



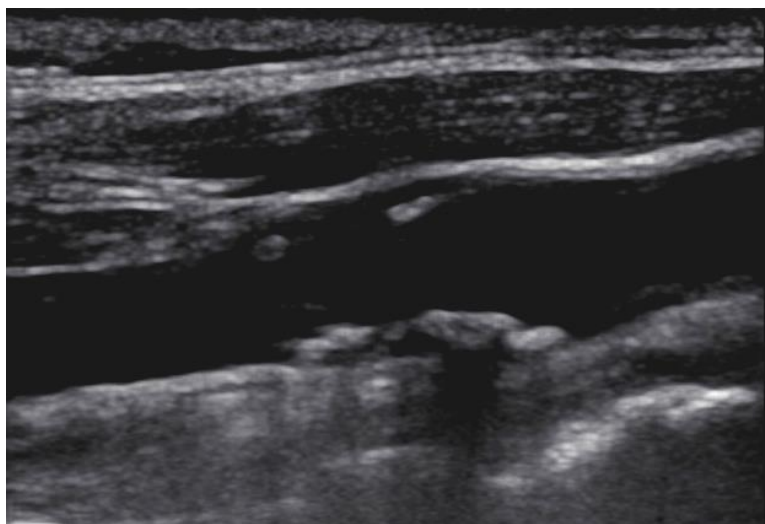
INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA



**ESCOLA SUPERIOR DE
TECNOLOGIA DA SAÚDE
DE LISBOA**
INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

Instituto Superior de Engenharia de Lisboa

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



Deteção automática e caracterização da placa aterosclerótica através da imagem ultrassonográfica

Margarida Maria Gonçalves Cardoso

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de
Mestre em Engenharia Biomédica

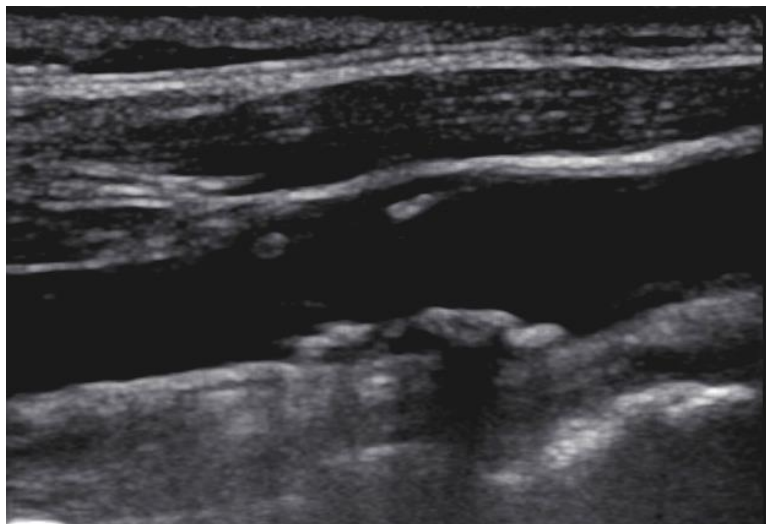
Orientador

Professor Doutor José Alberto Rodrigues (ISEL)

Coorientador

Mestre Liliana Isabel Encarnação Pereira (HGO)

Outubro de 2018



Deteção automática e caracterização da placa aterosclerótica através da imagem ultrassonográfica

Margarida Maria Gonçalves Cardoso

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de
Mestre em Engenharia Biomédica

Orientador

Professor Doutor José Alberto Rodrigues (ISEL)

Coorientador

Mestre Liliana Isabel Encarnação Pereira (HGO)

Júri

Presidente: Lina Vieira

Vogais: Francisco Oliveira
José Alberto Rodrigues

Outubro de 2018

Agradecimentos

Finalizados estes dois anos de grandes desafios, é relevante realçar a importância de algumas pessoas durante este processo, e por isso, não poderia deixar de expressar o meu profundo agradecimento a todos aqueles que contribuíram para a realização deste trabalho.

Em primeiro lugar, agradecer ao Professor Doutor José Alberto Rodrigues, por ter aceite este desafio desde o primeiro dia, pela motivação e interesse demonstrados, e pela orientação e apoio incondicional durante todo o processo.

Agradecer à Mestre Liliana Pereira, pela ajuda na escolha do tema a desenvolver, pela confiança demonstrada, quando as dúvidas e incertezas eram muitas, e pela disponibilidade, sabedoria e conhecimentos transmitidos ao longo deste percurso.

E como nem sempre foi fácil conciliar o trabalho com o mestrado, um obrigado a todos os profissionais de saúde do serviço de Neurologia do Hospital Garcia de Orta, pelas palavras ditas no momento certo, pela paciência, compreensão e preocupação.

Agradecer ao meu colega de profissão Gil Nunes, pelo interesse manifestado na revisão deste trabalho, pelas críticas construtivas, e conselhos.

À minha grande amiga e companheira desta aventura, Patrícia Dias, agradecer pela amizade, confiança e tranquilidade que sempre transmitiu. Por se tornar numa grande inspiração de trabalho e persistência, e nunca me deixar desistir nos momentos mais difíceis.

E por último, mas não menos importantes, aos meus pais e namorado, que foram um pilar importante durante esta aventura, pois a compreensão e o apoio incondicional fizeram com que eu conseguisse finalizar todo este processo. Não só na escrita deste trabalho, mas ao longo de todo mestrado, foram quem sofreram mais, e que mesmo assim nunca faltaram com as palavras de motivação e total ajuda na superação dos obstáculos que foram surgindo.

A todos, muito obrigada.

“O importante não é ver o que ninguém nunca viu, mas sim, pensar o que
ninguém nunca pensou sobre algo que o mundo todo vê”

Arthur Schopenhauer

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) tem um grande impacto na sociedade moderna, sendo a principal causa de morte em Portugal.

A aterosclerose é uma doença crónica progressiva do sistema vascular, com alterações celulares e metabólicas na parede arterial. Na doença aterosclerótica podem ser desenvolvidas placas ateroscleróticas vulneráveis, aumentando assim, o risco de eventos cardiovasculares, sendo possível, através de características específicas, classificar de forma qualitativa a sua vulnerabilidade.

A ultrassonografia bidimensional (2D) carotídea é muito utilizada no diagnóstico da doença aterosclerótica, por ser um método de imagem não invasivo, pouco dispendioso e por fornecer imagens de alta resolução em tempo real. No entanto, na prática clínica, a deteção e a caracterização das placas ateroscleróticas são realizadas subjetivamente, sendo por isso considerada uma técnica dependente do operador.

Nesta tese é desenvolvido um sistema de diagnóstico assistido por computador, em linguagem Python, totalmente automático e com precisão, na deteção dos limites anatómicos da placa aterosclerótica nas artérias carótidas, através de imagens 2D obtidas em ultrassonografia modo B. Para além disso, o algoritmo concebido para o processamento de imagem digital tem a capacidade de caracterizar a placa aterosclerótica de acordo com o grau de reflexão dos ultrassons e homogeneidade.

O algoritmo desenvolvido foi aplicado em 4 imagens de casos clínicos diferentes. Em 3 casos foi possível detetar e caracterizar automaticamente as diferentes placas, sendo que no quarto caso a deteção foi parcial, evidenciando limitação na avaliação de placas mais hipoecogénicas.

Os resultados demonstraram que a aplicação deste algoritmo em linguagem Python pode ser utilizado para identificar e caracterizar placas ateroscleróticas carotídeas.

Aliado à avaliação clínica, este método permite aumentar a precisão e reprodutibilidade da técnica, e auxiliar na melhor decisão terapêutica e prognóstico do doente.

Palavras-chave: Acidente Vascular Cerebral, aterosclerose, ultrassonografia, processamento de imagem digital, deteção automática

Stroke has a big impact on modern society, being the main cause of death in Portugal.

Atherosclerosis is a progressive chronic disease of the vascular system, with cellular and metabolic changes in the arterial wall. In atherosclerotic disease, vulnerable atherosclerotic plaques can be developed, thus increasing the risk of cardiovascular events. It is possible, through specific characteristics, to qualitatively classify their vulnerability.

Carotid ultrasonography is widely used in the diagnosis of atherosclerotic disease, as it is a non-invasive, inexpensive imaging method and provides high resolution images in real time. However, the detection and segmentation of atherosclerotic plaques is subjective and is therefore considered an operator-dependent technique.

In this thesis, we develop a computer-aided, fully automatic and accurate *Python*-based diagnostic system for the detection of the anatomical limits of the atherosclerotic plaque in the carotid arteries through two-dimensional images obtained in B-mode ultrasonography.

In addition, the algorithm designed for digital image processing has the ability to characterize the atherosclerotic plaque according to the level of reflection of the ultrasound and homogeneity.

The algorithm developed was applied in 4 images of different clinical cases. In 3 cases it was possible to automatically detect and characterize the different plaques, and in the fourth case the detection was partial, evidencing limitation in the evaluation of more hypoechogenic plaques.

The results demonstrated that the application of this algorithm in Python language can be used to identify and characterize carotid atherosclerotic plaques.

Together with clinical evaluation, this method allows to increase the precision and reproducibility of the technique, and to help in the better therapeutic decision and prognosis of the patient.

Key words: Stroke, atherosclerosis, ultrasonography, digital image processing, automatic detection.

1. Introdução	1
1.1 Motivação.....	1
1.2 Objetivos	2
1.3 Principais Contribuições.....	2
1.4 Visão geral da tese	3
2. Acidente vascular cerebral e o sistema carotídeo.....	4
2.1 Doença vascular cerebral.....	4
2.2 Anatomia vascular.....	6
2.3 Doença aterosclerótica.....	9
2.4 Placa aterosclerótica vulnerável.....	11
2.5 Diagnóstico da doença carotídea	13
3. Ultrassonografia	15
3.1 Física dos ultrassons.....	15
3.2 Transdutores.....	16
3.3 Ultrassonografia da placa aterosclerótica vulnerável.....	17
4. Processamento de imagem digital.....	20
4.1 Introdução	20
4.2 Etapas fundamentais no processamento de imagem digital	21
4.3 Constituição do sistema de processamento de imagem digital.....	22
4.4 Aquisição de imagem	24
4.5 Aquisição de imagem ultrassonográfica	26
4.6 Imagem digital.....	27
4.8 Conversão para os níveis de cinza.....	31
4.9 Histograma de escala de cinza	32
4.10 Filtro gaussiano.....	34
4.11 Segmentação.....	36

5.	Metodologia.....	38
5.1	Protocolo de aquisição de imagem.....	38
5.2	Dados ecográficos	39
5.3	Linguagem <i>Python</i>	40
5.3.1	Bibliotecas	40
5.4	Aplicação do algoritmo	41
5.4.1	Procedimento de estratificação.....	43
6.	Resultados	51
6.1	Caso 1.....	51
6.2	Caso 2.....	52
6.3	Caso 3.....	54
6.4	Caso 4.....	56
7.	Discussão	58
8.	Conclusão	60
8.1	Trabalho futuro.....	60
8.2	Declaração ética	61
9.	Referências bibliográficas	62
10.	Apêndice.....	67

Índice de figuras

Figura 1- Enquadramento anatómico das artérias carótidas (A); Angiografia por Ressonância Magnética dos vasos que emergem do arco aórtico (16,17).	7
Figura 2- Representação das camadas da parede arterial de um grande vaso (20).....	8
Figura 3- Cronograma da aterosclerose, com evidência do papel subjacente da disfunção endotelial na progressão da doença (21).	9
Figura 4- Visualização esquemática da relação entre frequência de insonação, resolução espacial e possível profundidade de insonação. Geralmente, para cada região de interesse, deve haver um compromisso entre as três variáveis (19).....	16
Figura 5- Exemplos dos três tipos de transdutores frequentemente utilizados para insonação dos vasos supra-aórticos. (A) transdutor linear, faixa de frequência de 5 a 18 MHz, para insonação extracraniana; (B) transdutor convexo, faixa de frequências de 4 a 8 MHz, para insonação extracraniana; (C) transdutor sectorial, faixa de frequências de 1 a 3 MHz, para insonação transcraniana (19).	17
Figura 6- Classificação das placas carotídeas através da ultrassonografia, segundo Bluth et al. (A) placa homogênea, uniforme e sem evidência de áreas isoecogénicas. (B) placa heterogênea, com evidência de áreas isoecogénicas (setas finas) (41)	18
Figura 7- Achados ultrassonográficos de uma placa carotídea ulcerada com neovascularização intraplaca. (A) imagem em modo B com cavidade anaecóica, sugestivo de ulceração. (B) imagem após contraste que demonstra a presença de neovascularização intraplaca (seta) (41)	19
Figura 8- Representação do espectro eletromagnético, organizado de acordo com a energia dos fótons, ou a frequência das ondas (46)	20
Figura 9- Representação esquemática de um sistema de processamento de imagem digital (45).....	23
Figura 10- Exemplo do processo de aquisição de imagem digital (47).	24
Figura 11- Representação esquemática da relação entre uma imagem analógica e uma imagem digitalizada (45).	25
Figura 16- Aquisição de imagem em modo B da bifurcação carotídea (40).	26
Figura 17- Plano longitudinal utilizado para visualizar as artérias carótidas internas, (A) posterior, (B) lateral, (C) anterior (40).....	27
Figura 12- Largura e comprimento do píxel no espaço físico (49)	28
Figura 13- Representação espacial de RGB (45).	30
Figura 14- Representação matricial de uma imagem digital	30

Figura 15- Representação de imagens com os respetivos histogramas de escala de cinza (47).....	33
Figura 18- Representação da mecânica de filtragem linear de imagens (48)	34
Figura 19- Imagem obtida através monitor do ecógrafo Toshiba Xario 200	39
Figura 20- Imagem obtida após definir os limites.....	42
Figura 21- Representação espacial da classe C_6 , os pontos a vermelho, no modelo espacial RGB.	44
Figura 22- Representação dos valores de píxeis ao longo da coluna (em cima), e representação após a estratificação (em baixo)	45
Figura 23- Representação por cores das regiões	46
Figura 24- Imagem obtida após aplicação dos critérios para extração da região correspondente à placa aterosclerótica	48
Figura 25- Histograma obtido com curva de Gauss adaptada	49
Figura 26- Interpretação geométrica de k_p	50
Figura 27- Histograma obtido após aplicação do algoritmo no primeiro caso	52
Figura 28- Aplicação do algoritmo no primeiro caso	52
Figura 29- Aplicação do algoritmo no segundo caso	53
Figura 30- Histograma obtido após aplicação do algoritmo no segundo caso	53
Figura 31- Representação por cores das regiões detetadas no terceiro caso.	54
Figura 32- Aplicação do algoritmo no terceiro caso	55
Figura 33- Histograma obtido após aplicação do algoritmo no terceiro caso	55
Figura 34- Aplicação do algoritmo no quarto caso.....	56
Figura 35- Histograma obtido após aplicação do algoritmo no quarto caso.....	57

Índice de gráficos

Gráfico 1- Causas de morte na mortalidade total (%)- Portugal(1988-2013), Elaborado pela DSIA com base em dados cedidos pelo INE, 2015 (2).	4
Gráfico 2- Curva gaussiana bidimensional, com $\sigma=2$	36

Lista de abreviaturas

2D – Bidimensional

ACE – Artéria carótida externa

ACI – Artéria carótida interna

ADC – *Analog to digital converter*

ASD – Angiografia de subtração digital

AVC – Acidente vascular cerebral

CML – Células musculares lisas

DAC – *Digital to analog converter*

DGS – Direção-Geral de Saúde

DICOM – *Digital Imaging and Communication in Medicine*

DSIA – Direção de Serviços de Instrumentos de Aplicação

GSM – *Grey Scale Median*

INE – Instituto Nacional de Estatística

nc – número de coluna

nl – número de linha

ON – Óxido nítrico

PIL – *Python Imaging Library*

RAM – *Random Access Memory*/ Memória de acesso aleatório

RGB – *Red Green Blue*

RM – Ressonância magnética

TC – Tomografia computadorizada

TOAST – *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*

1.1 Motivação

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) tem um grande impacto social e económico na sociedade moderna, sendo a terceira causa de morte no mundo ocidental e a principal causa de incapacidade no adulto (1). No entanto, em Portugal é a principal causa de mortalidade, e segundo a Direção-Geral de Saúde (DGS) esta doença mantém-se nas prioridades no que se refere ao planeamento em saúde (2). Segundo dados publicados pela DGS em 2017, e referentes ao ano de 2015, só o AVC isquémico representou cerca de 20 mil eventos (55 por dia), com uma taxa de mortalidade cerca de 45% (2).

Em comparação com outros países europeus, verifica-se que em Portugal a mortalidade por doença cerebrovascular situa-se acima da média europeia (2), sendo, por isso, prioritário desenvolver e aperfeiçoar novas técnicas de forma a diagnosticar e fornecer orientações corretas no tratamento em doentes de risco. Neste sentido, encontrar novos métodos de imagem, e melhorar os já existentes, que permitam identificar indivíduos em risco da doença e que tenham necessidades específicas de tratamento, pode contribuir decisivamente para melhorar a qualidade de vida de muitos doentes.

