihara, Kuhl, & Koeppe, 1994).

De um modo geral, a projeção de superfície idealiza que o córtex cerebral é uma folha curva laminar a duas dimensões dobrada no espaço 3D, onde a informação do perfil radial é trivial. Esta idealização não se aplica em áreas cobertas por sulcos, visto que estes deveriam ser achatados, necessitando assim de maior resolução que as imagens PET (Senda, 2000).

4.3.2 – Abordagens de ROI e VOI

Atualmente, as análises das Regiões de Interesse (ROI) só têm proveito clínico se forem feitas de forma automática. Uma desvantagem do Volume de Interesse (VOI), são os volumes grandes, uma vez que o tamanho do VOI cria um efeito de suavização espacial. As técnicas baseadas em *voxel*, permitem identificar pequenos defeitos focais e afirmar que uma região do cérebro não se encontra normal (Acton & Friston, 1998).

Contudo, para o mesmo estudo, se for incluída uma variância suficiente das medidas do VOI, a análise baseada no VOI estereotáxico automatizado assemelha-se à análise baseada em *voxel*. Em alguns casos, a análise do VOI teve baixo desempenho em baixas frações de falso-positivo que a análise em *voxel*. Num outro caso clínico, descobriu-se que a classificação dos estudos cerebrais de SPECT tem auxílio de técnicas

anatômicas de padronização, e tendo em conta o estudo anterior, o SPM mostrou menor desempenho em baixas frações de falso-positivo (Liow, et al., 2000).

Assim, para estudos comparativos de técnicas de correção e reconstrução de imagem, pretende-se substituir a análise convencional baseada em VOI pelo SPM (Montandon, Slosman, & Zaidi, 2003).

4.4 – O impacto dos fatores de correção física

A análise de imagens PET e SPECT por *voxel* ou VOI, englobam muitas variáveis que têm efeito no resultado final. A aquisição e reconstrução, baseiam-se em fatores como a escolha do isótopo, o tempo de aquisição, a correção para a atenuação, entre outros (Links J. M., 1998).

A atividade real obtida na medição de imagens PET ou SPECT, acaba por ser degradada devido a fatores físicos, havendo assim, a necessidade de um processo de otimização, de forma a atenuar este problema. Portanto, é crucial estudar as técnicas de correção para estes fatores de degradação física, para melhorar o mapeamento do cérebro (Zaidi & Sossi, 2004).

4.5 – Bases de dados normais para PET e SPECT

Alguns estudos de fluxo sanguíneo cerebral regional (rCBF) de SPECT, usaram como radionuclídeos a ^{99m}Tc -hexametileno-propileno amina oxima (HMPAO) e o ^{99m}Tc -etilcisteína (ECD). Obtiveram-se diferenças na acumulação destes agentes, visto que as imagens padrão de HMPAO-SPECT e ECD-SPECT, apresentavam valores de perfusão distintos às imagens de rCBF-PET (Koyama, et al., 1997).

Em estudos de PET, o cálculo da perfusão pode ser feito com substâncias marcadas com ^{15}O . Contudo, em casos clínicos a semi-vida dos radionuclídeos é deveras importante. Como o ^{15}O possui uma semi-vida extremamente mais pequena que o ^{99m}Tc , 2 minutos e 6 horas respetivamente, dá-se preferência a este último para estabelecer o fluxo sanguíneo regional (Asenbaum, Brücke, Pirker, Pietrzyk, & Podreka, 1998).

Para um bom mapeamento cerebral, a existência de um grupo de referência é essencial. Para definir este grupo, é necessário que um número mínimo de fatores clínicos,

tais como doenças psiquiátricas ou abuso de substâncias, estejam a ser controlados. Contudo também se deve ter atenção a fatores gerais, como a idade ou o uso de cafeína, que podem confundir os resultados. Assim, tendo estes fatores em consideração é quase impossível criar uma base de dados com graus de liberdade suficientes. Portanto, a partilha de dados normais bem definidos é fundamental para que haja uma progressão no mapeamento (Newberg & Alavi, 2003).

As técnicas nucleares também têm a capacidade de visualizar um grande grupo de recetores. Por exemplo, em estudos neurológicos, foram captadas alterações nos sistemas neurotransmissores, como a dopamina e os benzodiazepínicos, em alguns estágios da doença. Esta técnica apresenta vantagens relativamente à técnica de perfusão, pois permite localizar especificamente distúrbios funcionais no cérebro e possibilita um diagnóstico precoce de distúrbios neuropsiquiátricos (Tikosfky, Ichise, & Seibyl, 1999).

4.6 – Aplicações Fisiopatológicas e Clínicas

Para descrever aplicações clínicas em que um sujeito tem um grupo normal como comparação, vai ser abordado um estudo de uma doença crônica mental, a demência. A demência usa como diagnóstico critérios clínicos, sendo que em imagens funcionais é possível visualizar mudanças específicas. Os sintomas iniciais dos diferentes tipos de demência podem ser parecidos, mas o tratamento varia consoante o diagnóstico e os padrões de metabolismo observados pela demência em questão (Okamura, et al., 2001).

Num estudo de demência do tipo Alzheimer (DAT) muito precoce, através de análises automáticas, foi possível provar que o metabolismo diminui mais rápido no córtex cingulado posterior e no precuneus (Figura 4.1). Tal diminuição é causada pela destruição das conexões aferentes das células nervosas na primeira zona a ser afetada, a zona anterior do córtex entorrinal. Com a progressão da doença, nota-se uma diminuição do metabolismo nas estruturas temporais mediais e no córtex de associação parietotemporal (Minoshima, et al., 1997).

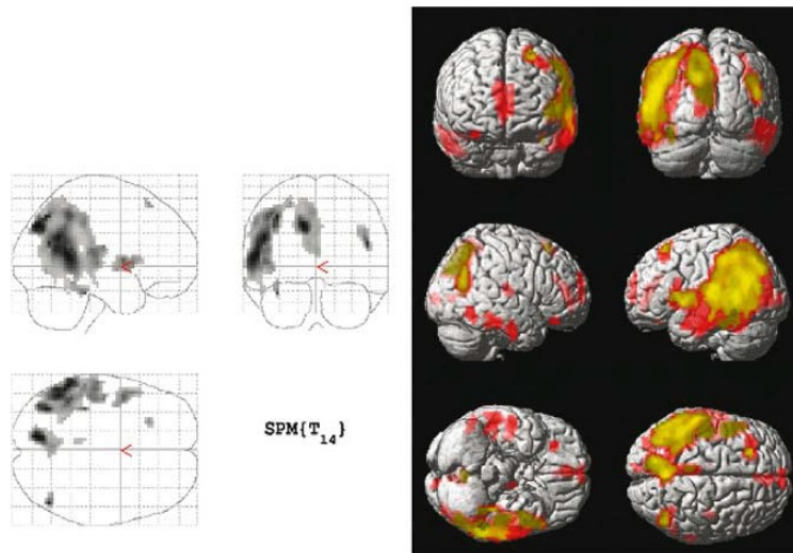


Figura 4.1 – Análise SPM de DAT moderada com SPECT 99mTc-ECD. Comparação de um sujeito com 15 voluntários saudáveis. Esquerda: representação cerebral em vidro de reduções significativas na perfusão; Direita: representação 3D num modelo de imagem MR. As diminuições na perfusão são mostradas para dois limiares pheight = 0,01 (vermelho) e pheight = 0,001 (amarelo) (Zaidi, 2006)

Com a ajuda do PET e SPECT, a análise dos efeitos terapêuticos para novos tratamentos introduzidos na DAT torna-se mais simples, havendo casos onde se verificou um aumento do fluxo regional após o tratamento com donepezil (Staff, Gemmell, Shanks, Murray, & Venneri, 2000).

O fármaco mais económico e com maior precisão de diagnóstico para a DAT é o ^{18}F FDG-PET (Silverman, et al., 2002). O maior estudo baseado em *voxel* para DAT, foi um ensaio multicêntrico, com 110 controlos normais e 395 pacientes com DAT. Nas regiões relacionadas á DAT, no grupo dos normais, o indicador de anormalidade metabólica registou 93% de sensibilidade e especificidade para uma DAT leve a moderada. Numa DAT muito leve a sensibilidade baixou para 84% (Herholz, et al., 2002).

Em PET, o limite para diferenciar voluntários saudáveis e pacientes é menos sensível do que em SPECT, e as propriedades encontradas nos córtex frontal, temporobasal e temporomesial e no cerebelo podem variar nas duas técnicas. O *software* SPM possibilita uma análise melhor dos exames SPECT em pacientes com DAT. Nos estudos de DAT, o cerebelo é muito usado como região de referência, portanto foi desenvolvido um método que calcula a captação média do traçador cerebelar que pode ser usado apenas na atividade do cerebelo antes da execução da análise SPM. Conclui-se que, na normalização do cerebelo as anormalidades eram maiores e os resultados eram mais precisos do que na normalização global (Soonawala, et al., 2002).