A doença carotídea possui um papel importante no contexto etiológico do AVC, sendo a doença aterosclerótica responsável por 75% destes eventos (3).

Na doença aterosclerótica podem ser desenvolvidas placas ateroscleróticas vulneráveis, aumentando assim, o risco de formação de trombo, seja por erosão, ou rutura, da própria placa, sendo possível, através da sua composição, classificar de forma qualitativa a sua vulnerabilidade (4).

A angiografia por subtração digital (ASD) é a presente técnica de imagem padrão para avaliação das artérias carotídeas, no entanto, por ser uma técnica invasiva, está menos disponível e acarreta um risco maior de complicações (5). Como método diagnóstico alternativo, a ultrassonografia em modo bidimensional (2D) é uma ferramenta útil na avaliação da doença carotídea (5). A ultrassonografia tem a vantagem de ser relativamente barata, inócua, não invasiva, e de fornecer imagens de alta resolução em tempo real (6). No entanto, na prática clínica a deteção e a avaliação das placas ateroscleróticas são realizadas subjetivamente, sendo por isso uma técnica muito dependente do operador (5).

Neste seguimento, a utilização de um sistema de diagnóstico assistido por computador ajudaria a detetar, segmentar e avaliar as placas ateroscleróticas, aumentando a precisão e reprodutibilidade da técnica.

O presente problema de investigação surgiu do interesse pessoal da aluna de mestrado pela doença carotídea, e mais especificamente no estudo da placa aterosclerótica. Para além disso, na prática clínica e no estudo ultrassonográfico realizado diariamente foi perceptível que existe muitas vezes dificuldade em classificar de forma eficaz a vulnerabilidade da placa, sendo frequente uma avaliação subvalorizada e de uma forma subjetiva. Neste sentido, a temática do presente estudo assume-se como pertinente e relevante na forma como é caracterizada a placa aterosclerótica, podendo ter implicações futuras em termos de decisão terapêutica individualizada ao próprio doente.

1.2 Objetivos

Este trabalho tem como objetivo principal o desenvolvimento de um sistema de diagnóstico assistido por computador, em linguagem *Python*, totalmente automático e com precisão, na deteção dos limites anatómicos da placa aterosclerótica nas artérias carótidas, e posteriormente identificar igualmente de forma automática e precisa alguns critérios de vulnerabilidade, através de imagens 2D obtidas em ultrassonografia modo B. O trabalho tem como objetivos específicos:

- ✓ Elaborar critérios para a segmentação dos contornos da placa aterosclerótica.
- ✓ Classificar as placas ateroscleróticas em estudo de acordo com o grau de reflexão dos ultrassons (hipoecogénicas, hiperecogénicas).
- ✓ Classificar as placas ateroscleróticas em estudo de acordo com a homogeneidade (homogénea, heterogénea).

1.3 Principais Contribuições

Na pesquisa desenvolvida, sabe-se que a maioria métodos utilizados na segmentação da parede da artéria carótida são semiautomáticos, ou seja, exigem alguma interação por parte do operador com a seleção de uma região de interesse (7). Para além desses métodos

serem mais demorosos, são menos convenientes, sendo os resultados, por vezes, dependentes do operador (7).

Nesse sentido, em 2012, Rocha, Silva e Campilho apresentaram um novo método para a segmentação automática da parede da artéria carótida comum a partir de imagens em modo B (3,7). O método proposto utiliza o coeficiente instantâneo de variação de bordas, classificação *fuzzy* e programação dinâmica, resultando num conjunto de características importantes para uma implementação simples, e completamente automática (7).

No entanto, até onde se sabe, os estudos desenvolvidos são na sua maioria focados na detecção das camadas da parede do vaso, com o objetivo de medir o índice intima-média, não sendo considerado, ou muitas vezes possível, a segmentação automática de diferentes placas ateroscleróticas através da imagem ultrassonográfica.

Neste sentido, o objetivo proposto será desenvolvido sem qualquer seleção de região de interesse, diminuindo a interação por parte do operador, sendo obtido através da implementação de um algoritmo simples, com diferentes métodos de segmentação.

1.4 Visão geral da tese

O presente trabalho encontra-se dividido em cinco partes, onde a primeira parte, constituída pelo capítulo 2 e 3, consiste numa breve revisão teórica, onde se expõem conceitos relacionados com a anatomia vascular cerebral, incidência e prevalência do AVC, a doença aterosclerótica e a ultrassonografia como método de imagem no diagnóstico desta doença. Seguidamente, o capítulo 4 será feita uma revisão sobre o processamento de imagem digital, e descrição de todas as suas fases. Posteriormente, no capítulo 5, será explicado a metodologia adotada durante o desenvolvimento da tese, e a descrição dos procedimentos efetuados, sendo apresentado no capítulo seguinte os resultados obtidos no estudo de quatro casos clínicos. E por fim é exposta a discussão e conclusão onde são discutidos os resultados obtidos, bem como as limitações que surgiram ao longo da realização do trabalho, e as sugestões para trabalhos futuros.

2. Acidente vascular cerebral e o sistema carotídeo

2.1 Doença vascular cerebral

A doença vascular cerebral constitui um grave problema de Saúde Pública em Portugal, sendo desde há várias décadas a principal causa de morte, e uma das mais importantes causas de morbilidade, incapacidade e invalidez (2,8). No entanto, como demonstrado no gráfico 1, tem-se verificado um declínio na mortalidade das doenças do aparelho circulatório, nomeadamente por AVC, ao longo do tempo (redução de 39% entre 2011 e 2015), o que poderá estar relacionado com uma melhoria no tratamento e cuidados de saúde prestados (2,8).

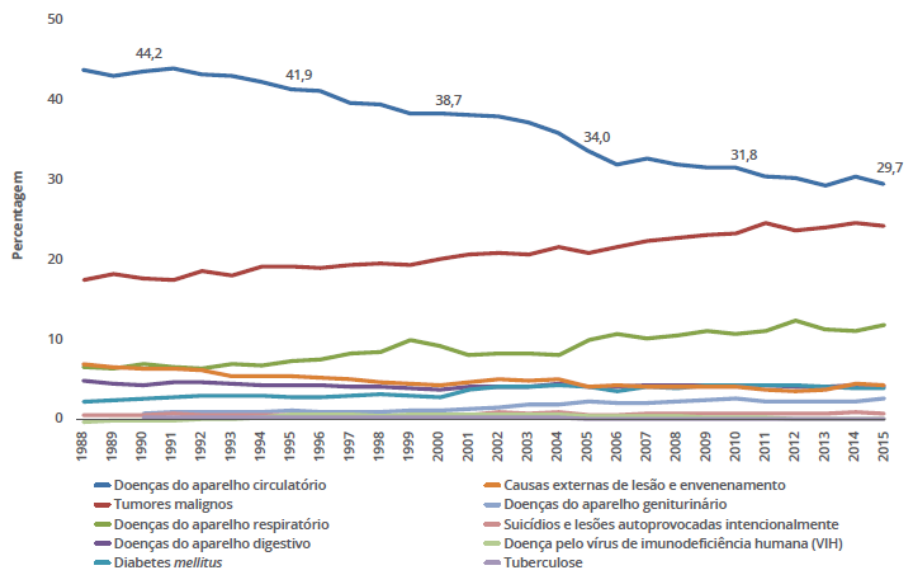


Gráfico 1- Causas de morte na mortalidade total (%) - Portugal (1988-2013), Elaborado pela DSIA com base em dados cedidos pelo INE, 2015 (2).

Estima-se que em Portugal o AVC possa ser responsável por cerca de 2,9% dos gastos totais em saúde, correspondendo a um custo médio de 14.518€ por doente/ano (9). Para além disso, existem os custos indiretos que estão relacionados com a perda de produtividade dos trabalhadores em idade ativa e morte prematura, representando 19,8% dos gastos totais (9).

O AVC é o tipo mais frequente e mais reconhecido de doença cerebral vascular, e que formalmente é definido como uma síndrome neurológica de instalação aguda, caracterizado

por sintomas e sinais focais devido a perda de função cerebral de causa vascular, no território de uma artéria cerebral, com duração superior a 24 horas (8–10). O AVC isquêmico é causado por uma diminuição importante do fluxo sanguíneo numa determinada zona cerebral, que resulta em mudanças estruturais irreversíveis, num território vascular específico, condicionando a necrose (morte) dessa zona e originando um enfarte cerebral (8,9,11). A isquemia causa comprometimento do metabolismo energético cerebral, com uma série de reações em cascata como perda de glicólise aeróbia, acumulação intracelular de iões de sódio e cálcio, libertação de neurotransmissores, produção de radicais livres, ativação de lipases e proteases e consequente morte celular (12).

A categorização dos subtipos de AVC isquêmico foi alvo de um estudo considerável, pois a definição de cada subtipo, e a aplicação prática no diagnóstico em cada um é difícil de definir (11). No passado, as classificações baseavam-se principalmente em perfis de fatores de risco, características clínicas do AVC e achados em exames de imagem cerebral, como a tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) (11).

A determinação da etiologia do AVC influencia a escolha da terapêutica, existindo terapêuticas diferenciadas para algumas etiologias. Por exemplo, os fármacos antiagregantes e o controlo dos fatores de risco vascular com modificação dos estilos de vida são úteis na maioria dos doentes com AVC, enquanto alguns com arritmia cardíaca como a fibrilhação auricular necessitam de anticoagulação, e na presença de estenose carotídea pode ser considerada a endarterectomia carotídea ou colocação de *stent* (11). Logo, os investigadores e clínicos tiveram necessidade de encontrar uma classificação de subtipos de AVC inequívoca, prática e fácil de aplicar, com o objetivo de uniformizar o diagnóstico (11).

Nesse sentido, a classificação *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) é a classificação mais utilizada, estando dividida em cinco categorias: aterosclerose dos grandes vasos, cardioembolismo, oclusão de pequenos vasos, outra etiologia determinada e etiologia indeterminada (11,12). A determinação baseia-se em características clínicas, e em achados de exames de imagem como TC ou RM cerebral, eletrocardiograma, ecocardiograma, eco Doppler das artérias cervicais e transcraniano, angiografia e avaliação laboratorial (11).

No caso de etiologia aterosclerose dos grandes vasos, os doentes terão achados clínicos e de imagem cerebral concordantes com estenose significativa (>50%), ou oclusão, de causa aterosclerótica (11), dos grandes troncos arteriais cerebrais ou pré-cerebrais, sendo responsável por 20% dos eventos (14,15). Na TC ou RM cerebral esta etiologia é corroborada por lesões corticais ou cerebelosas e enfartes hemisféricos subcorticais com

mais de 1,5 cm de diâmetro, sendo que devem ser excluídas fontes potenciais de embolia cardiogénica (11). O diagnóstico de AVC secundário à doença aterosclerótica de grandes vasos não pode ser feito se os estudos ultrassonográficos cervical e transcraniano, ou angiográficos, não apresentarem alterações significativas nesse sentido (11).

Na categoria cardioembólica, são incluídos doentes com oclusões arteriais presumivelmente devidas a êmbolos de origem cardíaca, sendo necessário identificar a fonte da mesma, como por exemplo, fribilhação auricular, a presença de válvula mecânica, presença de trombo na aurícula esquerda ou ventrículo esquerdo, ou endocardite infecciosa (11). Em relação aos achados clínicos e de imagem, são semelhantes aos descritos anteriormente, com a diferença de ser possível visualizar as lesões em mais que um território vascular (11).

Na oclusão de pequenos vasos, ou lacunar, estão inseridos os doentes que não apresentam evidência de disfunção cortical cerebral, com TC e RM cerebral sem alterações significativas, e com diagnóstico de fonte cardioembólica e estenoses extracranianas > 50% em artéria ipsilateral excluídas (11).

O AVC de outra etiologia determinada incluiu doentes com causas raras, como doença vascular não aterosclerótica ou estados de hipercoagulabilidade (11). Nesta categoria os achados clínicos, a TC e RM cerebral devem demonstrar um AVC isquémico agudo, independentemente do tamanho ou localização, sendo necessários exames laboratoriais ou imagiológicos que revelem estas causas, excluindo, mais uma vez, as outras etiologias (11).

A etiologia indeterminada, em vários casos, é utilizada quando não existe grau de confiança para categorizar o AVC nas restantes etiologias, quer por se ter encontrado mais que uma causa, não se ter encontrado nenhuma causa apesar de extensa investigação ou não ter sido possível completar a investigação (11,12).

2.2 Anatomia vascular

O corpo humano é constituído por vários sistemas, sendo o sistema cardiovascular constituído pelo coração, vasos sanguíneos (artérias, arteríolas, capilares, vénulas e veias) e linfáticos (16). As artérias permitem a irrigação de órgãos-alvo, como o cérebro, que regulam o fluxo sanguíneo, distribuindo oxigénio e glicose enquanto removem os subprodutos do metabolismo (12).

Do arco aórtico emergem habitualmente os seguintes vasos: tronco braquiocéfálico, artéria carótida comum esquerda e artéria subclávia esquerda, sendo que a artéria carótida comum

direita e artéria subclávia direita têm por sua vez origem no tronco braquiocefálico. Das artérias subclávias têm origem as artérias vertebrais (17).

As artérias carótidas comuns bifurcam ao nível da mandíbula, originando a artéria carótida interna (ACI) e artéria carótida externa (ACE) (12,18). A ACI não possui ramificações extracranianas, contrariamente à ACE, que pode ter um papel importante quando existe comprometimento do fluxo sanguíneo da ACI. Os territórios arteriais do encéfalo são divididos em duas circulações: a circulação anterior ou carotídea, dependente das artérias carótidas internas; e a circulação posterior ou vertebro-basilar, dependente das artérias vertebrais, que originam a artéria basilar (11,18,19). A união entre estes dois sistemas, através de uma artéria comunicante anterior e duas artérias comunicantes posteriores, formam o Polígono de Willis (Fig. 1) (18,19).

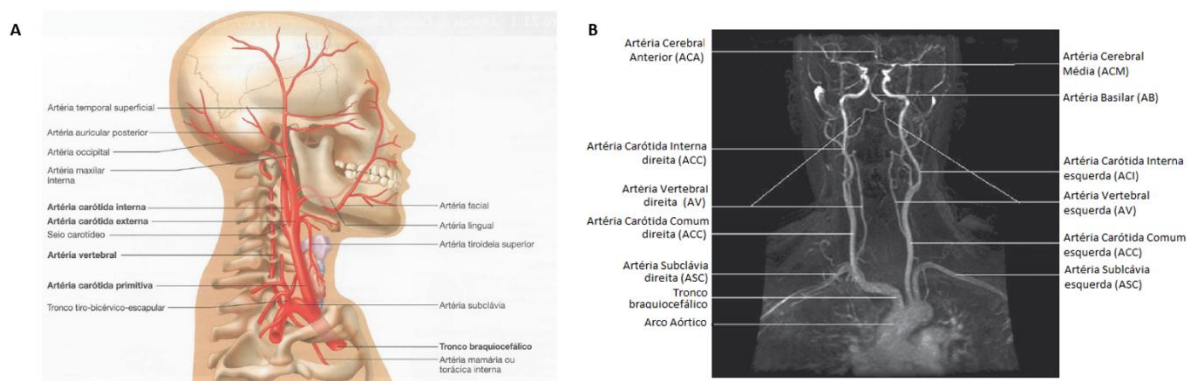


Figura 1- Enquadramento anatómico das artérias carótidas (A); Angiografia por Ressonância Magnética dos vasos que emergem do arco aórtico (16,17).

As paredes das artérias são constituídas por três camadas, como exemplificado na figura 2 (16,20):

- Camada íntima, a mais interior, constituída por endotélio, uma camada superficial de células endoteliais sobre uma área subintimal constituída por matriz extracelular, e uma lâmina mais profunda de fibras elásticas;
- Camada média, constituída por células musculares lisas (CML) dispostas de forma concêntrica, fibras elásticas e tecido nervoso;
- Camada adventícia, a mais exterior, constituída por tecido conjuntivo com fibroblastos e rede intersticial.

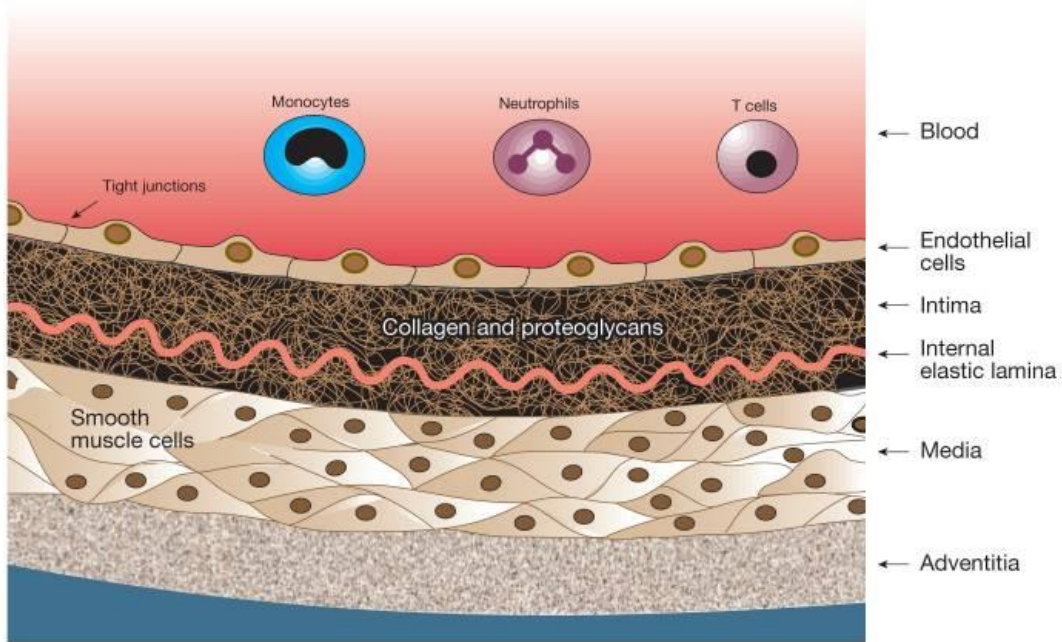


Figura 2- Representação das camadas da parede arterial de um grande vaso (20).

As células endoteliais desempenham um papel regulador importante na rede vascular, tendo funções que incluem o relaxamento e inibição do crescimento das CML, inibição das respostas inflamatórias, e ações anti trombóticas (21). Muitos destes efeitos são mediados pelo óxido nítrico (ON), e por isso a maioria considera os efeitos mediados pelo ON, centrais para a função endotelial (21).

O mecanismo de controlo e distribuição do fluxo sanguíneo é regulado essencialmente pelas células endoteliais, mediadas via contração e relaxamento das CML ao nível da microvascularização (21). A contração derivada destas células e os fatores pró-oxidantes promovem a proliferação de CML, contribuindo, assim, para o desenvolvimento de placas ateroscleróticas (21).

Quando o equilíbrio entre a produção de ON e o *stress* oxidativo é interrompido, as células endoteliais tornam-se disfuncionais, levando a muitas respostas prejudiciais (21). O relaxamento vascular das CML é prejudicado, e o seu fenótipo é alterado para uma forma sintética que promove o crescimento, respostas pró-inflamatórias e atividades trombóticas (21). Eventualmente esses defeitos funcionais vão resultar em danos estruturais na parede arterial, como a proliferação de CML na camada íntima e média, criando condições favoráveis à ativação e adesão de plaquetas e leucócitos, bem como produção de citocinas que aumentam a permeabilidade a lipoproteínas oxidadas e mediadores da inflamação (21).

Nesse sentido, a disfunção endotelial é um processo fundamental para a aterogênese, estando presente nos estádios iniciais da doença aterosclerótica, precedendo a evidência imagiológica da formação de placa aterosclerótica (21).

2.3 Doença aterosclerótica

A aterosclerose é uma das principais causas de morte nos países ocidentais, e é definida como uma doença sistêmica progressiva, inflamatória e degenerativa, de etiologia multifatorial da parede do vaso (1,14,20). Nos estádios iniciais é assintomática, podendo tornar-se sintomática ou permanecer assintomática ao longo do tempo (7,22,23).

Em condições fisiológicas, o endotélio funciona como uma barreira seletiva entre o sangue e os tecidos e inibe a adesão de leucócitos ao endotélio (14). No desenvolvimento da placa aterosclerótica existe inicialmente um espessamento das camadas íntima-média patológico, representando um dos sinais precoces de doença aterosclerótica (1,24). No entanto, para manter a integridade do lúmen, existem respostas adaptativas, como uma dilatação da parede do vaso com o aumento do volume da placa, contudo quando esse aumento compensatório excede um ponto crítico, ocorre uma adaptação negativa originando estenose do vaso (Fig.3) (1).

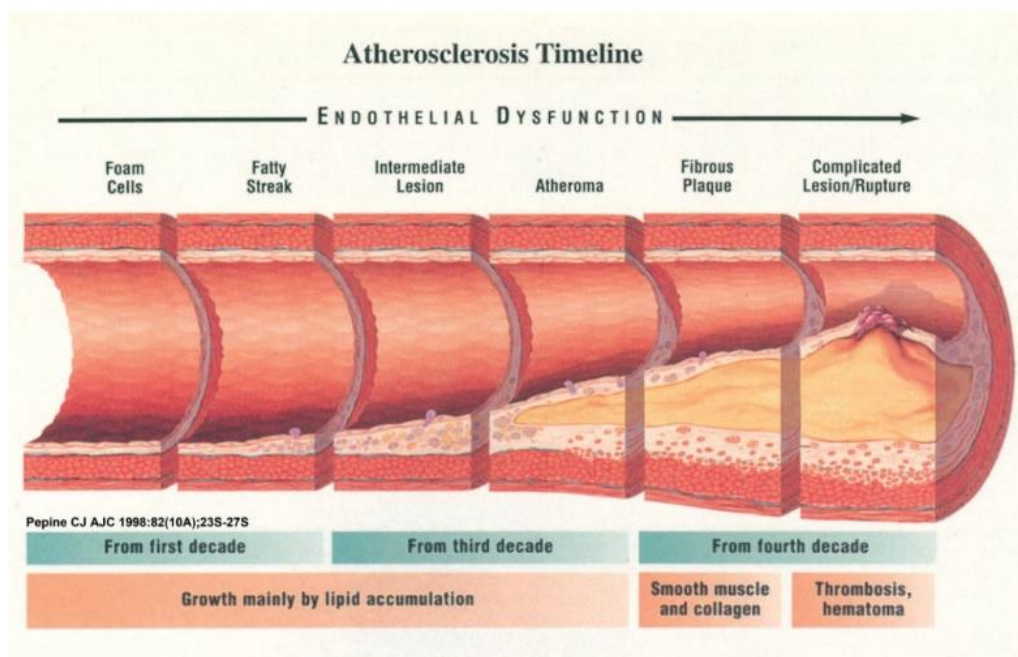


Figura 3- Cronograma da aterosclerose, com evidência do papel subjacente da disfunção endotelial na progressão da doença (21).

O processo de desenvolvimento da aterosclerose é iniciado pelo acumular de lipoproteínas de baixa densidade e seus agregados na camada íntima (1,20). Posteriormente, pode-se observar adesão à superfície do endotélio, onde os monócitos migram através do endotélio até à camada íntima, e proliferam diferenciando-se em macrófagos, formando células esponjosas (20). Com o tempo, as células esponjosas morrem, contribuindo com os conteúdos lipídicos para a formação do núcleo necrótico da lesão (20). Com a secreção de elementos fibróticos pelas CML, as placas fibrosas desenvolvem-se e aumentam de tamanho (20). As lesões continuam a crescer pela migração de novas células mononucleares do sangue, que entram no vaso, isto é acompanhado por proliferação celular, produção de matriz extracelular e acumulação de lípidos extracelulares (20).

Este processo é desenvolvido particularmente em regiões de fluxo não laminar, como nas bifurcações ou ramificações (14,23). A aterosclerose da bifurcação carotídea tem um papel bem estabelecido na patogênese dos eventos cerebrovasculares, representando cerca de um quinto a um terço de todos os AVCs isquémicos (1).

Embora os locais das lesões sejam diferentes, para cada uma delas é importante salientar que todas partilham os mesmos fatores de risco, e que algumas opções terapêuticas se sobrepõem (25). Os fatores de risco que mais contribuem para esta disfunção endotelial são: o envelhecimento, a concentração elevada de lipoproteínas de baixa densidade, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes Mellitus, sexo masculino e doenças inflamatórias crônicas (20,25).

Entre todas as lesões das artérias carótidas responsáveis pela doença vascular cerebral de origem extracraniana, a aterosclerose é responsável por 90% dos eventos (22). A aterosclerose na ACI pode ser sintomática causando AVC através de vários mecanismos: por embolia, quando um fragmento da placa se solta e oclui um vaso a jusante; por embolia artéria-a-artéria, quando um trombo desenvolvido sobre uma placa aterosclerótica instável migra distalmente ocluindo um vaso de menor calibre a jusante; por falência hemodinâmica, quando a estenose é suficientemente grave para comprometer a irrigação sanguínea a jusante; ou por interrupção completa da circulação, quando a placa, ou um trombo formado sobre a placa, provoca oclusão carotídea (17).

Em relação à doença sintomática, os dados de um dos principais estudos aleatorizados de larga escala (*European Carotid Surgery Trial – ECST*) demonstra que, para estenoses inferiores a 30% o risco de enfarte cerebral, se se fizer apenas a terapêutica médica é baixo e que os benefícios de uma endarterectomia carotídea são significativamente ultrapassados pelo risco de complicações peri-operatórias (26,27). Outro estudo de larga escala (*North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial – NASCET*) demonstrou que, para

estenoses inferiores a 50%, os riscos peri-operatórios e os benefícios a médio e longo prazo não tinham diferenças significativas ou mesmo que os riscos seriam maiores que os benefícios (26,27). Os indivíduos sintomáticos com estenoses entre 50% e 69% encontram-se numa zona em que os benefícios são discretos e a seleção dos doentes e da equipa cirúrgica deve ser altamente criteriosa (26,27). Para os casos de estenose igual ou superior a 70%, está demonstrado que a terapêutica cirúrgica é a escolha que mais benefício traz e que este benefício se mantém pelo menos durante 8 anos (26,27).

Em relação à doença assintomática, existem vários ensaios aleatorizados sobre endarterectomia neste subgrupo, tais como: CASANOVA (1991), *Mayo Asymptomatic Carotid Endarterectomy Study Group* (1992), *Veterans Affairs Cooperative Study Group* (1993) e *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study – ACAS* (1995), sendo que este último estudo demonstra haver evidência científica da endarterectomia carotídea em estenoses iguais ou superiores a 60%, mantendo-se este benefício por mais de 5 anos, por oposição à opção de fazer apenas a terapêutica médica (26).

Embora o grau de estenose do lúmen seja um marcador relevante do risco de AVC, o reconhecimento do papel da placa vulnerável abriu novos caminhos no campo do AVC aterotrombótico (15,27–29), ou seja, o termo “vulnerável” é atribuído para descrever placas propícias a rutura, que provocam eventos tromboticos agudos, sendo que estes pacientes beneficiam da endarterectomia carotídea (1). A rutura da placa e a formação de trombos é cada vez mais associada à sua morfologia e composição, e não ao tamanho da placa ou grau de estenose (1).

A evidência sugere que a endarterectomia carotídea continua a ser uma estratégia efetiva na prevenção do AVC em pacientes sintomáticos com estenose carotídea moderada a grave (1). No entanto, os benefícios no caso de estenoses ateroscleróticas assintomáticas, independentemente do grau de estenose, não estão bem estabelecidos, principalmente em relação à terapêutica médica otimizada (1).

2.4 Placa aterosclerótica vulnerável

O termo placa vulnerável surgiu há mais de 20 anos para descrever uma placa aterosclerótica suscetível de rutura, que pode originar trombo e posteriormente embolizar distalmente, resultando num evento cerebral isquémico (1,14).

Embora o risco de embolia esteja muitas vezes associado ao grau de estenose, estudos confirmam que os eventos cerebrovasculares ocorrem também em indivíduos com

estenoses de baixo grau e sem outros fatores de risco vasculares, ou seja, as placas sem significado hemodinâmico também podem potencialmente gerar sintomas tromboembólicos (1,24,30).

As placas vulneráveis são essencialmente caracterizadas por um núcleo lipídico instável (por vezes com necrose), com acumulação de células inflamatórias e um conteúdo reduzido de tecido fibroso e de CML, sendo geralmente recobertas por uma fina camada fibrosa, com presença de hemorragia intraplaca e uma superfície irregular, estando muitas vezes relacionada com ulceração (4,20,27,31–34). Eventualmente, pode acontecer uma rutura desta camada fibrosa, o núcleo lipídico trombogénico ser exposto, e a trombose na superfície da placa ser desenvolvida, sendo favorável a sua embolização para a circulação cerebral (14,20).

A correlação entre uma abundante rede microvascular dentro da parede do vaso e a vulnerabilidade da placa tem sido enfatizada por vários investigadores (1,32,35). O fenótipo imaturo dos neovasos, que são dismórficos, juntamente com a presença de CML dentro da parede e junções de células endoteliais mal desenvolvidas, são responsáveis pela fragilidade da placa e proporcionam a sua libertação (1). Neste sentido, a hemorragia intraplaca de neovasos imaturos foi correlacionada com desestabilização da placa aterosclerótica e subsequentemente a eventos isquémicos (1,32,35). Apesar deste tipo de avaliação servir como mais um argumento na tomada de decisão terapêutica nos doentes com estenose carotídea, deve-se reconhecer que ainda não está suficientemente validada para ser utilizada isoladamente (1).

As placas instáveis podem sofrer uma modelação positiva ou negativa, sendo que se for positiva, existe uma dilatação da parede do vaso em resposta a um aumento no volume de placa, a fim de manter o diâmetro suficiente. No entanto, quando este aumento compensatório é inadequado para garantir um tamanho de lúmen suficiente, ocorre um modelamento negativo com estenose luminal (29).

Em contrapartida, o grau de calcificação da placa está associado à sua estabilidade, e a menor risco de eventos isquémicos (36), apesar do papel da calcificação na rutura da placa não ser bem explícito (32).

A libertação constante de mediadores inflamatórios, dentro da placa, parece ser um dos principais determinantes envolvidos na conversão da lesão aterosclerótica para uma placa sintomática, com a ativação de metaloproteinases da matriz que contribuem para o desgaste da cápsula fibrosa e, eventualmente, para a rutura da placa (1,27).

A identificação e o tratamento de placas vulneráveis antes de originarem eventos agudos representam um grande desafio na medicina cardiovascular hoje em dia (31).

2.5 Diagnóstico da doença carotídea

Para o diagnóstico da doença cerebrovascular, é fundamental uma recolha de história clínica exhaustiva, sobretudo na área cardiovascular e neurológica, e realização de meios complementares de diagnóstico que, no território carotídeo, são a ultrassonografia vascular e a ASD (26,34). Existem outros exames complementares de diagnóstico, como a angio-RM e a angio-TC, que são ainda objeto de validação na decisão clínica (26,34).

A identificação adequada das características da placa pode ajudar na seleção do melhor tratamento para cada doente, sendo que a imagem desempenha um papel fundamental na seleção de pacientes para endarterectomia carotídea ou implante de *stent* da artéria carótida interna (27,34).

A ASD é considerada o método *gold standard* na avaliação da doença carotídea, no entanto é invasiva, com um risco elevado de complicações (15,37).

A angio-TC é um método de imagem que permite avaliar a circulação carotídea extracraniana e intracraniana, permitindo uma imagem de todo o trajeto carotídeo, no entanto tem como desvantagem a exposição à radiação, e a necessidade de injeção de contraste (25,34). Para além disso, no caso de calcificações com densidade semelhante ao material de contraste, as medições podem não ser precisas, e avaliação da estenose ser incorreta (25).

A angio-RM possui uma capacidade superior para a identificação dos diferentes componentes da placa aterosclerótica, como um núcleo necrótico lipídico e uma capa fibrosa em falta (1). Além disso, a RM não só pode visualizar diretamente o trombo intraplaca, mas também pode distinguir entre os diferentes estádios da formação de trombo e hemorragia (1). No entanto, tem limitações, como tempos de aquisição longos, custo elevado e baixa disponibilidade, relativamente à alta prevalência de doença carotídea (1).

A ultrassonografia carotídea é o método de imagem mais frequentemente utilizado, que permite avaliação não invasiva da anatomia e função vascular (1,25,37,38). Esta técnica permite a medição de vários parâmetros, incluindo a espessura da camada íntima-média, o diâmetro arterial, a dimensão da placa, a gravidade da estenose, e o estudo das velocidades de fluxo (1,14,33,34,38). No entanto, algumas destas características não são específicas

para o prognóstico de futuros eventos embólicos (1,14,34,38). Nesse sentido, o estudo de características ultrassonográficas para detetar instabilidade da placa é importante (1,14).

A ultrassonografia é um método de imagem amplamente acessível, de baixo custo, sem risco, reprodutível e com alta sensibilidade (14). No entanto, o depósito de cálcio intraplaca, a tortuosidade da artéria, ou a dependência de operador, são limitações na avaliação (1).

Embora vários marcadores de vulnerabilidade da placa aterosclerótica tenham sido descritos nas últimas duas décadas, nenhum método de imagem pode avaliar de forma fiável o risco de rutura da placa (1). Atualmente, não existe um único método de diagnóstico que possa caracterizar as placas em termos morfológicos, moleculares e biomecânicos (14), sendo a história clínica o preditor mais sensível para embolia cerebrovascular devido à aterosclerose carotídea, mais especificamente sintomatologia neurológica recente ipsilateral (1).

3.1 Física dos ultrassons

O ultrassom é definido como qualquer som que tenha uma frequência acima do limite de audição do ser humano (cerca de 20 kHz ou 20.000 ciclos / s) (39). No entanto, em aplicações de diagnóstico médico as frequências utilizadas são aproximadamente 100 a 1.000 vezes mais altas, ou seja, na faixa de 2 MHz (2 milhões de ciclos / s) a 20 MHz (39). O motivo de utilização dessa faixa mais alta de frequência é por a resolução espacial ser limitada pelo comprimento de onda, que é inversamente relacionado à frequência (39).