4.7 – Resumo

A análise do cérebro, independentemente do agente automático de imagens de emissão funcional, leva a uma variabilidade de análise reduzida e maior sensibilidade diagnóstica em casos fisiopatológicos. No entanto, a avaliação clínica não pode ser facilmente automatizada. Os métodos automáticos de análise de imagem são importantes, contudo devem ser considerados como ferramentas complementares no diagnóstico.

A interpretação das alterações vistas em SPECT ou PET, necessita de grandes conhecimentos, tais como fisiologia, fisiopatologia e ciência clínica, que é difícil de incorporar em um algoritmo de decisão simples. Contudo, a imagem nuclear quantitativa do cérebro continuará a apresentar um papel importante no desenvolvimento de bases de dados comuns.

Nos próximos anos, a genética, a neurociência molecular e a imagem possivelmente vão aumentar a compreensão da fisiopatologia das doenças clínicas psiquiátricas e neurológicas, obtendo-se melhores diagnósticos e tratamentos.

Capítulo 5

Trabalho experimental

5.1 – Introdução

Neste capítulo são apresentadas as etapas fundamentais realizadas no desenvolvimento do algoritmo computacional e técnicas de processamento de imagem utilizadas nas imagens de Tomografia por Emissão de Positrões (PET) cerebrais.

Também são abordados neste capítulo os resultados e discussão dos dados obtidos através da implementação do algoritmo desenvolvido e implementado em Matlab. Os resultados compreendem a análise dos dados entre os diferentes grupos de estudo (Eutiroideu, Hipotiroideu e estimulação por TSHr) e a análise dos dados entre os diferentes tempos de aquisição (1h, 2h e 30min).

5.2 – Descrição da Amostragem de Pacientes

Foi feito um estudo no Hospital Lusíadas no Porto, onde foram selecionados 12 pacientes, 9 mulheres e 3 homens, com uma média de idades de 47 ± 12.9 anos, todos sujeitos a tiroidectomia total e posterior ablação por I-131, a fazerem terapêutica de substituição com Levotiroxina. Desta amostra de 12 doentes, 6 efetuaram PET Cerebral ao fim de 1 mês de paragem da Levotiroxina e os restantes 6 efetuaram PET Cerebral após estimulação por TSHr. Por fim, todos os doentes efetuaram PET Cerebral Basal no estado eutiroideu, tendo sido avaliados por um neuropsicólogo em todas as sessões de

aquisição de imagem. Na Tabela 5.1, encontra-se uma breve descrição da amostragem dos pacientes.

Tabela 5.1 – Descrição dos doentes.

Doentes	Idade	Condição
Doente 1	62	Hipotiroidismo induzido
Doente 2	42	
Doente 3	33	
Doente 4	37	
Doente 5	67	
Doente 6	21	
Doente 7	50	Estimulação por TSHr
Doente 8	53	
Doente 9	49	
Doente 10	47	
Doente 11	41	
Doente 12	64	
Média das idades =	47 ± 12.9	

Os doentes efetuaram estudos cerebrais com ^{18}F -FDG e PET-CT aos 30 minutos, 1 e 2 horas após administração do radiofármaco; 30 minutos de emissão e estudo de CT com 80 mA, velocidade de rotação 22.5, *pitch* 1.5 e 120 kV. As imagens de PET foram obtidas após reconstrução pelo algoritmo *Reprojection*, filtro transaxial *Hanning* 4,0 mm, filtro axial *Ramp* 8,5mm e matriz 128x128. As imagens de PET utilizadas são tridimensionais, tendo dimensão de 96x114x96, ou seja cada imagem é constituída por 96 *slices*.

O algoritmo em questão para o seu devido funcionamento tem de ter no total um conjunto de 72 imagens, 24 para cada tempo de aquisição. Ou seja, para o tempo de aquisição de 1h tem 12 imagens do estado eutiroideu, 6 do estado hipotiroideu e 6 de estimulação por TSHr, como indicado na Tabela 5.2.

Tabela 5.2 – Total de imagens em utilização.

		Tempo de aquisição de imagem			Total
		1h	2h	30min	
Estado	Eutiroideu	12	12	12	36
	Hipotiroideu	6	6	6	18
	Estimulação por TSHr	6	6	6	18
					72

5.3 – Pré-processamento das imagens

As imagens usadas na presente Dissertação têm formato *Neuroimaging Informatics Technology Initiative* (NIfTI), extensão .nii. As imagens de entrada utilizadas no programa já estavam alinhadas, suavizadas e normalizadas, pelo software *Statistical Parametric Mapping* (SPM). O alinhamento é necessário para corrigir o movimento do sujeito durante as aquisições de imagem. Este processo usa uma transformação rígida para manipular os *scans*, e por sucessivas tentativas, tenta encontrar a melhor modificação para reduzir a diferença entre os dois *scans*. Na normalização são aplicadas deformações não-lineares para forçar a correspondência entre uma tomografia PET específica e um *template* de referência. O algoritmo usado reduz a diferença quadrada residual entre a imagem a ser normalizada e o *template*. Para finalizar o pré-processamento, as imagens sofrem um processo de suavização de forma a corrigir pequenas diferenças funcionais ou anatômicas ainda existentes. A suavização é obtida através da convolução dos dados da imagem com um *Kernel* de suavização Gaussiano (Ashburner, et al., 2018).

Quando estes processos estiverem concluídos, as imagens são guardadas em formato NIfTI e estão prontas a ser usadas. De seguida as imagens são carregadas para o *software* Matlab para serem processadas e analisadas.

5.4 – Métodos

Na presente Dissertação o *software* de programação utilizado é o Matlab. O algoritmo computacional automático desenvolvido, utiliza a função $[out, \sim] = readnifti(filename)$ para carregar as imagens NIfTI do conjunto de doentes em estudo para o Matlab.

Inicialmente, foi calculada uma imagem média de cada *slice* para o conjunto de doentes através da função $mean(A, dim)$, tendo em conta os três estados da doença

(Eutiroidismo, Hipotiroidismo e estimulação por TSHr) e os tempos de aquisição de imagem (1h, 2h e 30min). Com o auxílio da função $std(A, dim)$, calculou-se uma imagem com valores de desvio padrão de cada *slice* para o conjunto de doentes, da mesma forma que se calculou a imagem média.

De seguida, através das imagens médias e de desvio padrão geradas, foram calculadas as diferenças em *z-scores* existentes entre as imagens.

Por fim, nas imagens obtidas das diferenças, através da função $roipoly(I)$, são definidas regiões de interesse e calculadas as suas propriedades, nomeadamente soma, a média, o desvio padrão, o valor máximo e o valor mínimo dos pixéis.

5.5 – Descrição do algoritmo

Na Figura 5.1, está representado um fluxograma dos passos efetuados pela implementação do algoritmo desenvolvido.

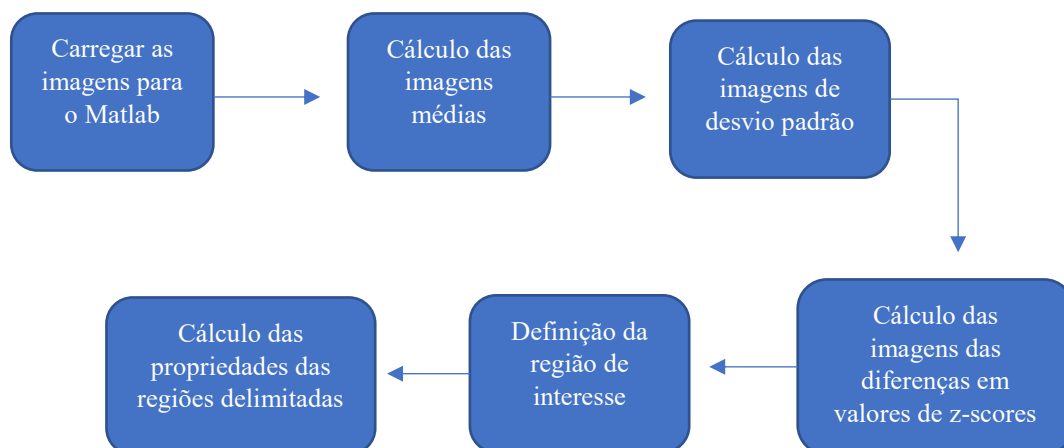


Figura 5.1 – Fluxograma da execução do algoritmo desenvolvido.