A frequência (f) é definida como o número de ciclos completos gerados por unidade de tempo, e é calculado por (39,40):

$$f = \frac{1}{\tau} \text{ ou } f = \frac{c}{\lambda}, \quad (1)$$

sendo o comprimento de onda representado por λ , o período que é o tempo necessário para a onda propagar-se, representado por τ , e a velocidade da onda sonora por c (39,40).

Estas ondas de ultrassom propagam-se longitudinalmente, uma vez que o movimento oscilatório das partículas no tecido é paralelo à direção de propagação (40). Outros modos de vibração, como "cisalhamento" ou "ondas transversais", podem ocorrer no osso, mas geralmente não têm grande relevo (19,39,40).

A velocidade do som nos diferentes tecidos deve ser conhecida, pois determina o comprimento de onda do ultrassom, e conseqüentemente a resolução, a quantidade de refração que ocorre nas interfaces de cada tecido, e ainda a conversão do atraso de tempo entre a transmissão de um pulso e a subsequente recepção em distâncias físicas (19,39,40). Esta velocidade depende das propriedades elásticas e da densidade do tecido e, em geral, quanto menos compressível o tecido, maior a velocidade do som, ou seja, o som propaga-se muito mais rapidamente através de um osso do que através de um tecido mole (19,39,40).

Durante a propagação do ultrassom no tecido, este vai sofrendo atenuação, ou seja, a energia do feixe vai diminuindo, sendo causado principalmente por dois mecanismos,

absorção e dispersão (39,40). Absorção é a conversão da energia mecânica do feixe em calor (o que poderá causar aumento da temperatura no tecido), enquanto a dispersão é o processo pelo qual a energia é redirecionada.

A atenuação varia de tecido para tecido, e é fortemente dependente da frequência, o que limita a maior frequência que pode ser usada, pois quanto maior o coeficiente de atenuação, quanto maior a frequência, e quanto mais profundo está o alvo, menores serão os ecos de retorno. No entanto, como as artérias carótidas extracranianas são relativamente superficiais e o tecido sobrejacente tem um coeficiente de atenuação reduzido é possível obter imagens de alta resolução (Fig. 4) (19,39).

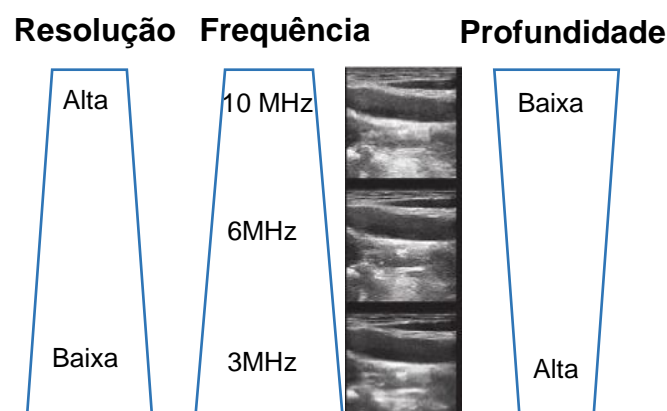


Figura 4- Visualização esquemática da relação entre frequência de insonação, resolução espacial e possível profundidade de insonação. Geralmente, para cada região de interesse, deve haver um compromisso entre as três variáveis (19).

3.2 Transdutores

O transdutor é o dispositivo que converte energia elétrica em energia mecânica, utilizando o efeito piezoelétrico para gerar os ultrassons, e quando os ultrassons regressam ao transdutor este processo será inverso (40). Este efeito consiste no aparecimento de uma deformação mecânica num cristal quando submetido a diferença de potencial elétrico (40). Hoje em dia, os transdutores podem integrar mais de 500 elementos piezoelétricos, sendo que a configuração de cada sonda varia e determina a aparência da imagem (19).

Existem três principais tipos de transdutor para a insonação das artérias e veias extra e intracranianas: linear, convexa e sectorial (Fig. 5) (39). Para os vasos extracranianos, os transdutores utilizados são de alta frequência, entre 5 MHz e 18 MHz, e de configuração

linear (39). Este tem a vantagem de fornecer imagens não distorcidas com alta resolução espacial, mas requer uma grande superfície de contato (19,39). A imagem obtida com um transdutor de matriz linear é retangular, na qual o campo de visão é o mesmo em profundidade e próximo do transdutor (40).

O transdutor convexo e setorial tem a vantagem de fornecer imagens de uma faixa mais ampla em formato de leque, no entanto causa distorção da imagem, pois o scan das linhas são executadas mais de perto na região proximal do transdutor, e mais distantes em profundidade (40).

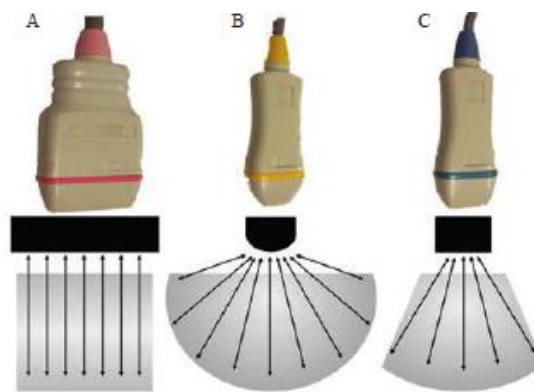


Figura 5- Exemplos dos três tipos de transdutores frequentemente utilizados para insonação dos vasos supra-aórticos. (A) transdutor linear, faixa de frequência de 5 a 18 MHz, para insonação extracraniana; (B) transdutor convexo, faixa de frequências de 4 a 8 MHz, para insonação extracraniana; (C) transdutor sectorial, faixa de frequências de 1 a 3 MHz, para insonação transcraniana (19).

3.3 Ultrassonografia da placa aterosclerótica vulnerável

A placa aterosclerótica é identificada como uma projeção focal ecoica, ou presença de espessamento focal superior a 1,5 mm, e que se projeta para o interior do lúmen, sendo distinto do limite adjacente (38).

Vários métodos foram sugeridos no sentido de estimar a ecogenicidade da placa (método qualitativo), sendo que em 1986 foi sugerido a classificação das placas carotídeas através da imagem ultrassonográfica, como exemplificado na figura 6: 1) homogênea (valores baixos de ecogenicidade, sem evidência de áreas isoecogênicas, e superfície plana), 2) heterogênea (padrão ecográfico complexo contendo áreas isoecogênicas focais), e 3) indeterminada (placa com avaliação insatisfatória) (41). Em 1988 foram descritos os critérios de Gray-Weale, que descreviam cinco tipos de placas: 1) uniformemente hipoecogênicas. 2) predominantemente hipoecogênicas; 3) predominantemente

hiperecogénicas; 4) uniformemente placas hiperecogénicas; 5) indeterminadas por presença de sombra acústica (29). No entanto, este método apresenta alta variabilidade intra e interobservador (29).

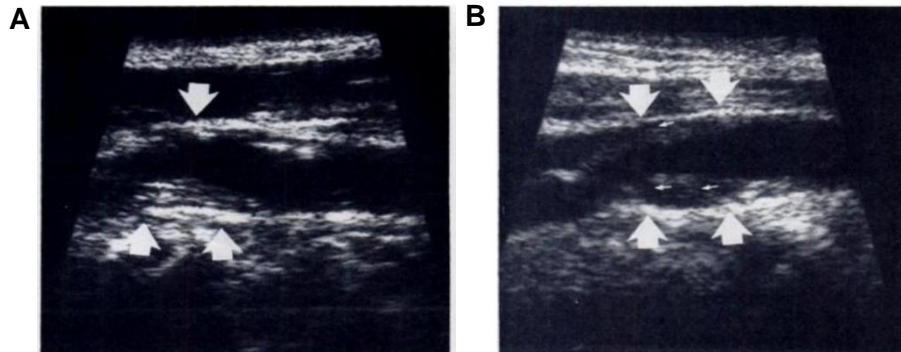


Figura 6- Classificação das placas carotídeas através da ultrassonografia, segundo Bluth et al. (A) placa homogênea, uniforme e sem evidência de áreas isoecogénicas. (B) placa heterogênea, com evidência de áreas isoecogénicas (setas finas) (41)

Desde 2003, a avaliação da ecogenicidade da placa carotídea tornou-se mais objetiva com a utilização de sistemas assistidos por computador (32). A *Grey Scale Median* (GSM), uma escala sobre a ecogenicidade da placa carotídea (método quantitativo) é baseada na distribuição de frequência dos valores de cinza dos píxeis dentro da placa (27,30,32,42).

As placas com alto teor de lípidos vão resultar numa imagem com baixos valores de GSM, enquanto as placas fibróticas com ou sem calcificação resultam em valores altos de GSM (30,32,35,36), sendo que em comparação, as placas lipídicas prevêm um risco 3,1 vezes maior de AVC isquémico ipsilateral, em doentes previamente sintomáticos (32).

Nesse sentido, o GSM foi associado a alta reprodutibilidade e confiabilidade interoperador, no entanto, é importante salientar que o uso de GSM sozinho não é suficiente, pois pode ser facilmente manipulado com os ganhos da imagem utilizados, e porque este avalia o brilho geral da placa, e não a homogeneidade desta (14,35). Para além disso, não existe consenso entre os estudos na correlação que possa existir entre a GSM e a sintomatologia do doente, embora a maioria das evidências aponte para que o pós-processamento digital permite avaliação quantitativa das diferentes placas sintomáticas e assintomáticas (36), sendo mencionado que uma GSM <32 está associado a uma placa hipoecogénica, sendo por isso considerada uma placa de alto risco, e um GSM >32 a uma placa hiperecogénica (14,35,42–44).

Esses estudos demonstraram que a GSM, a área da placa, juntamente com o grau de estenose e características clínicas em pacientes assintomáticos, poderiam melhorar a estratificação do risco anual de AVC de <1% a 10% (31,32).

A capa fibrótica surge como uma estrutura hiperecogénica, com ecos mais intensos que a placa, podendo ser determinada pela ultrassonografia através de medições com GSM estratificada com uma sensibilidade de 73% e especificidade de 67% (31).

Uma placa de superfície irregular sugere muitas vezes ulceração da placa (34). No caso da ultrassonografia, os critérios mais utilizados para definir a presença de ulceração são a presença de uma cavidade anecoica de pelo menos 2 mm de profundidade e 2 mm de comprimento, uma parede bem definida, e uma inversão de fluxo nesse espaço. Para este achado, a ultrassonografia possui uma sensibilidade entre 33-75%, e especificidade 33-92% (34).

Em relação à microvascularização, recentemente com o desenvolvimento das imagens por ultrassons e a utilização de contraste, é possível detetar esses microvasos com um fluxo lento dentro da placa (Fig. 7) (32). A sensibilidade e especificidade da ultrassonografia para a identificação de hemorragia intraplaca foram de 94% e 88%, respetivamente (30,32,34).

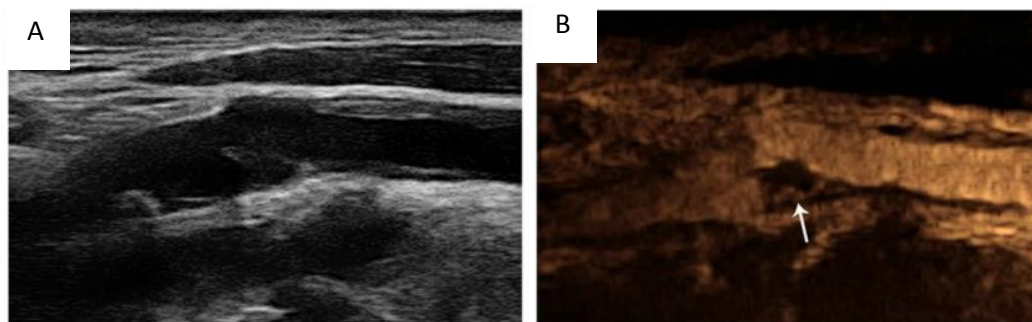


Figura 7- Achados ultrassonográficos de uma placa carotídea ulcerada com neovascularização intraplaca. (A) imagem em modo B com cavidade anaecóica, sugestivo de ulceração. (B) imagem após contraste que demonstra a presença de neovascularização intraplaca (seta) (41)

4. Processamento de imagem digital

4.1 Introdução

Dos cinco sentidos- visão, audição, tato, olfato e paladar- o mais utilizado pelo ser humano, para perceber o ambiente envolvente, é a visão (45). Receber e analisar imagens faz parte diariamente da atividade cerebral dos seres humanos ao longo de toda a vida, pois mais de 99% da atividade cerebral está envolvida no processamento de imagens (45).

Recentemente, a tecnologia ampliou as possibilidades de observação visual, permitindo compensar as limitações inerentes ao olho humano. O olho humano é recetivo apenas a uma faixa muito estreita de frequências dentro do espectro eletromagnético (Fig. 8) (45,46). No entanto, os equipamento de imagem possuem sensores que permitem detetar radiação eletromagnética fora desta faixa estreita de frequências “visíveis”, desde raios- γ e raios-x, passando por ultravioletas e infravermelhos, até ondas rádio (45,46).

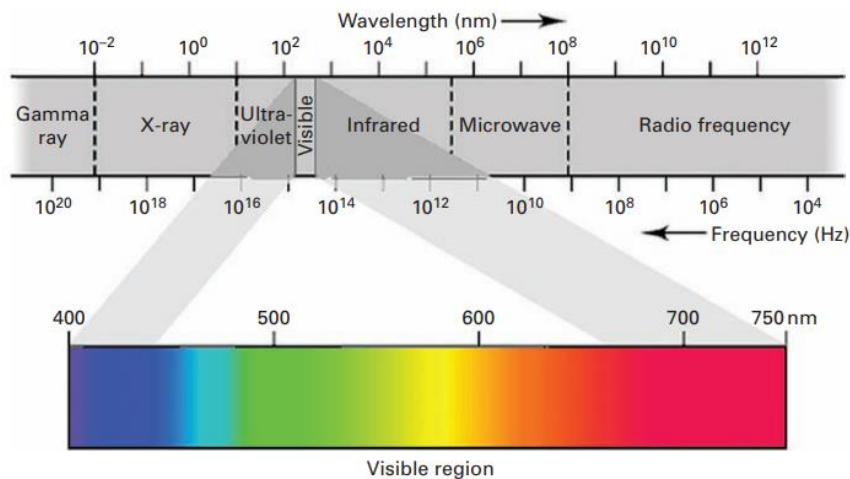


Figura 8- Representação do espectro eletromagnético, organizado de acordo com a energia dos fótons, ou a frequência das ondas (46) .

Considerando que a banda visual do espectro eletromagnético é a mais familiar em todas as nossas atividades, não é de surpreender que a imagem nesta faixa supere em muito todas as outras em termos de aplicabilidade (46).

A área de análise de imagem está entre o processamento de imagens e a visão computacional (46). Esta análise pode ser dividida em três tipos de processos: processos de

baixo, médio e alto nível (46). Os processos de baixo nível envolvem operações primitivas, como o pré-processamento de imagem, no sentido de reduzir o ruído, e melhorar o contraste e a nitidez da imagem, sendo caracterizado pelo fato de que ambas as entradas e saídas do sistema serem imagens (46). O processamento de imagem de nível médio envolve tarefas como segmentação (particularmente no contexto de uma imagem em regiões ou objetos), descrição desses objetos reduzindo-os a uma forma adequada para processamento computacional, e classificação (reconhecimento) de objetos individuais (46). Neste caso, o processo é caracterizado pelo fato da entrada ser geralmente uma imagem, mas a saída é um atributo extraído dessas imagens, como por exemplo, arestas ou contornos. Por último, o processamento de alto nível envolve a análise dos conjuntos de objetos reconhecidos, e desempenha as funções cognitivas normalmente associadas à visão humana (46).

4.2 Etapas fundamentais no processamento de imagem digital

As etapas descritas posteriormente não são necessariamente aplicadas em todo os processos de imagem, pois dependem da finalidade e dos objetos em estudo (46).

Aquisição de imagem é o primeiro processo a ser realizado, e pode ser tão simples quanto receber uma imagem que já está em formato digital. Este processo envolve o pré-processamento, como o dimensionamento (46).

A **edição de imagem** é um processo de manipulação orientada para o problema em questão, de modo que a imagem final seja mais adequada que a original, baseando-se nas preferências subjetivas humanas (46).

A **restauração de imagem** é uma área que também lida com a edição da aparência de uma imagem, no entanto, ao contrário do processo anterior, que é subjetivo, a restauração de imagens é objetiva, no sentido de que as técnicas de restauração tendem a se basear em modelos matemáticos ou probabilísticos de degradação de imagens (46).

Wavelets são a base para representar imagens em vários graus de resolução, como por exemplo, para compressão de dados de imagem e para representação piramidal, em que as imagens são subdivididas sucessivamente em regiões menores (46).

A **compactação**, como o nome indica, incide em técnicas para reduzir o armazenamento necessário para guardar uma imagem, ou reduzir a largura de banda necessária para transmiti-la (46).

O **processamento morfológico** lida com ferramentas para extrair componentes de imagem que são úteis na representação e descrição da forma (46).

A **segmentação** tem o objetivo de fragmentar uma imagem em porções ou objetos constituintes. No entanto, a segmentação automática é uma das tarefas mais difíceis no processamento de imagem digital (46).

A **extração de características** consiste na deteção de região ou limite, atribuindo propriedades quantitativas aos objetos detetados. Por exemplo, podemos detetar uma região e descrevê-la consoante a sua orientação e localização (46).

O **reconhecimento de padrões** é o processo que atribui uma etiqueta a um objeto com base na descrição das suas características (46).

4.3 Constituição do sistema de processamento de imagem digital

Um sistema de processamento de imagem digital, como representado na figura 9, é um conjunto de *hardware* (equipamento) e *software* (programas de computador) onde é possível (45,46):

- 1) adquirir uma imagem, utilizando sensores apropriados, e capturar da melhor forma as características de interesse do objeto em estudo (45,46). Se a imagem detetada for contínua, ou seja, analógica, é necessário ser digitalizada por um conversor analógico-digital (ADC) (45);
- 2) armazenar a imagem, temporariamente, num dispositivo de memória ou gravação, conhecido como memória de acesso aleatório (RAM), ou mais permanentemente CD, DVD ou dispositivos de memória *flash*. O tamanho digital de uma imagem é proporcional à dimensão dos píxeis, e podem ser medidos em:
 - Byte (B) = decimal 255
 - Quilobyte (KB) = decimal 1024 (ou 2^{10} bytes);
 - Megabyte (MB) = 1024 KB (ou 2^{20} bytes);
 - Gigabyte (GB) = 1024 MB (ou 2^{30} bytes);
 - Terabyte (TB) = 1024 GB (ou 2^{40} bytes).

- 3) manipular, ou seja, o processamento de imagem (46);
- 4) exibir a imagem, idealmente num monitor de computador, algo que compreenda linhas de intensidade que varia continuamente, isto é, analógica. Isso requer a produção de um sinal de exibição de vídeo analógico por um conversor digital-analógico (DAC) (46).
- 5) comunicar em rede, sendo uma função existente em qualquer sistema de computador. Devido à grande quantidade de dados inerente às aplicações de processamento de imagens, a principal consideração na transmissão de imagens é a largura de banda, estando a evoluir rapidamente, como por exemplo, a utilização da fibra ótica. Para além disso, a compressão de dados da imagem continua a desempenhar um papel importante na transmissão de grandes quantidades de dados de imagem (46).

Na escolha do formato de armazenamento de imagem a consideração principal é a compactação. Enquanto a compactação de uma imagem pode significar menos espaço em disco e menos tempo na transferência para a rede, várias técnicas de compactação exploram o que é conhecido como compactação com perdas. A compactação com perdas atua na remoção de informações redundantes da imagem, ou seja, é possível remover algumas informações de uma imagem sem nenhuma mudança aparente na sua aparência visual. Esta perda pode ser em termos de detalhes de imagem fina (como no exemplo corte de bits) ou pode ser através de uma redução no número de cores / níveis de cinza de uma forma que não é detetável pelo olho humano (47).

No entanto, a perda de informação é, por si só, a forma de ruído na imagem introduzido como artefacto de compressão, o que pode limitar posteriormente a eficácia da edição e análise da imagem (47).

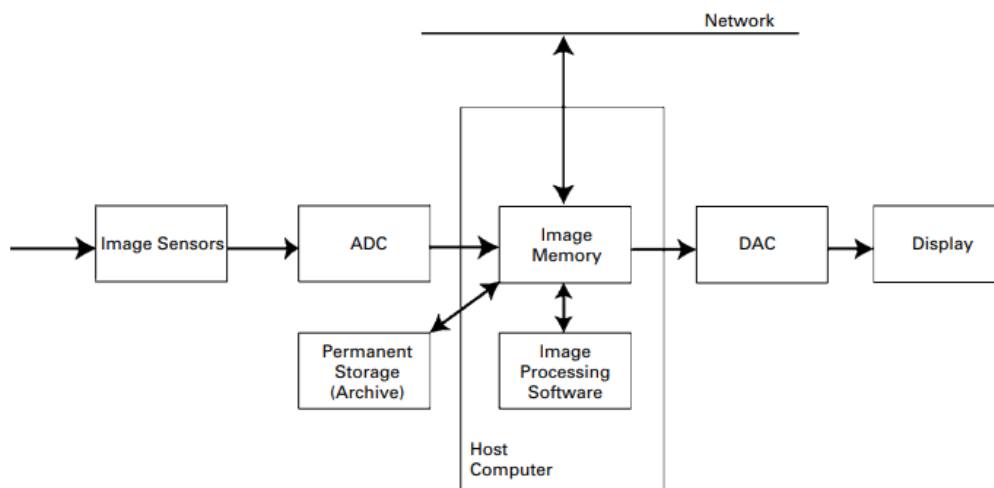


Figura 9- Representação esquemática de um sistema de processamento de imagem digital (45).

4.4 Aquisição de imagem

Tradicionalmente as imagens com interesse são geradas pela combinação de uma fonte de “iluminação” e a reflexão ou absorção de energia pelos elementos da “cena”, sendo os sensores utilizados para transformar essa energia de iluminação em imagens digitais. A energia de entrada é transformada numa voltagem pela combinação de energia elétrica de entrada e a sensibilidade de cada material a ser detetado, sendo a forma de onda da tensão de saída a resposta do(s) sensor(es) (46).

No caso dos dispositivos eletromagnéticos e de alguns sensores de ultrassom, as imagens são frequentemente organizadas num formato de matriz 2D. A principal forma de utilizar este tipo de sensores, é demonstrado na figura 10, ou seja, uma fonte de iluminação é refletida de um elemento, e a primeira função executada pelo sistema de imagem é analisar a energia de entrada e focalizá-la num plano de imagem (46).

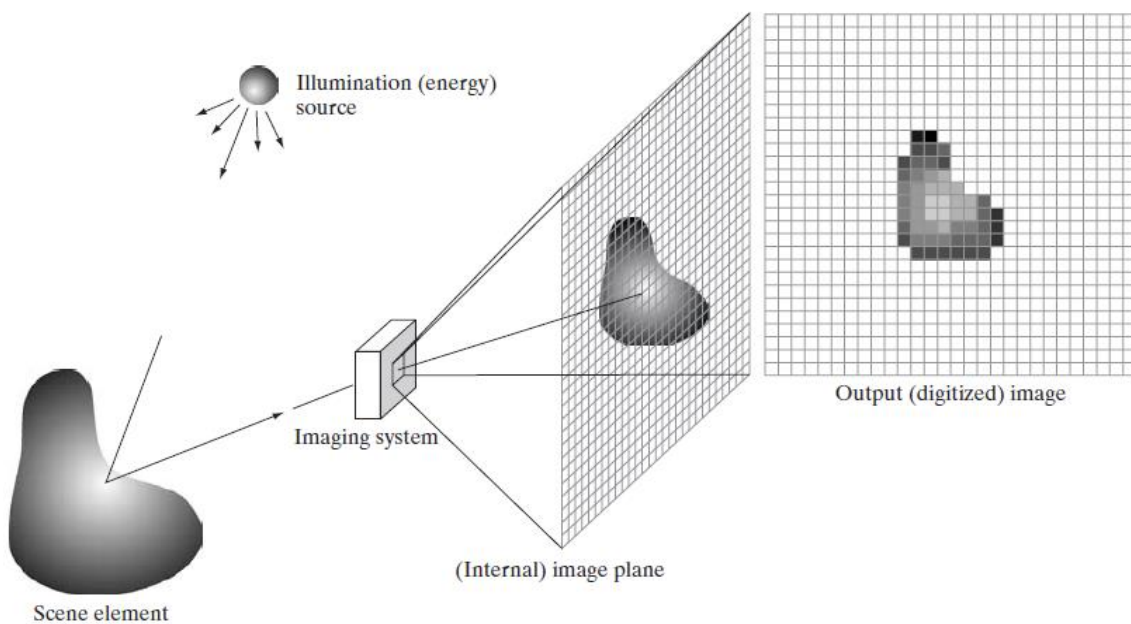


Figura 10- Exemplo do processo de aquisição de imagem digital (47).

A matriz de sensores, coincidente com o plano, produz saídas proporcionais à integral recebida em cada sensor durante o tempo de exposição, e esses valores constituem os termos da matriz bidimensional M , representado na equação 2 (45). Circuitos digitais e analógicos varrem essas saídas e convertem-nas num sinal analógico, que é então

digitalizado por outra seção do sistema de imagens, originando um sinal de entrada, uma imagem digital (46).

A disposição física dos sensores facilita a recolha de dados numa matriz, no entanto os valores são reais e, portanto, contínuos, sendo que precisam de ser quantificados numa escala discreta antes de se tornar uma imagem digital. Desta forma as imagens digitais podem ser representadas por uma matriz de valores discretos, o que torna as próprias imagens recetivas ao armazenamento e à manipulação (45,46).

Um sistema de imagem pode ser um sistema contínuo para contínuo, respondendo a um sinal de entrada contínuo e produzindo uma imagem de saída contínua ou analógica, ou pode ser um sistema contínuo para discreto, respondendo ao sinal de entrada contínua produzindo uma imagem de saída digital discreta (45,46).

No caso de imagens analógicas, elas podem ser convertidas em imagens digitais por um processo conhecido como digitalização, ou seja, as leituras da quantidade de luz refletida ou transmitida são preenchidas em posições igualmente espaçadas, que vai definir o tamanho dos píxeis, e posteriormente essas leituras são quantificadas, sendo atribuído um valor a um conjunto finito de píxeis, tornando-se numa imagem digital (Fig.11) (45,46).

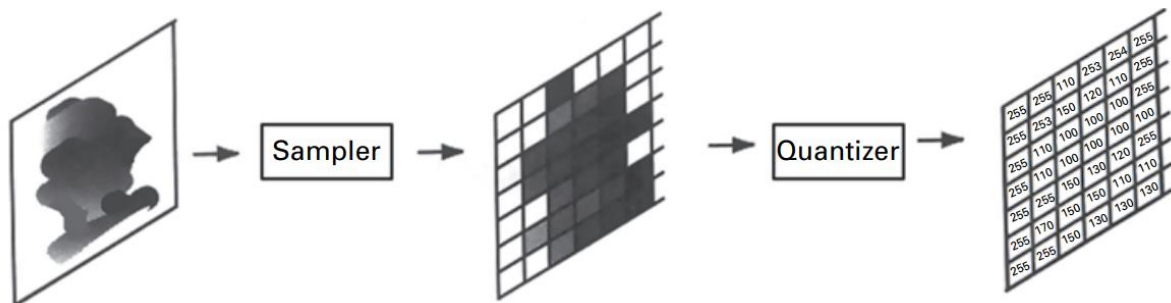


Figura 11- Representação esquemática da relação entre uma imagem analógica e uma imagem digitalizada (45).

A quantização em imagens digitais ocorre de duas formas: quantização espacial e quantização de cores (48). A quantização espacial corresponde à amostragem do brilho da imagem em vários pontos, dando origem a uma matriz de números que formam uma aproximação ao sinal analógico que entra (48). Cada elemento dessa matriz é chamado de píxel - um elemento de imagem individual (48).

4.5 Aquisição de imagem ultrassonográfica

A aquisição de uma imagem ultrassonográfica depende da forma como a energia emitida interage com o tecido que atravessa. Quando esta onda encontra uma interface entre dois meios diferentes, parte da energia será refletida para o transdutor, denominada de reflexão especular. As proporções da energia refletida e transmitida dependem da mudança entre dois materiais com impedância acústica diferente, ou seja, a resistência que o material oferece à passagem do ultrassom (40).

Se for assumido que a velocidade do ultrassom através do tecido é constante, é possível prever a distância de um limite refletido. A posição de qualquer estrutura que produza reflexão, pode ser calculada a partir da direção em que o pulso foi transmitido, e do atraso entre a transmissão do pulso e a recepção da reflexão, sendo proporcional à distância da estrutura (40).

Uma das propriedades distintas da ultrassonografia é a sua excelente resolução temporal, pois é possível adquirir dezenas de novas imagens a cada segundo, de modo a registrar em detalhe os movimentos das estruturas insonadas, como o coração ou as artérias. A amplitude do pulso refletido dependerá da proporção da onda refletida e o quanto o sinal foi atenuado ao longo do caminho. A amplitude variável do sinal recebido no transdutor pode ser exibida como um ponto de brilho variável ao longo do tempo, obtendo-se assim uma imagem em modo B (Fig. 16) (40).

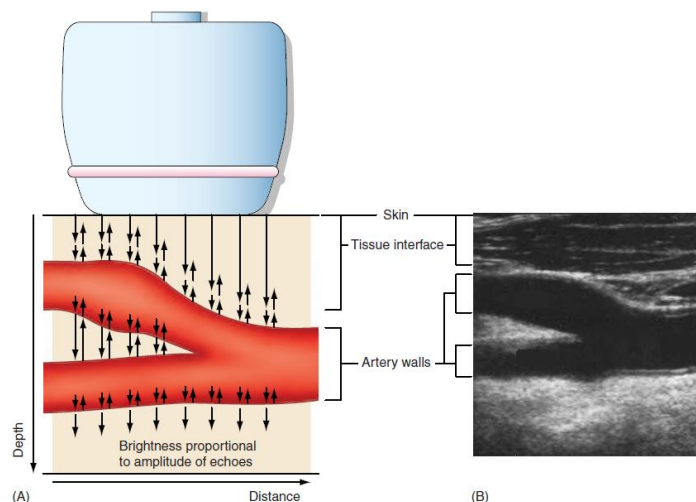


Figura 12- Aquisição de imagem em modo B da bifurcação carotídea (40).

Para além disso, é possível estudar a ecogenecidade, que é determinada pela intensidade dos ecos, ou seja, estruturas que produzem ecos com intensidade maior que os tecidos circundantes são designadas de hiperecogénicas, enquanto as que geram ecos de menos intensidade são denominadas de hipoecogénicas. Para além disso, no caso de um fluido, como o sangue, por este não apresentar irregularidades o ultrassom emitido não é refletido, sendo designado por estrutura anecoica (49).

Na aquisição é importante definir o nosso interesse na imagem digitalizada, sendo necessário otimizar a profundidade e os ganhos, para que os ecos refletidos tenham intensidade relativamente uniforme em toda a imagem. Geralmente no estudo vascular os ganhos devem ser estabelecidos de modo que o lúmen arterial fica uniformemente anecoico (40).

Na prática clínica os ecógrafos utilizados já possuem definições específicas para cada tipo de exame, e neste caso possuem pré-ajustes otimizados para produzir estruturas vasculares com bom contraste e definição (40).

O exame deve ser realizado com um transdutor de frequência entre 4 a 12 MHz, e com a pessoa a fazer extensão do pescoço e rotação contralateral ao lado a ser estudado. As artérias carótidas são melhor visualizadas através do músculo esternocleidomastoideu, com uma abordagem mais posterior. Geralmente, a ACI encontra-se posterolateral ou lateral à ACE, tendo um maior diâmetro arterial (40).



Figura 13- Plano longitudinal utilizado para visualizar as artérias carótidas internas, (A) posterior, (B) lateral, (C) anterior (40).

4.6 Imagem digital

Uma imagem pode ser interpretada como uma função bidimensional $f(x, y)$, onde x e y são coordenadas da cena (plano), e a amplitude de f que em qualquer coordenada é designada de intensidade (45–47). Uma imagem digital é assim designada quando estes valores são

todos finitos e discretos, sendo composta por um número finito de elementos, designados de píxeis ou *pels* (45,46).

Uma imagem pode ser convertida numa matriz 2-D, $M(i, j)$, sendo nl número de linhas e nc número de colunas, utilizando-se valores inteiros para essas coordenadas discretas : $i = 0,1,2, \dots, nc - 1$ e $j = 0,1,2 \dots, nl - 1$ (45,46).

Os ecrãs de imagem permitem-nos ver os resultados rapidamente, utilizando matrizes numéricas para processamento e desenvolvimento de algoritmos (45,46). Na forma de equação, escrevemos a representação de uma matriz como:

$$M(x, y) = \begin{bmatrix} f(0, 0) & f(0, 1) & \dots & f(0, nc - 1) \\ f(1, 0) & f(1, 1) & \dots & f(1, nc - 1) \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ f(nl - 1, 0) & f(nl - 1, 1) & \dots & f(nl - 1, nc - 1) \end{bmatrix} \quad (2)$$

O píxel é o menor ponto que forma uma imagem digital, e o conjunto desses pontos, organizados espacialmente em linhas e colunas, forma a imagem completa (48,45,46,50,51). Dessa forma, um número maior de píxeis, permite que mais detalhes sejam reasentados a fim de gerar imagens mais nítidas (45,46,50).

Numa imagem, um único píxel compreende uma distância no mundo físico, por exemplo, na figura 12, as setas indicam a largura e o comprimento de um píxel colocado adjacente a três outros píxeis (46,47,50). Neste caso, a largura e comprimento deste píxel é de 0,5 mm, ou seja, percorrer uma distância de 0,5 mm equivale a percorrer 1 píxel. No entanto, o tamanho do píxel pode ser dissemelhante para diferentes modalidades de imagem e diferentes detetores (50).