Depois de todas as imagens serem carregadas, procedeu-se à realização de uma imagem média dos doentes para cada grupo em estudo, tendo em conta os três tempos de aquisição de imagem. Recorreu-se à função $mean(A, dim)$, que calcula a média de A ao longo da dimensão (dim) definida. A média das imagens é feita pixel a pixel. Considerando as imagens dos doentes do estado eutiroides de 1h (1 a 12) e todos os pixéis das imagens, a função $mean(A, dim)$ o que faz é adicionar os pixéis do doente 1, com os pixéis correspondentes do doente 2, e assim sucessivamente até ao 12, e no fim dividir

pelo número total de doentes, ou seja 12. Nas imagens dos estados de hipotiroidismo e estimulação por TSHr, como os doentes estão igualmente divididos pelos dois grupos, o processo é semelhante, a única diferença é que no fim divide-se a soma dos pixéis por 6. Assim, tendo em conta os três grupos em estudo e os diferentes tempos de aquisição, no total obtiveram-se 9 imagens médias representativas, 3 para o estado eutiroideu (1h, 2h e 30min), 3 para o estado hipotiroideu (1h, 2h e 30min) e 3 para o estado de estimulação por TSHr (1h, 2h e 30min). Pode verificar-se o processo da média na Figura 5.2, tomando como exemplo uma matriz de 3x3 pixéis de todas as imagens, para o *slice* 50 do tempo de aquisição de 1h.

Tempo de aquisição de 1h: Slice 50

Estado Eutiroideu

$$\left(\begin{array}{|c|c|c|} \hline \text{Doente 1} & & \\ \hline 1,245 & 1,253 & 1,168 \\ \hline 1,138 & 1,139 & 1,075 \\ \hline 0,972 & 0,955 & 0,917 \\ \hline \end{array} + \begin{array}{|c|c|c|} \hline \text{Doente 2} & & \\ \hline 1,023 & 1,049 & 1,013 \\ \hline 1,196 & 1,195 & 1,127 \\ \hline 1,278 & 1,252 & 1,132 \\ \hline \end{array} + \dots + \begin{array}{|c|c|c|} \hline \text{Doente 12} & & \\ \hline 1,181 & 1,033 & 0,950 \\ \hline 1,324 & 1,202 & 1,122 \\ \hline 1,297 & 1,182 & 1,117 \\ \hline \end{array} \right) / 12 = \begin{array}{|c|c|c|} \hline \text{Imagem média final} & & \\ \hline 1,146 & 1,101 & 1,048 \\ \hline 1,256 & 1,200 & 1,137 \\ \hline 1,225 & 1,160 & 1,089 \\ \hline \end{array}$$

Hipotiroidismo

$$\left(\begin{array}{|c|c|c|} \hline \text{Doente 1} & & \\ \hline 1,250 & 1,274 & 1,229 \\ \hline 1,195 & 1,147 & 1,049 \\ \hline 1,022 & 0,962 & 0,854 \\ \hline \end{array} + \begin{array}{|c|c|c|} \hline \text{Doente 2} & & \\ \hline 1,090 & 1,042 & 1,013 \\ \hline 1,265 & 1,224 & 1,190 \\ \hline 1,290 & 1,275 & 1,238 \\ \hline \end{array} + \dots + \begin{array}{|c|c|c|} \hline \text{Doente 6} & & \\ \hline 1,063 & 1,076 & 1,045 \\ \hline 1,201 & 1,166 & 1,084 \\ \hline 1,200 & 1,118 & 1,014 \\ \hline \end{array} \right) / 6 = \begin{array}{|c|c|c|} \hline \text{Imagem média final} & & \\ \hline 1,143 & 1,111 & 1,072 \\ \hline 1,254 & 1,195 & 1,139 \\ \hline 1,220 & 1,154 & 1,081 \\ \hline \end{array}$$

Figura 5.2 – Processo da média das imagens.

Da mesma forma que se calculou as imagens médias, calculou-se também as imagens de desvio padrão, que irão ser utilizadas para o cálculo das diferenças.

Uma vez obtidas as imagens médias e de desvio padrão, o próximo passo é encontrar as diferenças existentes. Para isso dividiu-se esta análise em duas abordagens: análise entre os diferentes grupos de estudo e a análise entre os diferentes tempos de aquisição. Na análise entre os diferentes grupos de estudo, para os três tempos de aquisição, o que o algoritmo faz é calcular as diferenças existentes entre os grupos Eutiroideu – Hipotiroideu e Eutiroideu – estimulação por TSHr. Na análise entre os diferentes tempos de aquisição, para os três grupos em estudo, o algoritmo calcula as diferenças existentes entre os tempos de aquisição de 30min – 1h e 30min – 2h. Considerando as imagens médias e de desvio padrão X e Y para o cálculo das diferenças, o algoritmo faz uma operação de subtração em cada pixel da imagem média X pelo pixel correspondente na imagem média Y e de seguida divide pela média da soma dos desvios padrão de X com Y:

$$\frac{(\bar{X}-\bar{Y})}{\left(\frac{std(X)+std(Y)}{2}\right)} \quad (5.1)$$

obtendo-se uma imagem em valores de *z-scores*, que são valores padronizados com base na distribuição normal, que descrevem a distância da média em termos de unidades de desvio padrão (Mosby, 2012). Para valores de *z-scores* entre -2 e 2, diz-se que as diferenças encontradas são normais, no entanto para valores <-2 e >2 diz-se que as diferenças encontradas são significativas. O cálculo das diferenças entre as imagens é feita pixel a pixel, com as imagens médias e de desvio padrão. Na análise entre os diferentes tempos de aquisição, para o cálculo das diferenças entre os grupos Eutiroideu – Hipotiroideu, considerando o tempo de 1h e o *slice* 50, o que o algoritmo faz é subtrair o valor de cada pixel da imagem média Eutiroideu pelo valor do pixel correspondente na imagem média Hipotiroideu, e dividir esse valor pela média da soma das imagens de desvio padrão Eutiroideu e Hipotiroideu. Como resultado obtém-se a imagem de saída das diferenças em cada pixel em *z-scores*. Considerando a mesma matriz de 3x3, utilizada como exemplo no processo da média, a Figura 5.3 ilustra o processo das diferenças.

Tempo de aquisição de 1h: Slice 50

Diferenças entre Eutiroideu e Hipotiroideu

Imagem média Eutiroideu		
1,146	1,101	1,048
1,256	1,200	1,137
1,225	1,160	1,089

-

Imagem média Hipotiroideu		
1,143	1,111	1,072
1,254	1,195	1,139
1,220	1,154	1,081

=

Imagem das diferenças		
0,022	-0,092	-0,217
0,014	0,041	-0,020
0,027	0,037	0,054

 $\frac{1}{2} \times \left(\begin{array}{|c|c|c|} \hline \text{Imagem std Eutiroideu} & & \\ \hline 0,120 & 0,111 & 0,110 \\ \hline 0,151 & 0,145 & 0,145 \\ \hline 0,194 & 0,191 & 0,178 \\ \hline \end{array} + \begin{array}{|c|c|c|} \hline \text{Imagem std Hipotiroideu} & & \\ \hline 0,129 & 0,123 & 0,116 \\ \hline 0,122 & 0,098 & 0,096 \\ \hline 0,134 & 0,120 & 0,129 \\ \hline \end{array} \right)$

Figura 5.3 – Cálculo das diferenças entre as imagens.

No final obtêm-se 12 imagens correspondentes às diferenças, 6 em cada análise.

Após a obtenção das imagens das diferenças, o passo seguinte foi perceber se as diferenças encontradas entre as imagens são significativas ou não. Sendo assim, considerando as imagens das diferenças em *z-scores*, através da função *roipoly(I)*, é possível definir uma região de interesse através da definição de um conjunto de pontos na imagem. Posteriormente, o algoritmo calcula as propriedades existentes na região

previamente definida, nomeadamente a soma, a média, o desvio padrão, o valor máximo e o valor mínimo dos pixéis, possibilitando uma melhor análise dos resultados.

As imagens apresentam uma escala de cores em tons de cinza, o que significa que quanto mais preta ou mais branca for a intensidade dos pixéis mais significativas serão as diferenças. Definir uma região de interesse na imagem das diferenças e calcular as suas propriedades, permite avaliar se os pixéis muito pretos ou muito brancos, apresentam valores de diferenças significativos ou não.

5.6 – Funcionamento da Implementação Desenvolvida

Na Figura 5.4, encontra-se a representação de um fluxograma dos passos que o utilizador da implementação desenvolvida deve efetuar durante a sua utilização.