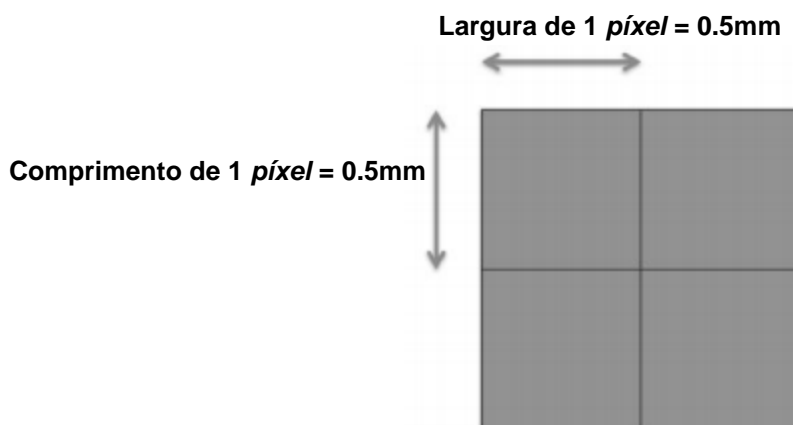


Figura 14- Largura e comprimento do píxel no espaço físico (49)

A qualidade de uma imagem depende do número de píxeis apresentados por unidade de superfície, normalmente no formato digital é dado por ppi, ponto por polegada, do inglês *pixel per inch*, que define o número de píxeis num quadrado com uma polegada de lado (46).

A título de exemplo, uma imagem de 1x1 polegadas com 200ppi contém mais píxeis do que a mesma imagem com 100ppi, quatro vezes mais precisamente e o tamanho que ocupa é também quatro vezes superior.

As imagens digitais contêm 256 níveis possíveis de cinza, que vão do preto ao branco, estes níveis podem ser classificados com 8 bits (1 byte) num sistema de numeração binária (48,45). Neste seguimento, é conveniente reservar 1 byte de memória no computador para armazenar o nível de brilho (cinza), e 0000 0000 para preto e 1111 1111 (decimal 255) para branco (45,50).

O intervalo de píxeis de um determinado formato de imagem é determinado pela profundidade de bits. O intervalo é $[0, 2^{\text{bitdepth}-1}]$, por exemplo, uma imagem de 8 bits terá um intervalo de $[0, 2^{8-1}] = [0, 255]$ (50). Uma imagem com maior profundidade de bits precisa de mais armazenamento e memória no disco (50).

As imagens médicas e microscópicas utilizam uma profundidade de bits mais alta, já que as aplicações científicas exigem maior precisão, ou seja, uma imagem médica de 16 bits terá valores no intervalo $[0, 65535]$ para um número total de 65536 valores ($= 2^{16}$) (50).

Enquanto as fotografias reproduzem as cores inseridas na banda de frequências visíveis no espectro eletromagnético, as imagens médicas de diagnóstico registam várias características, em particular o brilho (45). Em algumas circunstâncias, pode ser vantajoso adicionar cor a uma imagem, no entanto, a cor adicionada é uma cor artificial adicionada para melhorar a nossa visualização e interpretação da imagem (45).

Existem diferentes sistemas ou modelos utilizados para caracterizar e especificar a cor verdadeira, cada um compreende um sistema de coordenadas, dentro do qual cada cor é representada por um ponto (45). O modelo **Red Green Blue** (RGB) é amplamente utilizado na aquisição, processamento e exibição de imagens digitais (48,45,47). A maioria das cores pode ser criada combinando as três cores primárias: vermelho, verde e azul, por analogia com a resposta dos cones da retina humana (45).

O modelo RGB, como representado na figura 13, tem uma representação geométrica espacial de um cubo unitário, em que cada eixo exibe uma das cores primárias (45,47) (Fig. 13). A origem é a ausência de todas as cores (0,0,0), e representa o preto, enquanto o oposto é a junção de todas as três cores primárias e representa o branco. Os outros vértices

imagem em tons de cinza com o mesmo número de píxeis (45). Essas imagens são referidas como imagens de 24 bits ou “*true color*” (45).

4.7 Formato DICOM

Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM) é um formato padrão para codificação e transmissão de dados médicos (50). Este formato armazena as informações da imagem junto com outros dados como detalhes do paciente, parâmetros de aquisição, etc (50).

O formato DICOM utiliza ferramentas testadas, como JPEG, MPEG, TCP / IP para o seu funcionamento interno, isso facilita na implantação e criação de ferramentas DICOM (50). Os padrões DICOM também definem a transferência de imagens, armazenamento e outro fluxo de trabalho associado (50).

4.8 Conversão para os níveis de cinza

O procedimento de conversão para níveis de cinzento é de extrema importância pois relaciona-se com a técnica que será usada para a detecção de zonas características (48).

A literatura apresenta várias fórmulas de conversão para níveis de cinzento, a mais comum pela simplicidade e rapidez, é dada pela equação:

$$\text{Cinzento} = \frac{(\text{Vermelho} + \text{Verde} + \text{Azul})}{3} \quad (2)$$

Esta equação representa a média das três cores primárias e apesar de ser uma forma rápida e simples de converter em cinzento é também pobre na representação da luminosidade (48).

A percepção das cores feita pelo olho humano não é dada pela média das três cores, existe então a necessidade de distribuição dessa percepção de acordo com a sensibilidade à cor predominante (48). A predominância é dada pela seguinte ordem decrescente: verde, vermelho e azul (48).

A equação 3 é largamente utilizada em vários softwares de processamento de imagem como o Photoshop ou GIMP, segundo Poynton esta conversão é chamada de Luma do inglês Luminance (48). Luminância é uma medida de densidade da intensidade de uma luz refletida numa dada direção (48). Os raios luminosos de uma fonte de luz não são visíveis, no entanto é a sensação de claridade que é transmitida ao cérebro e equilibra a relação das três cores em níveis de cinzento (48).

$$\text{Cinzento} = (0,3 \times \text{Vermelho} + 0,59 \times \text{Verde} + 0,11 \times \text{Azul}) \quad (3)$$

Existe outra distribuição de cor mais moderna para a conversão em níveis de cinzento e é dada pela equação (48):

$$\text{Cinzento} = (0,299 \times \text{Vermelho} + 0,587 \times \text{Verde} + 0,114 \times \text{Azul}) \quad (4)$$

Segundo Poynton, a diferença entre as equações 3 e 4 é desprezível, sendo, no entanto, qualquer uma delas melhor que a média das três cores (48).

Existem ainda outras formas de conversão menos apuradas como a desnaturação e a decomposição dadas pelas equações 5, 6 e 7 respectivamente. Cada equação de conversão apresentada é adequada a determinado propósito (48).

$$\text{Cinzento} = \frac{\text{Máx}(\text{Vermelho} + \text{Verde} + \text{Azul}) + \text{Min}(\text{Vermelho} + \text{Verde} + \text{Azul})}{2} \quad (5)$$

$$\text{Cinzento} = \text{Máx}(\text{Vermelho} + \text{Verde} + \text{Azul}) \quad (6)$$

$$\text{Cinzento} = \text{Min}(\text{Vermelho} + \text{Verde} + \text{Azul}) \quad (7)$$

4.9 Histograma de escala de cinza

Um histograma de imagem é um gráfico de frequência absoluta de cada um dos valores de píxel na imagem, em relação aos próprios valores (47). Se normalizarmos esse gráfico, de modo a soma total de todas as entradas de frequências acima da faixa admissível ser

apenas uma, pode-se obter um histograma como função de densidade de probabilidade discreta, que define a probabilidade de um dado valor de píxel ocorrer na imagem (47). A visualização do histograma de imagem pode revelar o contraste presente na imagem e quaisquer diferenças na distribuição de cores dos componentes (47).

Para uma imagem simples em escala de cinza, o histograma pode ser construído contando simplesmente o número de vezes que cada valor de escala de cinza (0–255) ocorre dentro da imagem (46,47), sendo posteriormente manipulado de forma que as abscissas estejam no intervalo entre 0 e 1, respetivamente. Cada classe dentro do histograma é incrementado cada vez que seu valor é encontrado, como exemplificado na figura 15 (46,47).

A análise estatística pode fornecer indicadores para o estudo da placa aterosclerótica, como por exemplo, a média, mediana, desvio padrão, variância, assimetria e curtose (53). A média e a mediana são utilizados para o estudo do grau de reflexão dos ultrassons, sendo imprescindível no cálculo do GSM (53).

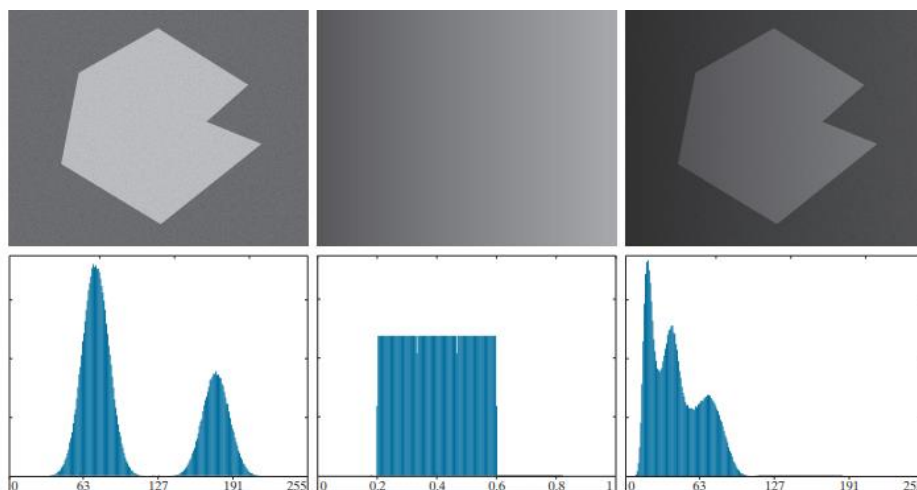


Figura 17- Representação de imagens com os respetivos histogramas de escala de cinza (47).

Segundo método utilizado por José Seabra, a curtose pode ser utilizada para estimar o grau de homogeneidade da placa aterosclerótica (53). Esta é uma medida que reflete a forma da distribuição das intensidades dos píxeis numa dada região, designadamente, a forma como os valores se apresentam em torno da média (53,54). Uma distribuição normal apresenta um valor de curtose igual a 3, sendo que valores superiores fazem com que a distribuição em torno da média apresente um pico de maior intensidade, enquanto que valores inferiores a 3 traduzem uma distribuição mais suave (53). Portanto, uma placa homogênea apresenta um valor de curtose elevado, pois possui uma maior frequência de píxeis próximos da

média, enquanto um valor de curtose inferior a 3 traduz uma placa aterosclerótica heterogênea (53).

4.10 Filtro gaussiano

Os filtros atuam numa imagem para alterar os valores dos píxeis de uma forma específica, e são geralmente classificados em dois tipos: linear e não linear, sendo o primeiro tipo mais comum. Independentemente do filtro específico utilizado, todas as abordagens de filtragem de domínio espacial atuam em cada um dos píxeis da imagem, sendo substituído por um novo valor que depende apenas do valor dos píxeis da vizinhança em redor do píxel alvo (47). Neste trabalho aplicou-se um filtro linear, mais especificamente o filtro gaussiano.

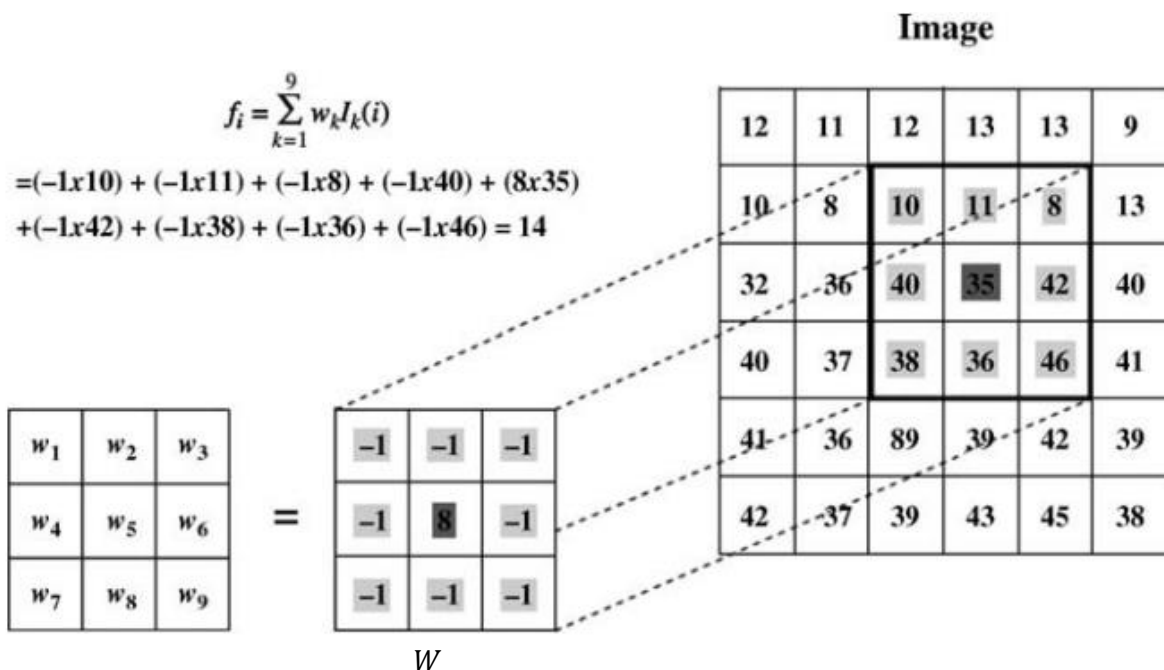


Figura 18- Representação da mecânica de filtragem linear de imagens (48)

Em filtros lineares, o valor filtrado do píxel alvo é determinado como uma combinação linear dos valores dos píxeis em seu redor (47). A combinação linear específica dos píxeis vizinhos é determinada por uma máscara, ou seja, uma matriz com exatamente o mesmo tamanho que o píxel alvo e vizinhança, contendo os valores que devem ser atribuídos a cada um dos píxeis correspondentes (47). A filtragem prossegue posicionando sucessivamente a “máscara” para que a localização do píxel central coincida com a localização de cada píxel

alvo, e o valor filtrado seja calculado pela combinação ponderada escolhida dos píxeis da vizinhança (47).

No caso específico representado na figura 18, o valor do píxel alvo original, 35, é filtrado para um valor de saída de 14 (47). As etapas na filtragem linear podem ser resumidas da seguinte forma (47):

- (a) Definir a máscara W para o filtro;
- (b) Deslizar a máscara sobre a imagem, para que o píxel central coincida com cada píxel alvo da imagem original;
- (c) Combinação linear dos valores de píxeis da imagem original pelos valores correspondentes da máscara;
- (d) Copiar o valor resultante dessa combinação para os mesmo locais.

O filtro gaussiano é utilizado para desfocar a imagem na qual este é aplicado, com o objetivo de reduzir os ruídos presentes na imagem (55). O resultado desta operação é a suavização da imagem, com o objetivo de enaltecer a estrutura da imagem em diferentes escalas (55). Matematicamente, a aplicação do filtro gaussiano é realizada da mesma forma que a convolução da imagem, mas com uma função gaussiana (55). Esta função gaussiana expressa a distribuição normal em estatística e é demonstrada na equação 8, utilizada para definir a curva gaussiana de uma dimensão (55). Como uma imagem é definida em duas dimensões, a função gaussiana utilizada no filtro também deve ser definida em duas dimensões, ou seja, uma dimensão em x e outra dimensão em y (55).

$$G(x, y) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2+y^2}{2\sigma^2}} \quad (8)$$

A superfície de Gauss é descrita pelos parâmetros de média e desvio padrão, ou seja, conhecendo estes parâmetros consegue-se determinar qualquer probabilidade em uma distribuição normal, a qual pode ser utilizada na aproximação para o cálculo de outras distribuições quando o número de observações é grande, sendo definido pela expressão 11, cujo gráfico está representado no gráfico 2. Para aplicação deste filtro é necessário conhecer a dimensão da matriz que representa a máscara de filtragem, e o grau de suavização (47,56). O grau de suavização é controlado pela escolha do desvio padrão, σ , e não pelo valor absoluto do tamanho da máscara, como acontece no filtro de média (56). Na prática, quanto maior o valor do desvio padrão, mais intensa será a suavização.

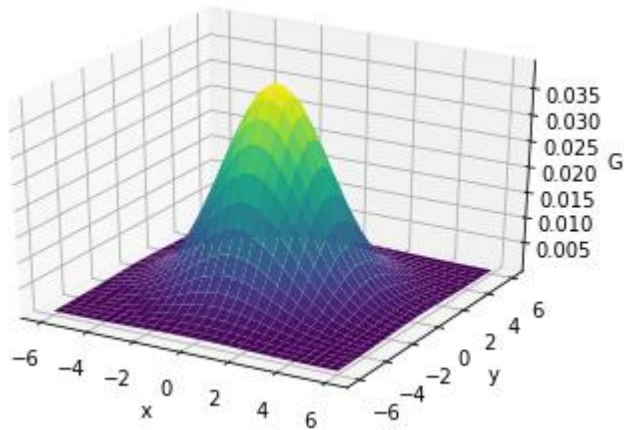


Gráfico 2- Curva gaussiana bidimensional, com sigma=2

4.11 Segmentação

No contexto do trabalho desenvolvido, a segmentação é um passo essencial antes da descrição, reconhecimento ou classificação de uma imagem ou seus constituintes, sendo descrita pela divisão de uma imagem em estruturas significativas (45,47).

Existem muitas abordagens de segmentação, que podem ser classificadas de acordo com as características e a técnica utilizada, sendo esta última classificada como contextuais ou não-contextuais (45). As técnicas não-contextuais ignoram a relação existente entre os elementos de uma imagem; os píxeis são simplesmente agrupados com base em algum atributo global, como o nível de cinza, em que limite pode ser baseado em intensidade, em que cada píxel é atribuído a uma determinada região com base em seu valor cinza (45). Enquanto que as técnicas contextuais exploram adicionalmente as relações entre os elementos da imagem, em que podem agrupar píxeis com níveis de cinza semelhantes, sendo por estarem próximos uns dos outros, ou por ter valores de gradiente semelhantes (45,46). As técnicas contextuais incluem técnicas baseadas em limites ou técnicas baseadas em regiões (45,46), sendo este último utilizado no presente trabalho.

Seja R a representação de toda a região espacial ocupada por uma imagem, pode-se interpretar a segmentação de imagem como um processo que divide R em n sub-regiões, $R_1, R_2, R_3, \dots, R_n$ de modo a que (46):

- (a) $\bigcup_{i=1}^n R_i = R$
- (b) R_i é um conjunto conexo, para $i = 0, 1, 2, \dots, n$
- (c) $R_i \cap R_j = \emptyset$ para todos i e j , $i \neq j$

(d) $Q(R_i) = \text{verdade para } i = 0, 1, 2, \dots, n$

(e) $Q(R_i \cup R_j) = \text{falso para quaisquer regiões adjacentes } R_i \text{ e } R_j$

A condição (a) indica que a segmentação deve estar completa, no sentido de que cada píxel deve estar inserido numa região (46). A condição (b) exige que os pontos numa região sejam conexos, ou alguma outra características predefinida (46). A condição (c) afirma que as regiões devem estar separadas entre si, não sendo absolutamente necessária (46). A condição (d) lida com as propriedades que devem ser satisfeitas pelos píxeis numa região segmentada (46). Finalmente, a condição (e) indica que duas regiões adjacentes R_i e R_j devem ser diferentes no sentido da proposição Q (46).

Nesse sentido, é perceptível que o problema fundamental na segmentação é repartir uma imagem em regiões que satisfaçam as condições precedentes (46). Os algoritmos de segmentação para imagens monocromáticas geralmente são baseados em uma das duas categorias básicas que lidam com propriedades de valores de intensidade: descontinuidade e similaridade (46). Na primeira categoria, assume-se que os limites das regiões são suficientemente diferentes uns dos outros, e a detecção de limites é realizada com base nas descontinuidades locais de intensidade (46). As abordagens de segmentação com base na similaridade são baseadas na repartição de uma imagem em regiões semelhantes de acordo com um conjunto de critérios predefinidos (46).

5. Metodologia

O presente estudo foi desenvolvido no Instituto Superior de Engenharia de Lisboa (ISEL) e no Laboratório de Neurosonologia do Hospital Garcia de Orta, EPE. (HGO), onde a investigadora (Técnica de Cardiopneumologia) procederá à aquisição de imagens 2D da artéria carótida através da ultrassonografia.

O método agora proposto pressupõe uma etapa preliminar automática na qual são retirados todos os elementos identificativos da imagem médica. Posteriormente à aquisição de imagem seguem-se as seguintes etapas:

1. Normalização: as entradas da hipermatriz M são convertidas em valores reais variáveis entre 0 e 1, transformando-se na matriz A .
2. Conversão em níveis de cinzento: aplicação das fórmulas de conversão 2 a 7, sendo a matriz A aproximada a uma matriz A_s com valores discretos previamente escolhidos entre 0 e 1. Destaca-se que as etapas 1 e 2 são permutáveis.
3. Estratificação: aplicação do procedimento definido em 11.3.1.
4. Filtragem e segmentação: aplicação de um filtro gaussiano para segmentar a imagem. Esta filtragem, em alguns casos, resulta com a matriz original, no entanto há casos clínicos estudado em que só resulta com a matriz estratificada.
5. Extração de características: aplicação de critérios de escolha nas regiões detetadas. Neste caso usamos duas classes de critérios: proporcionalidade em relação à região global, e/ou utilização de zona de interesse.
6. Avaliação: as regiões selecionadas são avaliadas segundo parâmetros correntemente estabelecidos, como GSM, histograma da escala de cinza, e área da placa.

5.1 Protocolo de aquisição de imagem

A aquisição das imagens foi obtida manualmente, sem auxílio de sistemas de varrimento mecânico, em doentes internados no serviço de neurologia com diagnóstico de AVC isquémico. As imagens foram adquiridas através do ecógrafo Toshiba Xario 200, com um transdutor linear de 7,5 MHz de frequência, em cortes longitudinais da bifurcação carotídea e artéria carótida interna com presença de placa aterosclerótica. Todas as imagens foram

recolhidas na configuração modo B, com otimização dos ganhos e profundidade, no sentido de obter uma imagem com a placa aterosclerótica o mais centrada possível.

Posteriormente, 10 imagens de doentes diferentes foram aleatoriamente escolhidas no ecógrafo, sofrendo anonimização imediata (funcionalidade intrínseca ao aparelho), não sendo utilizado quaisquer outros dados clínicos referentes ao utente a quem as imagens pertencem. Os dados foram depois gravados num dispositivo portátil de memória flash, em formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*). Das imagens inicialmente recolhidas, só foram estudadas as com boa qualidade e que possibilitaram, à primeira vista, a deteção dos contornos da placa, fazendo um total de 4 imagens em estudo.

5.2 Dados ecográficos

As imagens obtidas através do ecógrafo, como demonstrado na figura 19, apresentam-se com um cabeçalho com algumas informações úteis, como por exemplo, os dados do doente, que nestes casos sofreu anonimização imediata, a data e hora do exame e o modelo do ecógrafo utilizado. Para além disso, à volta da imagem de interesse é possível visualizar a escala de cinza utilizada e a escala de profundidade.

As características da imagem visualizada no monitor, segundo informações fornecidas pelo fornecedor, são as seguintes:

- RGB com 8 bit = total 24 bit.
- Tamanho do ficheiro: $1240 \times 1024 \times 3 = 3,83$ MB (*full size*) ou $960 \times 720 \times 3 = 2,06$ MB (*partial size format by default*)



Figura 19- Imagem obtida através monitor do ecógrafo Toshiba Xario 200

5.3 Linguagem *Python*

Python é uma linguagem de programação popular de alto nível, direcionada para várias tarefas de programação, como computação numérica, desenvolvimento web, programação de base de dados, programação de rede, processamento paralelo, entre outras (50,56).

Foi lançada em 1991 por Guido Van Rossum e, atualmente, possui um desenvolvimento aberto gerenciado pela *Python Software Foundation*, uma organização sem fins lucrativos (56).

Para além de ser um software gratuito, este possui várias vantagens (56):

- É uma linguagem interpretada, ou seja, pode-se testar partes do código na linha de comando antes de incorporá-lo, não sendo necessários compilar ou vincular;
- Rápida capacidade de programar;
- Possui vários módulos que são *standard* ou podem ser introduzidos numa instalação existente do *Python*. Estes módulos podem executar várias tarefas, como ler e escrever vários arquivos, computação científica, visualização de dados, etc;
- Programas escritos em *Python* podem ser importados para vários sistemas operacionais ou plataformas com pouca ou nenhuma alteração;
- É uma linguagem determinada pela sua dinâmica, pois os dados de variáveis não precisam ser declarado antes do seu uso.

5.3.1 Bibliotecas

Para potencializar a linguagem *Python* são empregues algumas bibliotecas, ou seja, pacotes com funções não nativas da linguagem, que são as utilizadas na elaboração deste trabalho (50,56):

- **OpenCV** é a biblioteca principal, sendo multiplataforma, projetada para o processamento de imagens, visão computacional, estrutura de dados e álgebra linear (50,56). Este módulo possui mais de 2000 algoritmos e um conjunto de funções para manipulação e processamento de imagens digitais (50).
- **Pillow** é outra biblioteca para processamento de imagens e, assim como a OpenCV, auxilia a carregar, manipular e guardar imagens em linguagem *Python* (50).
- **Numpy** adiciona a capacidade de manipular vetores e matrizes utilizando uma biblioteca de funções matemáticas de alto nível. Esta biblioteca tem a função de

realizar álgebra linear, amostragem aleatória, funções financeiras, operações de conjuntos, entre outras. No caso do processamento de imagem digital é indispensável, pois as imagens são *arrays* e será utilizado a manipulação de matrizes *numpy* (50).

- **Scipy** é uma biblioteca de programas e ferramentas matemáticas para programação científica em *Python* (50). Esta utiliza *numpy* para o seu cálculo interno, e permite programar diferentes aplicações matemáticas como integração, otimização, transformadas de Fourier, processamento de sinais, estatística, processamento de imagens multidimensionais, entre outras (50).
- **Matplotlib** é uma biblioteca de plotagem 2D ou 3D, gerando gráficos dentro do programa utilizando os dados *numpy* (50).
- **Python Imaging Library (PIL)** é um módulo para leitura, gravação e processamento de arquivos de imagem. Este suporta a maioria dos formatos de imagem comuns, como JPEG, PNG, TIFF, entre outras (50).

5.4 Aplicação do algoritmo

Como descrito anteriormente, será utilizado a linguagem de programação *Python*, para o desenvolvimento do algoritmo, que se apresenta na íntegra no capítulo 10 (apêndice). Em primeiro lugar e com o objetivo de potencializar esta linguagem, será feito o carregamento das bibliotecas necessárias:

```
import time
import numpy as np
from numpy import linalg as LA
import cv2
from matplotlib import pyplot as plt
import pydicom
from scipy.misc import toimage
from scipy import ndimage
from PIL import Image
```

Seguidamente, será mencionado o nome do ficheiro a ser estudado, e a ordem para fazer a leitura do ficheiro DICOM:

```
filename = "caso5"
ds = pydicom.dcmread(filename)
```

No entanto, os ficheiros obtidos através do ecógrafo, como demonstrado na figura 19, contêm informações não relevantes para a análise da imagem 2D da artéria carótida. Nesse sentido, e após algumas tentativas, foram definidos limites dessa imagem de interesse, onde c_s designa o limite superior do nc e c_i o limite inferior, o l_s designa o limite superior do nl e o l_i o limite inferior, resultando na figura 20.

```
retx=150
rety=120

par =75
c_s = 174+par ; c_i = 175+par
l_s = 89 ; l_i = 138
```

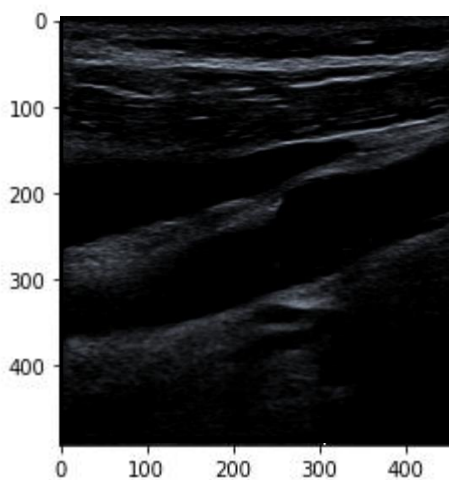


Figura 20- Imagem obtida após definir os limites

Neste trabalho serão utilizadas matrizes do tipo $A = a[i, j]$, $0 \leq i \leq nl - 1$, $0 \leq j \leq nc - 1$, com nl linhas e nc colunas, para armazenar a informação das imagens. Desta forma o valor de cada píxel será armazenado na correspondente entrada da matriz.

Além das operações algébricas usuais entre matrizes, o *Python* permite calcular várias normas de matriz. De todas as normas destacamos a norma de Frobenius, definida pela seguinte expressão:

$$\|A\|_F = \sqrt{\sum_{i=0}^{nl-1} \sum_{j=0}^{nc-1} (a[i, j])^2} \quad (9)$$

A norma Frobenius permite a aplicação a qualquer tipo de matriz, não sendo necessária a igualdade $nl = nc$.

Esta norma será aplicada a matrizes de entradas binárias, apenas iguais a 1 ou 0, com vista a obtermos a contagem de elementos não nulos, como se pode verificar no exemplo apresentado:

$$A = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 1 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 1 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (10)$$

Onde $\|A\|_F = \sqrt{16}$, pelo que o número de entradas não nulas é $\|A\|_F^2 = 16$.

A normalização, ou seja, a conversão de valores entre 0 e 1 será obtida através da hipermatriz de 3 dimensões nl, nc, nd :

```
M = ds.pixel_array
nl , nc , nd = M.shape[0], M.shape[1] , M.shape[2]
Mr = M/255.
```

Posteriormente, serão definidas novas matrizes, utilizando a equação 10, sendo A níveis de cinzento de 0 a 1, e As níveis de cinzento de 0 a 1 estratificado.

```
A = np.zeros((nl,nc))
As = np.zeros((nl,nc))

for i in range(0+1_s, nl-1-1_i):
    for j in range(0+c_s, nc-1-c_i):
        A[i-1 s, j-c s] = (Mr[i, j, 0] + Mr[i, j, 1] + Mr[i, j, 2])* .333
```

5.4.1 Procedimento de estratificação

O processo de estratificação de matrizes pode ser considerado como uma generalização do procedimento de binarização, no entanto os novos valores são escolhidos num conjunto discreto de valores admissíveis, previamente escolhido. Desta forma o procedimento de estratificação pode ser descrito da seguinte forma:

1. Seja A uma matriz cujas entradas variam continuamente entre 0 e 1:

$$0 \leq a[i, j] \leq 1, \quad 0 \leq i \leq nl - 1, \quad 0 \leq j \leq nc - 1$$

2. Escolha do conjunto dos nst valores admissíveis:

$$\mathcal{C}_{nst} = \{v_1, v_2, \dots, v_{nst}\}$$

tendo-se $0 \leq v_k \leq 1$ e $v_k < v_{k+1}, 0 \leq k \leq nst$

3. Vamos definir uma matriz $A_s = a_s[i, j]$, da mesma dimensão de A , da seguinte forma:

$$a_s[i, j] = v_k, \text{ se } |a[i, j] - v_k| = \min\{|a[i, j] - v_1|, |a[i, j] - v_2|, \dots, |a[i, j] - v_{nst}|\}$$

Deste procedimento resulta claramente que $A_s \rightarrow A$ (A_s converge para A) quando $nst \rightarrow \infty$, tal como se pode constatar com o modelo da Figura 21. Adicionalmente constatamos que quando A_s representa uma imagem os píxeis de uma mesma região ficam melhor identificados, para um valor convenientemente escolhido de nst .

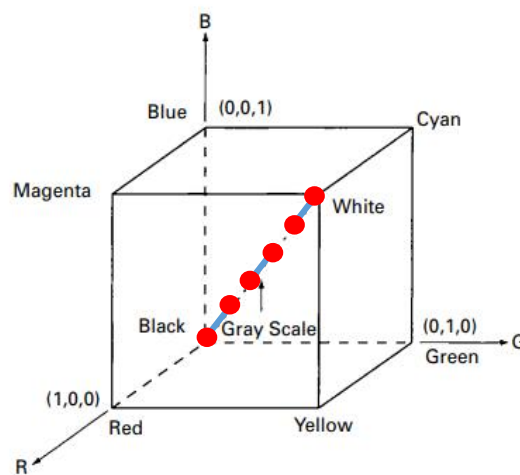


Figura 21- Representação espacial da classe C_6 , os pontos a vermelho, no modelo espacial RGB.

Pretende-se fazer uma representação compatível mantendo os contornos da imagem em níveis de cinzento, mas em vez dos elementos da matriz variarem continuamente no intervalo dos números reais entre 0 e 1, são previamente tomados em classes de representação previamente.

Assim procurou-se uma forma de reduzir os "dentes de serrate" observados no gráfico representado pela Figura 22 sem comprometer a definição da imagem. A aproximação dos valores de cinzento para uma gama de valores intermédios estipulados, permite a definição de classes de várias aproximações, ao que se denominou de estratificação.