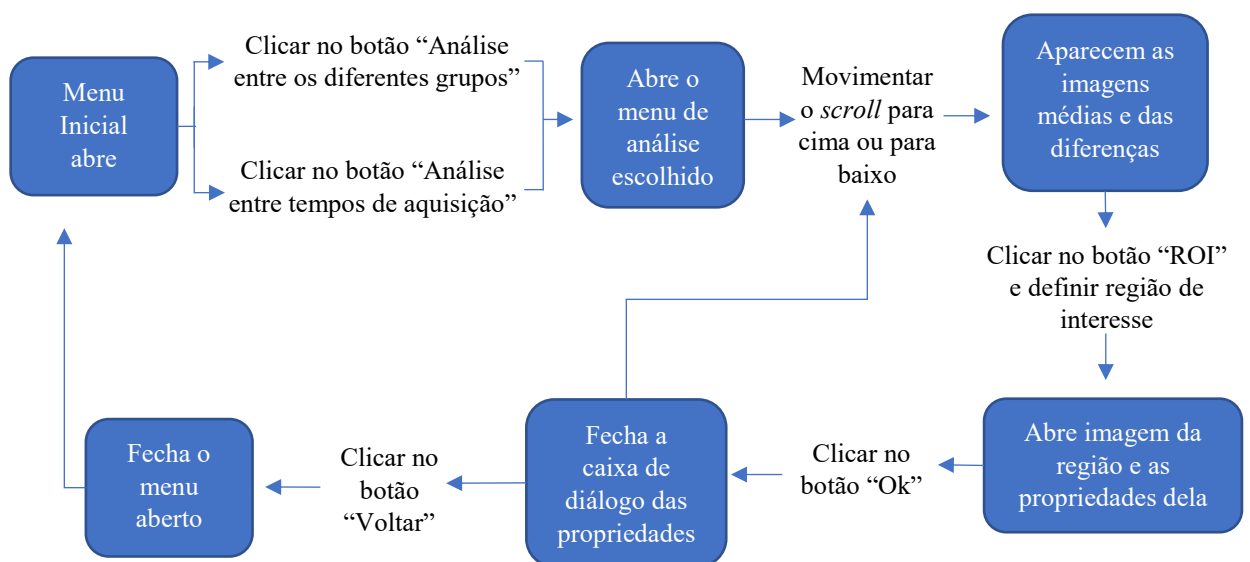


Figura 5.4 – Fluxograma da utilização do programa.

O programa inicia com a abertura de uma janela de interface principal, onde é possível escolher entre as duas opções de análise de imagem: análise entre os diferentes grupos de estudo e a análise entre os diferentes tempos de aquisição, como se pode ver na Figura 5.5.

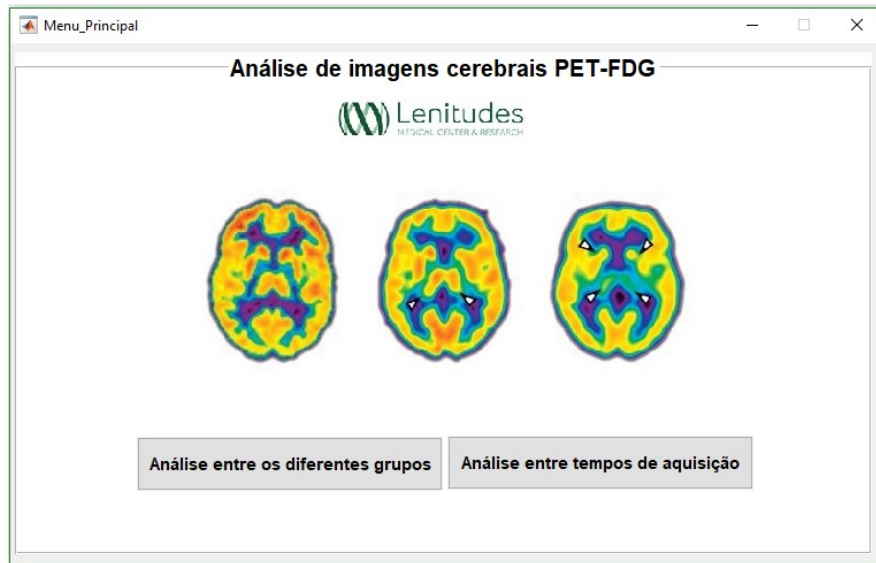


Figura 5.5 – Janela de interface inicial.

Escolhendo a opção “Análise entre os diferentes grupos”, a janela de interface inicial é fechada e abre-se uma nova, correspondente à análise de imagem escolhida, ilustrado na Figura 5.6 e dividido em algumas zonas numeradas de 1 a 9.

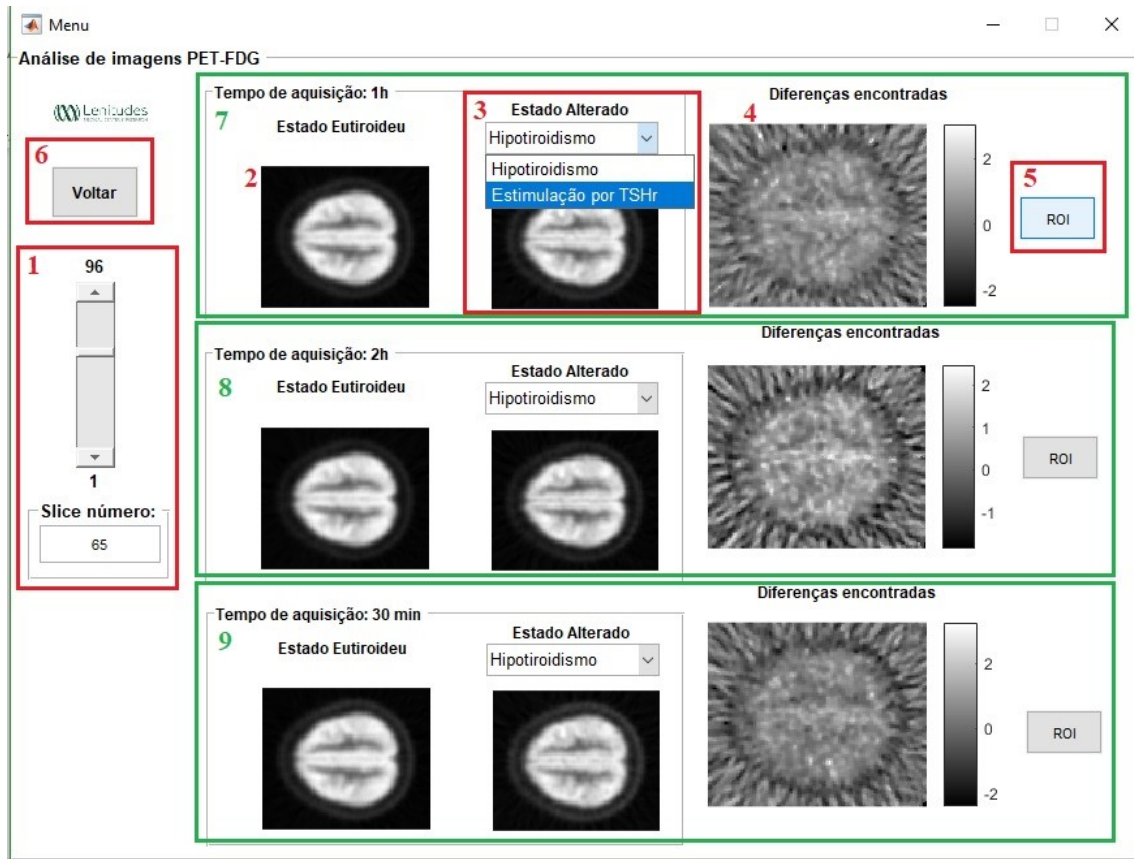


Figura 5.6 – Janela de interface da análise entre os diferentes grupos.

A zona 1 é composta por um *scroll*, que permite visualizar os diferentes *slices* das imagens. Carregando uma vez na seta para cima as imagens avançam para o *slice* seguinte, se carregar na seta para baixo as imagens vão para o *slice* anterior. Na caixa de texto referente ao “Slice número:”, está representado o *slice* que estamos a analisar, este muda á medida que se mexe no *scroll*. Na zona número 2, aparece automaticamente a imagem média do estado Eutiroideu. Na zona 3, existe um *popup* menu com duas opções de escolha: Hipotiroidismo e estimulação por TSHr. A imagem abaixo do *popup* menu muda consoante a opção escolhida. A zona número 4 diz respeito á imagem em *z-scores* das diferenças encontradas entre as imagens das zonas 2 e 3. Na zona 5, encontra-se o botão “ROI”, que permite marcar pontos na imagem das diferenças e definir uma região de interesse para melhor análise das mesmas. Uma vez definida essa região, abre uma imagem á parte da mesma e abre também uma caixa de diálogo com as propriedades calculadas da região. Por fim, a zona 6 permite voltar ao menu inicial, possibilitando a escolha da outra análise de imagem, que apresenta o mesmo princípio de funcionamento da análise descrita. As zonas delineadas a verde, correspondem aos diferentes tempos de aquisição de imagem. O funcionamento explicado acima é igual para os 3 tempos de aquisição, a única diferença é que na zona 7 são apenas usadas as imagens de 1h, na 8 as de 2h e na 9 as de 30min.

5.7 – Análise e discussão dos resultados obtidos

Nesta secção são abordados os resultados que dizem respeito às diferenças encontradas entre os grupos Eutiroideu – Hipotiroideu e Eutiroideu – estimulação por TSHr para cada tempo de aquisição de imagem (1h, 2h e 30min) e os resultados correspondentes às diferenças encontradas entre os tempos de aquisição de 30min – 1h e 30min – 2h para os diferentes grupos em estudo.

De um modo global, não se pode dizer que há regiões específicas com alterações do metabolismo da glicose, porém pode dizer-se que há uma maior quantidade de diferenças encontradas entre os grupos Eutiroideu – Hipotiroideu em relação aos grupos Eutiroideu – estimulação por TSHr, onde não existem diferenças. Isto deve-se à quantidade de radiofármaco que é captado nas diferentes situações em estudo. No grupo Eutiroideu – Hipotiroideu, a quantidade de radiofármaco captada no estado eutiroideu é superior á quantidade captada no estado hipotiroideu, daí haver mais diferenças. Já no

grupo Eutiroideu – estimulação por TSHr, a captação de radiofármaco é semelhante em ambos os estados, daí as diferenças serem mínimas ou nulas até, uma vez que todos os valores da imagem em *z-scores* se encontram entre -2 e 2, classificando-se como diferenças normais.

Nas Figuras 5.7a e 5.8a pode observar-se os *slices* número 35 e 42, respetivamente, das diferenças Eutiroideu – Hipotiroideu. Analisando ambas as figuras das diferenças, consegue perceber-se que não existe em nenhuma delas uma zona específica do cérebro com valores de intensidade muito claros ou muito escuros. Ou seja, não é possível identificar diretamente uma zona com diferenças significativas. Assim sendo, nas Figuras 5.7b e 5.8b, pode observar-se duas regiões de interesse definidas para os dois *slices*, tendo em conta a intensidade dos pixéis. Na Tabela 5.3, correspondente ao *slice* da Figura 5.7, a região definida apresenta uma média de 0.01 ± 0.11 , um valor máximo de pixel de 2.10 e um valor mínimo de 0. De facto, essa região apresenta diferenças significativas pois apresenta valores de intensidade superiores a 2 ($2.10 > 2$), contudo como a média dos pixéis é muito baixa, as diferenças dessa região não podem ser avaliadas como significativas. Na Tabela 5.4, correspondente ao *slice* da Figura 5.8, a região definida apresenta uma média de 0.01 ± 0.10 , sendo esta baixa, um valor máximo de pixel de 1.99 e um valor mínimo de -0.06. Ou seja, todos os pixéis contidos na área delimitada apresentam valores entre -2 e 2.

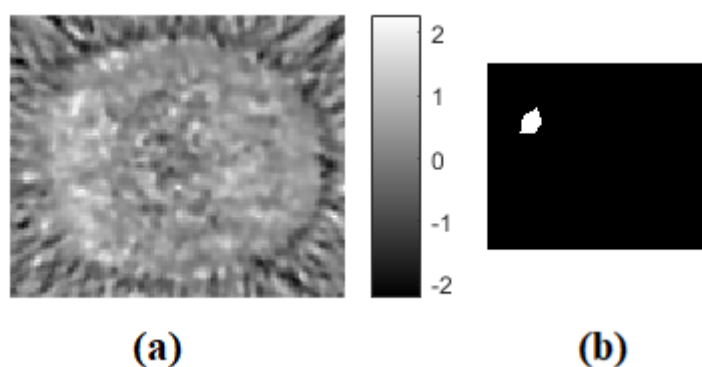


Figura 5.7 – *Slice* 35: (a) Diferenças Eutiroideu – Hipotiroideu em *z-scores*; (b) Região de interesse definida.

Tabela 5.3 – Valores de intensidade dos pixéis da região de interesse da Figura 5.7b.

<i>Valor máximo</i>	<i>Valor mínimo</i>	<i>Média e desvio padrão</i>
2.10	0.00	0.01 ± 0.11

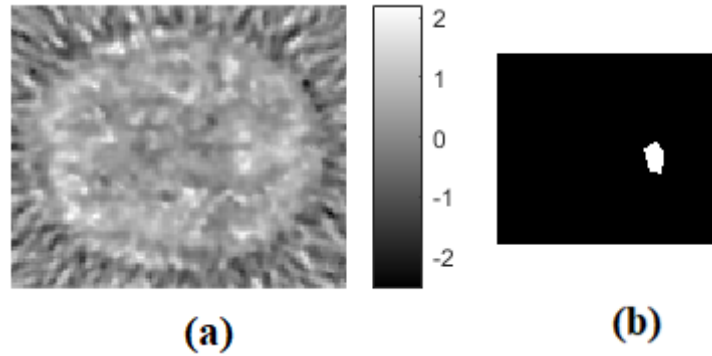


Figura 5.8 – *Slice 42*: (a) Diferenças Eutiroideu – Hipotiroideu em *z-scores*; (b) Região de interesse definida.

Tabela 5.4 – Valores de intensidade dos pixels da região de interesse da Figura 5.8b.

<i>Valor máximo</i>	<i>Valor mínimo</i>	<i>Média e desvio padrão</i>
1.99	-0.06	0.01 ± 0.10

Na Figura 5.9 pode observar-se uma imagem das diferenças Eutiroideu – estimulação por TSHr (Figura 5.9a) e a região de interesse definida (Figura 5.9b), que neste caso é todo o cérebro. Analisando a Figura 5.9 e a Tabela 5.5 correspondente às diferenças Eutiroideu – estimulação por TSHr, pode inferir-se que a região definida apresenta uma média muito baixa de -0.01 ± 0.24 , um valor máximo de pixel de 1.15 e um valor mínimo de -1.51. Ou seja, todos os pixels da área delimitada apresentam valores entre -2 e 2, podendo concluir-se que não existem diferenças significativas entre estes dois estados.

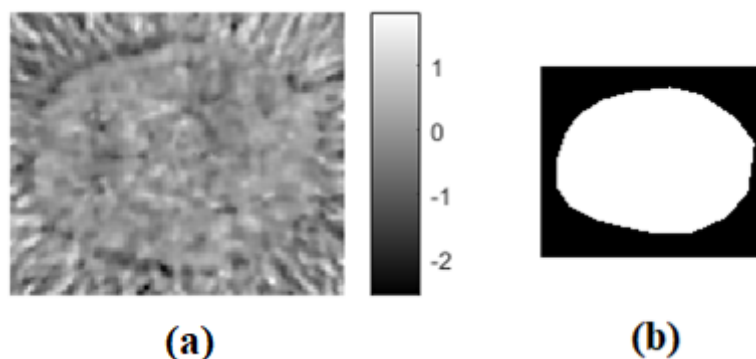


Figura 5.9 – *Slice 42*: (a) Diferenças Eutiroideu – estimulação por TSHr em *z-scores*; (b) Região de interesse definida.

Tabela 5.5 – Valores de intensidade dos pixels da região de interesse da Figura 5.9b.

<i>Valor máximo</i>	<i>Valor mínimo</i>	<i>Média e desvio padrão</i>
1.15	-1.51	-0.01 ± 0.24

Globalmente, pode concluir-se que apesar de existirem algumas diferenças significativas entre o estado eutiroideu e o estado hipotiroideu, não é possível delimitar uma zona de referência no cérebro e admitir que existem diferenças em grande parte dessa zona. Já no grupo eutiroideu e estimulação por TSHr, pode concluir-se que não existem diferenças significativas entre os dois estados.

Relativamente á análise das diferenças entre os tempos de aquisição de imagem, para o estado Eutiroideu, na Figura 5.10, pode observar-se as diferenças entre os tempos de 30min – 1h (figura 5.10a) e todo o cérebro definido como região de interesse (Figura 5.10b). A Figura 5.11 representa as diferenças entre os tempos de 30min – 2h (Figura 5.11a) e todo o cérebro definido como região de interesse (Figura 5.11b). Na Tabela 5.6, correspondente à Figura 5.10, repara-se que a região definida apresenta uma média de -0.07 ± 0.21 , um valor máximo de pixel de 1.20 e um valor mínimo de -0.93 . A Tabela 5.7, é referente á Figura 5.11, e a região definida apresenta uma média de -0.23 ± 0.40 , um valor máximo de pixel de 1.57 e um valor mínimo de -1.67 .

Uma vez que a região definida em ambas as figuras corresponde ao cérebro como um todo, pode inferir-se que as diferenças são mais evidentes entre os tempos de 30min – 2h, que apresentam uma média de valores de -0.23 , do que entre os tempos de 30min – 1h, que têm uma média de valores de -0.07 . Isto acontece porque nas imagens de 2 horas pós injeção do radiofármaco, irá haver menos atividade de fundo, melhorando a razão órgão alvo/fundo e por consequência melhora o contraste na imagem.

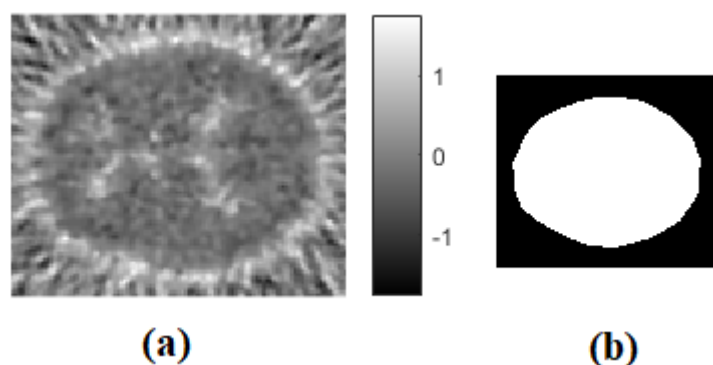


Figure 5.10 – Slice 44: (a) Diferenças 30min – 1h em z-scores; (b) Região de interesse definida.

Tabela 5.6 – Valores de intensidade dos pixéis da região de interesse da Figura 5.10b.

<i>Valor máximo</i>	<i>Valor mínimo</i>	<i>Média e desvio padrão</i>
1.20	-0.93	-0.07 ± 0.21

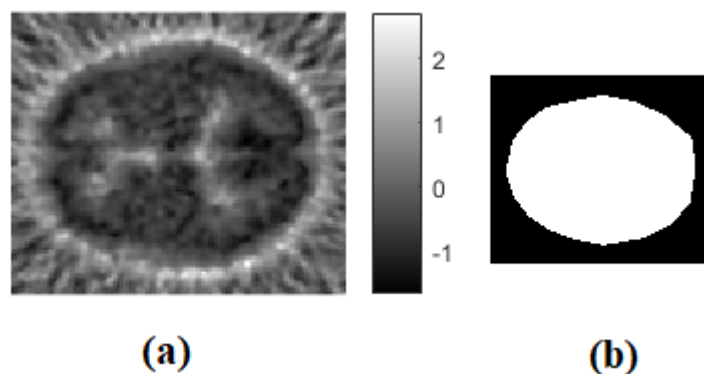


Figura 5.11 – Slice 44: (a) Diferenças 30min – 2h em z-scores; (b) Região de interesse definida.

Tabela 5.7 – Valores de intensidade dos pixéis da região de interesse da Figura 5.11b.

<i>Valor máximo</i>	<i>Valor mínimo</i>	<i>Média e desvio padrão</i>
1.57	-1.67	-0.23 ± 0.40

O objetivo do algoritmo automático desenvolvido na presente Dissertação é evidenciar e avaliar as diferenças existentes entre os grupos em estudo. Contudo, as diferenças encontradas quer em Eutiroidismo – Hipotiroidismo e Eutiroidismo – estimulação por TSHr não são assim tão perceptíveis, como deveria de ser esperado. Isto deve-se ao facto das imagens PET adquiridas para o estudo, não divergirem muito entre si, fazendo com que as diferenças entre elas sejam praticamente inexistentes.

No entanto, o algoritmo é funcional e de facto permite encontrar e avaliar as diferenças que possam existir entre duas imagens, sendo esta comparação feita entre uma imagem de um estado normal do cérebro, com uma imagem do cérebro afetada por uma determinada doença.

5.8 – Resumo

Para encontrar as diferenças metabólicas existentes entre as imagens dos diferentes estados em estudo, calcularam-se as imagens médias e de desvio padrão de cada estado, fazendo-se a subtração das imagens médias e posterior divisão pela média das imagens de desvio padrão, obtendo-se as imagens das diferenças em valores de *z-scores*.

Para definir regiões de interesse do cérebro foi utilizada uma função de distribuição de pontos, a *roipoly(I)* e foram definidas algumas regiões do cérebro e calculadas as suas propriedades para posterior análise.

De um modo global, pode dizer-se que existem diferenças entre os estados Eutiroideu – Hipotiroideu, embora a nível regional não seja possível identificar uma região do cérebro que possua diferenças significativas. As diferenças entre os estados Eutiroideu – estimulação por TSHr são inexistentes. Quanto às diferenças entre os tempos de aquisição de 30min – 1h e 30min – 2h, através da região de interesse definida, percebeu-se que para os 30min – 2h as diferenças são maiores que nos 30min – 1h.

Capítulo 6

Conclusões e Trabalho Futuro

Com esta Dissertação foi possível abordar e aprofundar os conhecimentos acerca de metodologias usuais na área da Visão Computacional para análise e quantificação de imagens PET cerebrais de pacientes com tiroidectomia total. Tornou-se possível implementar as técnicas desenvolvidas em casos reais, especificamente num estudo de comparação do metabolismo da glicose no SNC, em pacientes com tiroidectomia total com o uso de substitutos da tiroide durante: hipotiroidismo induzido, estado eutiroideu e sob estimulação por TSHr. Também foi possível aprofundar os conhecimentos da instrumentação e aquisição de imagem da Tomografia por emissão de positrões.

Na componente prática desta Dissertação realizou-se uma comparação e avaliação do comportamento do metabolismo da glicose a nível cerebral, utilizando um algoritmo computacional automático. Os resultados obtidos através da utilização do algoritmo desenvolvido, permitem inferir que de um modo global, foram encontradas um maior número de diferenças entre o grupo Eutiroideu e Hipotiroideu, contudo essas diferenças não são bem definidas em regiões, sendo impossível fazer qualquer tipo de avaliação metabólica. Já na análise entre o grupo Eutiroideu e estimulação por TSHr, como seria de esperar não foram encontradas nenhuma diferenças. Considerando o tempo de aquisição de imagens de 30min, 1h e 2h, foi ainda possível verificar que o ideal seria usar apenas as imagens cujo tempo de aquisição é de 2h, uma vez que após a injeção do radiofármaco, a atividade de fundo diminui, melhorando a razão órgão alvo/fundo e o contraste na imagem.

No seguimento do trabalho da presente Dissertação, e como perspectiva futura, sugere-se o aumento de número de casos de estudo, uma vez que pode gerar resultados de diferenças metabólicas mais satisfatórios. Outra forma de melhorar o algoritmo desenvolvido e implementado nesta Dissertação será torná-lo mais automático, isto conseguir-se-ia através da realização automática do alinhamento, suavização e normalização das imagens e da definição automática das regiões de interesse.

Referências

- About Thyroid Cancer. (15 de Abril de 2016). Obtido de American Cancer Society: <https://www.cancer.org>
- Acharya, T., & Ray, A. K. (2005). *Image Processing: Principles and Applications* (1st ed.). New Jersey: John Willey & Sons, Inc.
- Acton, P. D., & Friston, K. J. (1998). Statistical parametric mapping in functional neuroimaging: beyond PET and fMRI activation studies. *European Journal of Nuclear Medicine*, 663-667.
- Asenbaum, S., Brücke, T., Pirker, W., Pietrzyk, U., & Podreka, I. (1998). Imaging of Cerebral Blood Flow with Technetium-99m-HMPAO and Technetium-99m-ECD: A Comparison. *Journal of Nuclear Medicine*, 613-618.
- Ashburner, J., Barnes, G., Chen, C.-C., Daunizeau, J., Flandin, G., Friston, K., . . . Phillips, C. (2018). *SPM12 Manual*. London.
- Bailey, D. L., Humm, J. L., Todd-Pokropek, A., & Aswegen, A. v. (2014). *Nuclear Medicine Physics: A Handbook for Teachers and Students*. Vienna, Austria: International atomic energy agency.
- Bailey, D. L., Townsend, D. W., Valk, P. E., & Maisey, M. N. (2005). *Positron Emission Tomography: Basic Sciences* (1st ed.). Londres: Springer.
- Bankman, I. N. (2000). *Handbook of Medical Imaging: Processing and Analysis Management* (Vol. I). San Diego: Academic Press.
- Bizais, Y., Barillot, C., & Paola, R. D. (1995). *Information Processing in Medical Imaging* (Vol. III). Ile de Berder: Kruwer Academic Publishers.
- Chain, Y., & Illanes, L. (2015). *Radiofármacos en medicina nuclear - Fundamentos y aplicación clínica*. edulp.
- Chanda, B., & Majumder, D. D. (2011). *Digital Image Processing & Analysis* (2nd ed.). Prentice-Hall of India.
- Cherry, S. R., Sorenson, J. A., & Phelps, M. E. (2012). *Physics in Nuclear Medicine* (4th ed.). Elsevier Health Sciences.

- Ciarmiello, A., & Mansi, L. (2016). PET-CT and PET-MRI in Neurology (1st ed.). Switzerland: Springer.
- Couto, N. J., & Barros, S. V. (2001). PD 77 - Alinhamento de Imagens de Medicina Nuclear. Projeto de fim de curso, INEB – Instituto de Engenharia Biomédica, Departamento de Engenharia Electrotécnica e de Computadores, Porto.
- Davatzikos, C., Li, H. H., Herskovits, E., & Resnick, S. M. (2001). Accuracy and Sensitivity of Detection of Activation Foci in the Brain via Statistical Parametric Mapping: A Study Using a PET Simulator. *NeuroImage*, 176-184.
- Dougherty, G. (2009). *Digital Image Processing for Medical Applications*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Easton, R. L. (2010). *Fundamentals of Digital Image Processing*. Wiley-Blackwell.
- European Medicines Agency. (2018). Thyrogen : EPAR - Product Information. Resumo das características do medicamento. Obtido de <https://www.ema.europa.eu>
- Fessler, J. A., & Booth, S. D. (1999). Conjugate-Gradient Preconditioning Methods for Shift-Variant PET Image Reconstruction. *IEEE Transactions on Image Processing*, pp. 688-699.
- Freitas, B. S. (2013). PET e PET/CT com FDG: Comparação de duas bases de dados de referência do normal com SUV. Tese de Mestrado, Instituto Politécnico de Lisboa, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Lisboa. Obtido de <https://repositorio.ipl.pt>
- Fritsch, D. S., Pizer, S. M., Morse, B., Eberly, D. H., & Liu, A. (1994). The multiscale medial axis and its applications in image registration. *Pattern Recognition Letters*, 445-452.
- Gilman, S. (1998). Imaging the Brain. *New England Journal of Medicine*, 812-820.
- Gonzalez, R. C., & Woods, R. E. (2002). *Digital Image Processing (2nd ed.)*. New Jersey: Prentice-Hall, Inc.
- Hammers, A., Allom, R., Koepp, M. J., Free, S. L., Myers, R., Lemieux, L., . . . Duncan, J. S. (2003). Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Human Brain Mapping*, 224-247.

- Herholz, K., Salmon, E., Perani, D., Baron, J. C., Holthoff, V., Frölich, L., . . . Heiss, W. D. (2002). Discrimination between Alzheimer Dementia and Controls by Automated Analysis of Multicenter FDG PET. *NeuroImage*, 17, 302-316.
- INFARMED. (2015). Levotiroxina sódica, 1-9. Algés.
- Janani, P., Premaladha, J., & Ravichandran, K. S. (2015). Image Enhancement Techniques: A Study. *Indian Journal of Science and Technology*, 8, 1-12.
- Jentzen, W., Freudenberg, L., Eising, E. G., Heinze, M., Brandau, W., & Bockisch, A. (2007). Segmentation of PET Volumes by Iterative Image Thresholding. *Journal of Nuclear Medicine*, 48, 108-114.
- Kaplan, E. L., Angelos, P., & Grogan, R. H. (2012). Chapter 21- Surgery of the Thyroid. Em E. L. Kaplan, P. Angelos, & R. H. Grogan. Chicago.
- Kapoor, V., McCook, B. M., & Torok, F. S. (Março de 2004). An Introduction to PET-CT Imaging. *Radiographics*, 523-543.
- Khalil, M. M. (2011). *Basic Sciences of Nuclear Medicine* (1st ed.). Londres: Springer.
- Klein, S., Staring, M., & Pluim, J. P. (2017). Evaluation of Optimization Methods for Nonrigid Medical Image Registration Using Mutual Information and B-Splines. *IEEE Transactions on Image Processing*, 16, 2879-2890.
- Kowalsky, R. J., & Falen, S. W. (2004). *Radiopharmaceuticals in nuclear pharmacy and nuclear medicine* (2nd ed.). Washington: American Pharmacists Association.
- Koyama, M., Kawashima, R., Ito, H., Ono, S., Sato, K., Goto, R., . . . Fukuda, H. (1997). SPECT Imaging of Normal Subjects with Technetium-99m-HMPAO and Technetium-99m-ECD. *Journal of Nuclear Medicine*, 587-592.
- Krausz, Y., Uziely, B., Neshet, R., Chisin, R., & Glaser, B. (2001). Recombinant Thyroid-Stimulating Hormone in Differentiated Thyroid Cancer. *Israel Medical Association Journal*, 843-849.
- Laere, K. J., Versijpt, J., Koole, M., Vandenberghe, S., Lahorte, P., Lemahieu, I., & Dierckx, R. A. (2002). Experimental Performance Assessment of SPM for SPECT Neuroactivation Studies Using a Subresolution Sandwich Phantom Design. *NeuroImage*, 200-216.

- Links, J. M. (1998). Special issues in quantitation of brain receptors and related markers by emission computed tomography. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine*, 158-165.
- Links, J. M., Leal, J. P., Mueller-Gaertner, H. W., & Wagner Jr., H. N. (1992). Improved positron emission tomography quantification by Fourier-based restoration filtering. *European Journal of Nuclear Medicine*, 1.
- Liow, J.-S., Rehm, K., Strother, S. C., Anderson, J. R., Morch, N., Hansen, L. K., . . . Rottenberg, D. A. (2000). Comparison of voxel- and volume-of-interest- based analyses in FDG PET scans of HIV positive and healthy individuals. *Journal of Nuclear Medicine*, 612-621.
- Maini, R., & Aggarwal, H. (2010). A Comprehensive Review of Image Enhancement Techniques. *Journal of Computing*, 2, 8-13.
- Mamede, A. C. (21 de Outubro de 2016). Iodo 131 no diagnóstico e terapia do cancro da tiróide. Obtido de Stop Cancer Portugal: <http://stopcancerportugal.com>
- Minoshima, S., Frey, K. A., Ishihara, M., Kuhl, D. E., & Koeppe, R. A. (1994). Stereotactic PET Atlas of the Human Brain: Aid for Visual Interpretation of Functional Brain Images. *Journal of Nuclear Medicine*, 949-954.
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K. A., Foster, N. L., & Kuhl, D. E. (1997). Metabolic Reduction in the Posterior Cingulate Cortex in Very Early Alzheimer's Disease. *American Neurological Association*, 85-94.
- Minoshima, S., Koeppe, R. A., Frey, K. A., & Kuhl, D. E. (1994). Anatomic Standardization: Linear Scaling and Nonlinear Warping of Functional Brain Images. *Journal of Nuclear Medicine*, 35, 1528-1537.
- Montandon, M.-L., Slosman, D. O., & Zaidi, H. (2003). Assessment of the impact of model-based scatter correction on 18F-FDG 3D brain PET in healthy subjects using statistical parametric mapping. *NeuroImage*, 1848-1856.
- Mosby. (2012). *Mosby's Medical Dictionary* (9th ed.). Elsevier. Obtido de The Free Dictionary.

- Newberg, A. B., & Alavi, A. (2003). Normal patterns and variants in single-photon emission computed tomography and positron emission tomography brain imaging. *Seminars in Nuclear Medicine*, 42-55.
- Nichols, T. E., & Holmes, A. P. (2002). Nonparametric Permutation Tests For Functional Neuroimaging: A Primer with Examples. *Human Brain Mapping*, 1-25.
- Okamura, N., Arai, H., Higuchi, M., Tashiro, M., Matsui, T., Hu, X.-S., . . . Sasaki, H. (2001). [18F]FDG-PET study in dementia with lewy bodies and alzheimer's disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 447-456.
- Pant, G. S., & Rajabi, H. (2008). *Basic physics and radiation safety in nuclear medicine* (1st ed.). Mumbai: Himalaya Publishing House.
- Pham, D. L., Xu, C., & Prince, J. L. (2000). Current Methods in Medical Image Segmentation. *Annual Review of Biomedical Engineering*, pp. 315-337.
- Phelps, M. E. (2006). *PET: Physics, Instrumentation, and Scanners* (1st ed.). New York: Springer.
- Pinheiro, P. (17 de Janeiro de 2018). Levotiroxina (puran T4) – Indicações, Doses e Efeitos Colaterais. Obtido em 22 de Junho de 2018, de MD Saúde: <https://www.mdsaude.com>
- Powsner, R. A., Palmer, M. R., & Powsner, E. R. (2013). *Essentials of Nuclear Medicine Physics and Instrumentation* (3rd ed.). John Wiley & Sons.
- Pretorius, E. S., & Solomon, J. A. (2011). *Radiology Secrets Plus* (3rd ed.). Philadelphia: Elsevier.
- Roland, P. E., & Zilles, K. (1994). Brain atlases - a new research tool. *Trends in Neurosciences*, 458-467.
- Saha, G. B. (2010). *Basics of PET Imaging* (2nd ed.). Cleveland: Springer.
- Sampson, C. B. (1999). *Textbook of radiopharmacy, theory and practice* (3rd ed.). London: CRC Press.
- Senda, M. (2000). Anatomic Standardization, Although Controversial, Finds Yet Another Application. *Journal of Nuclear Medicine*, 1888-1891.

- Silva, C. C. (2013). Alterações do Funcionamento da Glândula da Tiróide. Dissertação de Mestrado, Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Porto.
- Silverman, D. H., Gambhir, S. S., Huang, H. W., Schwimmer, J., Kim, S., Small, G. W., . . . Phelps, M. E. (2002). Evaluating early dementia with and without assessment of regional cerebral metabolism by PET: a comparison of predicted costs and benefits. *Journal of Nuclear Medicine*, 253-266.
- Silverman, D. H., Mosconi, L., Ercoli, L., Chen, W., & Small, G. W. (16 de Abril de 2015). Seminars in Nuclear Medicine. PET Scans Obtained for Evaluation of Cognitive Dysfunction , pp. 251–261.
- Soonawala, D., Amin, T., Ebmeier, K. P., Steele, J. D., Dougall, N. J., Best, J., . . . Scheidhauer, K. (2002). Statistical parametric mapping of (99m)Tc-HMPAO-SPECT images for the diagnosis of Alzheimer's disease: normalizing to cerebellar tracer uptake. *NeuroImage*, 1193-1202.
- Staff, R. T., Gemmell, H. G., Shanks, M. F., Murray, A. D., & Venneri, A. (2000). Changes in the rCBF images of patients with Alzheimer's disease receiving Donepezil therapy. *Nuclear Medicine Communications*, 37-41.
- Suri, J. S., Wilson, D. L., & Laxminarayan, S. (2005). *Handbook of Biomedical Image Analysis (Vol. II)*. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers.
- Tavares, J. M. (2013). Relatório Pedagógico e Científico da Unidade Curricular: Processamento e Análise de Imagens em Engenharia. Pedagógico e Científico, FEUP, Porto.
- Taylor, A., Schuster, D. M., & Alazraki, N. (2006). *A Clinicians' Guide to Nuclear Medicine (2nd ed.)*. Society of Nuclear Medicine.
- Tikosfky, R. S., Ichise, M., & Seibyl, J. P. (1999). Functional brain SPECT imaging: 1999 and beyond. *Seminars in Nuclear Medicine*, 193-238.
- Turkington, T. G. (2001). Introduction to PET Instrumentation. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 1-8.
- Valk, P. E., Bailey, D. L., Townsend, D. W., & Maisey, M. N. (2004). *Positron Emission Tomography: Basic Sciences (3rd ed.)*. Springer.

- Van Train, K. F., Areeda, J., Garcia, E. V., Cooke, C. D., Maddahi, J., Kiat, H., . . . Berman, D. S. (1993). Quantitative Same-Day Rest-Stress Technetium-99m-Sestamibi SPECT : Definition and Validation of Stress Normal Limits and Criteria for Abnormality. *Journal of Nuclear Medicine*, 1494-1502.
- VanPutte, C., Regan, J., Russo, A. F., & Seeley, R. R. (2016). *Seeley's Anatomy & Physiology* (11th ed.). McGraw - Hill Education.
- Veludo, P. C. (Setembro de 2011). Efeitos da Radiação X e Níveis de Exposição em Exames Imagiológicos. Obtido em 21 de Fevereiro de 2018, de Estudo Geral: <https://estudogeral.sib.uc.pt>
- Viola, P., & Wells, W. M. (1997). Alignment by Maximization of Mutual Information. *International Journal of Computer Vision*, 137–154.
- Wernick, M. N., & Aarsvold, J. N. (2004). *Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT* (1st ed.). San Diego, California: Elsevier.
- Zaidi, H. (2006). *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging* (1st ed.). Switzerland: Springer.
- Zaidi, H., & Sossi, V. (2004). Correction for image degrading factors is essential for accurate quantification of brain function using PET. *The international journal of medical physics research and practice*, 423-426.

Apêndice

Apêndice 1

Algoritmo computacional implementado

```
path = 'C:\Users\Utilizador\Desktop\CATOLICA\TESE\code\Imagens dos
doentes\Estado Eutiroideu\';
paciente=12;

% ----- IMAGENS de 1h
%%EUTIROIDEU
for i=1:paciente
    [volImgEutiroideu(i, :, :, ~)] = readnifti([path 'D' num2str(i) '_Eutiroideu_1h.nii']);
end

%fazer a média
Im_1h = squeeze(mean(volImgEutiroideu,1));
Isd_1h = squeeze(std(volImgEutiroideu,1));

%%HIPOTIROIDISMO
for j=1:6
    [volImgHipotiroidismo(j, :, :, ~)] = readnifti([path 'D' num2str(j) '_Hipo_1h.nii']);
end

%fazer a média
Im_hipo_1h = squeeze(mean(volImgHipotiroidismo,1));
Isd_hipo_1h = squeeze(std(volImgHipotiroidismo,1));

%%TSHr
for k=7:12
    [volImgTSHr(k, :, :, ~)] = readnifti([path 'D' num2str(k) '_TSHr_1h.nii']);
end
```

```

%fazer a média
Im_tshr_1h = squeeze(mean(volImgTSHr,1));
Isd_tshr_1h = squeeze(std(volImgTSHr,1));

% ----- IMAGENS de 2h
%%EUTIROIDEU
for i=1:paciente
    [volImgEutiroideu(i, :, :, ~) = readnifti([path 'D' num2str(i) '_Eutiroideu_2h.nii']);
end

%fazer a média
Im_2h = squeeze(mean(volImgEutiroideu,1));
Isd_2h = squeeze(std(volImgEutiroideu,1));

%%HIPOTIROIDISMO
for j=1:6
    [volImgHipotiroidismo(j, :, :, ~) = readnifti([path 'D' num2str(j) '_Hipo_2h.nii']);
end

%fazer a média
Im_hipo_2h = squeeze(mean(volImgHipotiroidismo,1));
Isd_hipo_2h = squeeze(std(volImgHipotiroidismo,1));

%%TSHr
for k=7:12
    [volImgTSHr(k, :, :, ~) = readnifti([path 'D' num2str(k) '_TSHr_2h.nii']);
end

%fazer a média
Im_tshr_2h = squeeze(mean(volImgTSHr,1));
Isd_tshr_2h = squeeze(std(volImgTSHr,1));

```

```

% ----- IMAGENS de 30min
%%EUTIROIDEU
for i=1:paciente
    [volImgEutiroideu(i, :, :, ~) = readnifti([path 'D' num2str(i) '_Eutiroideu_30min.nii']);
end

%fazer a média
Im_30min = squeeze(mean(volImgEutiroideu,1));
Isd_30min = squeeze(std(volImgEutiroideu,1));

%%HIPOTIROIDISMO
for j=1:6
    [volImgHipotiroidismo(j, :, :, ~) = readnifti([path 'D' num2str(j) '_Hipo_30min.nii']);
end

%fazer a média
Im_hipo_30min = squeeze(mean(volImgHipotiroidismo,1));
Isd_hipo_30min = squeeze(std(volImgHipotiroidismo,1));

%%TSHr
for k=7:12
    [volImgTSHr(k, :, :, ~) = readnifti([path 'D' num2str(k) '_TSHr_30min.nii']);
end

%fazer a média
Im_tshr_30min = squeeze(mean(volImgTSHr,1));
Isd_tshr_30min = squeeze(std(volImgTSHr,1));

%-----Diferenças entre os tempos de aquisição
% Eutiroideu e Hipo
dif_hipo_1h = (Im_1h - Im_hipo_1h)/(0.5*(Isd_1h+Isd_hipo_1h));

```

```
dif_hipo_2h = (Im_2h - Im_hipo_2h)/(0.5*(Isd_2h+Isd_hipo_2h));  
dif_hipo_30min = (Im_30min - Im_hipo_30min)/(0.5*(Isd_30min+Isd_hipo_30min));
```

```
% Eutiroides e TSHr
```

```
dif_tshr_1h = (Im_1h - Im_tshr_1h)/(0.5*(Isd_1h+Isd_tshr_1h));  
dif_tshr_2h = (Im_2h - Im_tshr_2h)/(0.5*(Isd_2h+Isd_tshr_2h));  
dif_tshr_30min = (Im_30min - Im_tshr_30min)/(0.5*(Isd_30min+Isd_tshr_30min));
```

```
%-----Diferenças entre os grupos em estudo
```

```
% 30min e 1h
```

```
dif_1h = (Im_30min - Im_1h)/(0.5*(Isd_30min+Isd_1h));  
difh_1h = (Im_hipo_30min - Im_hipo_1h)/(0.5*(Isd_hipo_30min+Isd_hipo_1h));  
dif_tshr_1h = (Im_tshr_30min - Im_tshr_1h)/(0.5*(Isd_tshr_30min+Isd_tshr_1h));
```

```
% 30min e 2h
```

```
dif_2h = (Im_30min - Im_2h)/(0.5*(Isd_30min+Isd_2h));  
difh_2h = (Im_hipo_30min - Im_hipo_2h)/(0.5*(Isd_hipo_30min+Isd_hipo_2h));  
dif_tshr_2h = (Im_tshr_30min - Im_tshr_2h)/(0.5*(Isd_tshr_30min+Isd_tshr_2h));
```