Desta forma, escolhendo uma classe, por exemplo, com $nst = 6$ elementos temos:

$$C_6 = \{0., 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.\}.$$

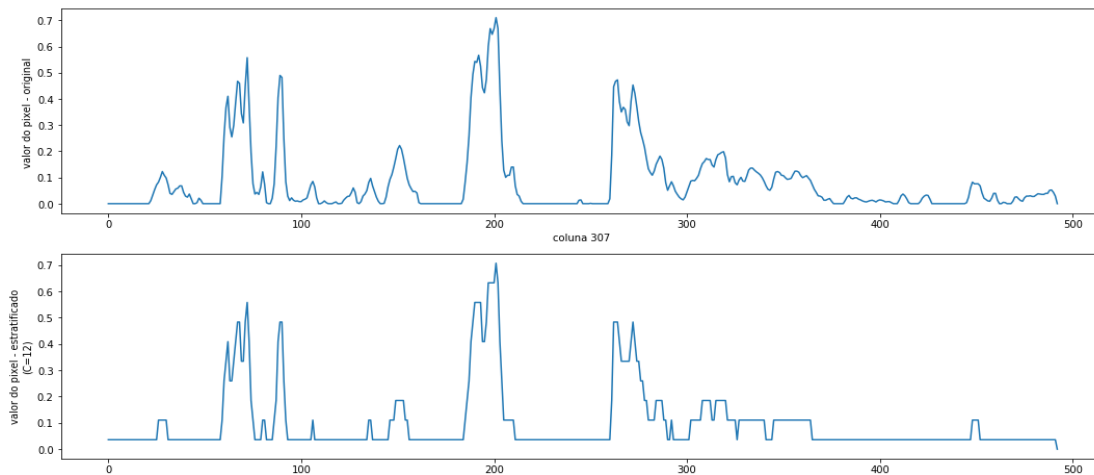


Figura 22- Representação dos valores de píxeis ao longo da coluna (em cima), e representação após a estratificação (em baixo)

Esta estratificação permite uma melhor segmentação da imagem em zonas características.

Neste sentido, e sendo $wcls$ o vetor auxiliar, a ordem para definir a classe nst é:

```
cls = np.linspace(v1,v2,nst)
wcls = np.zeros(cls.shape[0])
nst = 12
```

De seguida, será aplicado o terceiro passo da estratificação, ou seja, definir uma matriz $As = as[i,j]$, da mesma dimensão de A :

```
for i in range(0, n11-1):
    for j in range(0, nc1-1):
        wcls = abs( cls-A[i,j] )
        wp = cls[ np.argmin(wcls) ]
        As[i,j] = wp;

dx = n11-2*retx; dy = nc1-2*rety
```

As imagens ecográficas são geralmente de baixa qualidade e tem presente um tipo de ruído multiplicativo chamado *speckle* (57,58). Nesse sentido, as técnicas de filtragem têm demonstrado ser computacionalmente eficientes e eficazes na redução do ruído.

Neste trabalho foi aplicado um filtro linear, mais propriamente um filtro Gaussiano, com $\sigma = 256/90$. O denominador do σ e a utilização de matriz As foram escolhidos com o objetivo de obter bons resultados, no sentido de identificar as zonas relevantes no maior número de casos estudados.

```
im = ndimage.gaussian_filter(As, sigma=256/90)
mask = im > im.mean()
```

Neste caso, a entrada da matriz $mask$ terá o valor lógico “verdade” se a condição $im > im.mean$ for verificada.

As regiões são identificadas no vetor $label_im$ até ao número de nb_labels .

```
label_im, nb_labels = ndimage.label(mask)
```

Para além disso, com a imagem obtida através da última ordem, é possível visualizar todas as regiões detetadas, e analisar se efetivamente a placa aterosclerótica foi detetada como uma única região, com aplicação de dois vetores auxiliares para detetar as linhas de nível:

```
xx = np.linspace(0,dx-1,dx)
yy = np.linspace(0,dy-1,dy)
```

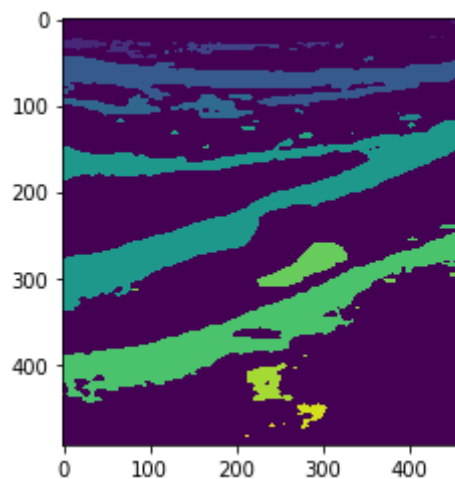


Figura 23- Representação por cores das regiões

De seguida, será construída uma matriz para cada região etiquetada de 1 a $nlabel$. Esta nova matriz permite manipular cada zona de forma isolada, e para além disso, determinar o retângulo mínimo que a contém, ou seja, conseguimos determinar o comprimento e largura em número de píxeis.

Esta é uma das etapas fundamentais da avaliação, uma vez que, para cada zona detetada, conseguimos avaliar o número e o respetivo valor.

```
for k in range(1, nb_labels):
    for i in range(0, dx-1):
        for j in range(0, dy-1):
            wk[i,j]=(0,1)[bool( label_im[i,j] == k ) ]
            Mw[i,j]=(0,A[i,j])[bool( label_im[i,j] == k ) ]

dim = dimensao(wk,dx,dy)
ii_mi=dim[0]; ii_mx=dim[1]
jj_mi=dim[2]; jj_mx=dim[3]
```

A intensidade dos ecos refletidos pode ser caracterizada utilizando diferentes indicadores, sendo a GSM o mais utilizado por ter uma relação significativa com presença ou ausência de sintomatologia (35,36). Para se obter a intensidade da zona será utilizado a GSM, ou seja, será calculada a mediana da escala de cinza.

Saliente-se que a função *Python* do filtro gaussiano apenas funciona para a matriz estratificada da imagem, em certos casos.

```
Mwnf = LA.norm(Mw, "fro");
gsm = np.median(bins)*255
```

Para calcular o comprimento e a largura da placa, o perímetro e a área:

```
i_size = ii_mx-ii_mi;
if i_size == 0: i_size=1;
j_size = jj_mx-jj_mi;
if j_size == 0: j_size=1;
wn = LA.norm(wk, "fro"); nw = int(wn*wn);

area_w = wn*wn;
area = area_w*xsize*ysize;
```

Os critérios para a deteção da região de interesse foram a dimensão da matriz, neste caso, e após algumas tentativas, área dimensão (em píxeis) a variar entre $4 \times 10^{-3} \text{ nc} \times \text{nl}$ e $2 \times 10^{-2} \text{ nc} \times \text{nl}$. Além deste critério, utilizamos um critério adicional de localização sobre o ponto médio da região em estudo.

```
if (.004*nc1*nl1 < area_w < .02*nc1*nl1) \
    and \
    (.25*nl1 < ii_med < .75*nl1) and (.25*nc1 < jj_med < .75*nc1):
    plt.imshow(wk,cmap='gray');
    plt.xlabel("regiao %d"%(k));
    plt.show();
```

Com estas condições, serão selecionadas as regiões que cumprem estes critérios, tendo como objetivo isolar somente a placa aterosclerótica, como representado na figura 24.

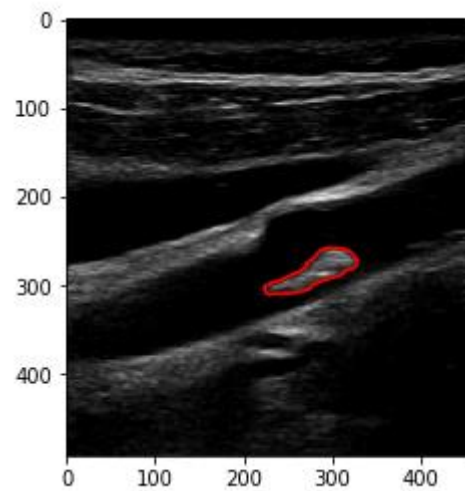


Figura 24- Imagem obtida após aplicação dos critérios para extração da região correspondente à placa aterosclerótica

De seguida, foram determinados pontos correspondentes à linha, fechada, de nível 1, obtendo-se a informação de um vetor de coordenadas. Recorde-se que ao trabalhar sobre uma matriz binária (cujas entradas são 0 ou 1), as coordenadas dos pontos da linha nível calculam o comprimento da linha, que sendo fechada traduz-se pelo perímetro, com a função “comprimento()” previamente implementada.

```
csk = plt.contour(yy,xx,wk, [1],colors=('r')); plt.imshow(A,cmap='gray'); plt.show();  
vk = csk.collections[0].get_paths()[0].vertices;  
c_lin = comprimento(vk,xsize,ysize)
```

Para o estudo da homogeneidade da placa aterosclerótica será inicialmente criado as classes de valores para o histograma:

```
nhist = 21; eps=.01;  
clsh = np.linspace(eps,np.max(Mw)-eps,nhist)
```

Posteriormente, será obtido o histograma da matriz M_w normalizado. Inicialmente calcula-se a área do histograma (útil quando o histograma não é normalizado - frequências absolutas) e calculamos a média $\mu = \bar{x}$, obtendo-se o ajuste demonstrado na figura 25:

```

values, bins, _ = plt.hist(Mw[jj_mi:jj_mx,ii_mi:ii_mx].ravel(),bins=clsh, normed=1)

ah = sum(np.diff(bins)*values)

mu = Mw.sum()/nw

var = 0; kur = 0; knn = 0;
for ii in range(0, i_size-1):
    for jj in range(0, j_size-1):
        if(Mw[jj_mi+jj,ii_mi+ii] >=eps) :
            knn+=1;
            var += (Mw[jj_mi+jj,ii_mi+ii]-mu)**2;
            kur += var**2;

```

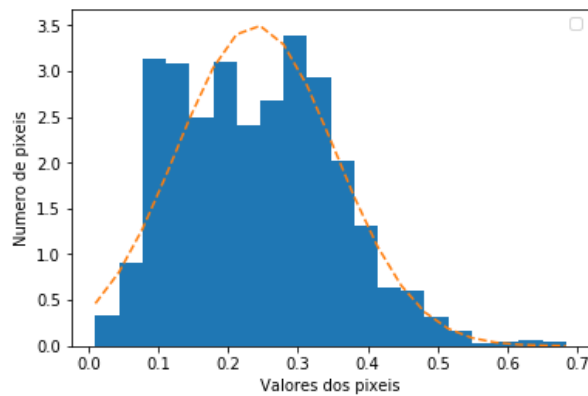


Figura 25- Histograma obtido com curva de Gauss adaptada

Por último, será calculado a curtose (k), no sentido de avaliar a homogeneidade das placas ateroscleróticas, admitindo-se a seguinte fórmula:

$$k = \frac{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^4}{\left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \right]^2} - 3 \quad (11)$$

No entanto, neste trabalho usou-se uma forma simplificada descrita na figura 25 e calculada da seguinte forma:

$$k_p = \frac{\max\{x_i, i = 1 \dots n\}}{4 \left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \right]} - 3 = \frac{\max\{x_i, i = 1 \dots n\}}{4 \sigma} - 3 \quad (12)$$

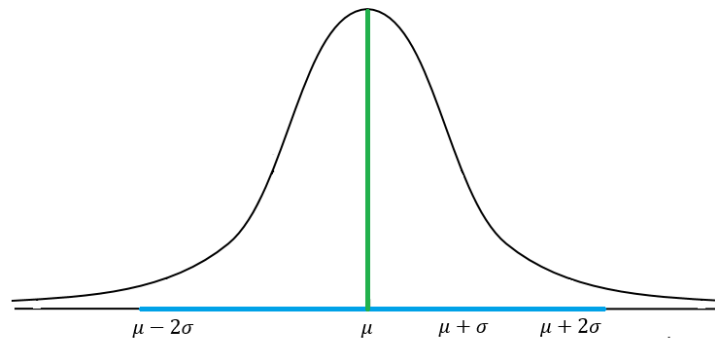


Figura 26- Interpretação geométrica de k_p

Onde as cores da fórmula correspondem aos respectivos comprimentos dos segmentos de reta da Figura 26.

Neste seguimento, foram descritas as seguintes ordens em linguagem *Python*:

```
sigma=np.sqrt(var/knn);

y = (ah*(1. / (np.sqrt(2*np.pi)*sigma))*np.exp(-0.5*( (clsh - mu)/sigma)**2))
plt.plot(clsh, y, '--')

print "pseudo curtose = {} ".format( np.max(y)/(4*sigma) -3 )
```

Este trabalho compreendeu fundamentalmente duas categorias de etapas: em primeiro, a estratificação, segmentação e filtragem da imagem 2D da artéria carótida, para a deteção automática da placa aterosclerótica. Em segundo lugar, foi efetuada a caracterização das placas ateroscleróticas, conforme a reflexão dos ultrassons (hiperecogénicas ou hipoecogénicas), homogeneidade (homogénicas ou heterogénicas), e quanto ao seu perímetro e área. Para aplicação do algoritmo desenvolvido, foram objeto de estudo 4 das 10 imagens obtidas em doentes internados com diagnóstico de AVC isquémico

6.1 Caso 1

Na primeira imagem estudada, foi possível detetar automaticamente toda a placa aterosclerótica, sendo que foram detetadas 60 regiões. Após aplicação do algoritmo, das regiões detetadas, a placa aterosclerótica apresenta-se na região 46.

Para além disso foi possível obter as seguintes informações sobre este caso:

- Perímetro = 132.639610307 mm
- Píxeis = 2375, $i_size = 103$, $j_size = 51$ $i_size \times j_size = 5253$
- Área = 593.75 mm²
- Intensidade da zona = 12.96806561
- GSM = 61.026912
- Curtose = 4.65345695313
- Tempo de execução = 32.684024504 s

Relativamente a este caso concreto, pode-se observar a presença de uma placa aterosclerótica na parede posterior, com uma área aproximadamente de 5,93 cm². As características de ecogenicidade desta placa, em específico o GSM, determinam que a placa possivelmente não é vulnerável, pois considerando o valor o valor de GSM, este encontra-se abaixo dos 32.

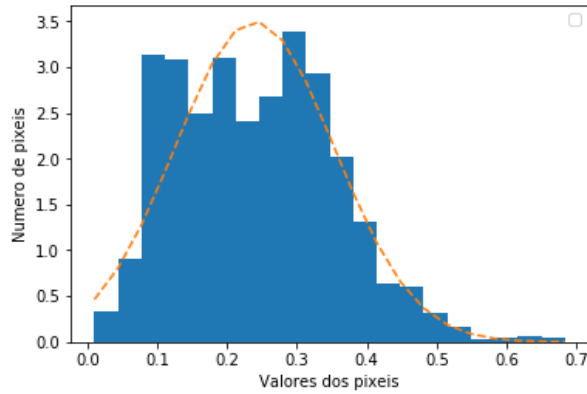


Figura 27- Histograma obtido após aplicação do algoritmo no primeiro caso

Em relação à homogeneidade, esta placa aterosclerótica pode ser classificada como homogênea, uma vez que apresenta uma curtose superior a 3, sendo possível com análise da figura 26 perceber que existe uma maior frequência dos pixels com valores entre 0,1 e 0,4.

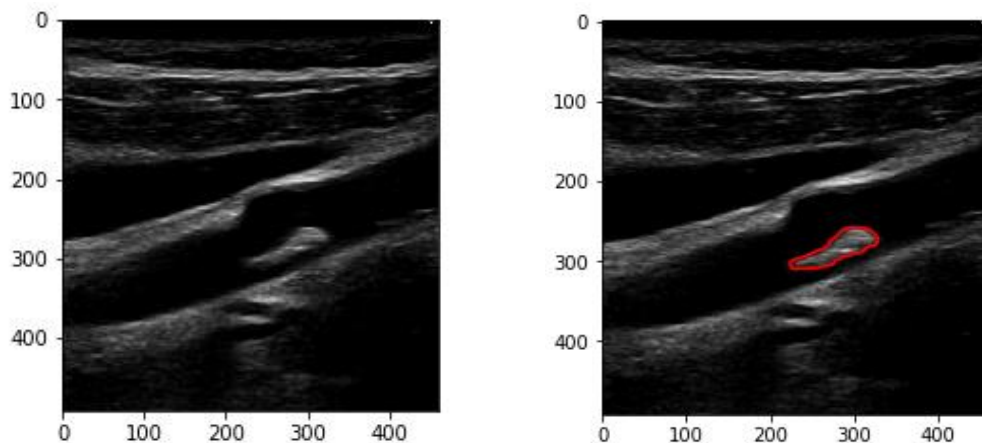


Figura 28- Aplicação do algoritmo no primeiro caso

6.2 Caso 2

No segundo caso, a detecção automática da placa aterosclerótica também foi eficaz, sendo detetado igualmente 60 regiões, com a placa a encontrar-se na região número 9. Após aplicação do algoritmo foi possível calcular:

- Perímetro = 185.497474683 mm
- Pixels = 2785, i_size = 164, j_size = 32 i_size x j_size = 5248

- Área = 696.25 mm²
- Intensidade da zona = 16.7421703205
- GSM = 70.2906204668
- Curtose = 1.09860211263
- Tempo de execução = 33.9334335566 s

Na figura 26, pode-se observar uma placa aterosclerótica na parede anterior com uma área aproximadamente de 6,96 cm², e um GSM igual a 70, ou seja, pode-se considerar uma placa hiperecogénica, com baixa probabilidade de ser uma placa aterosclerótica instável.

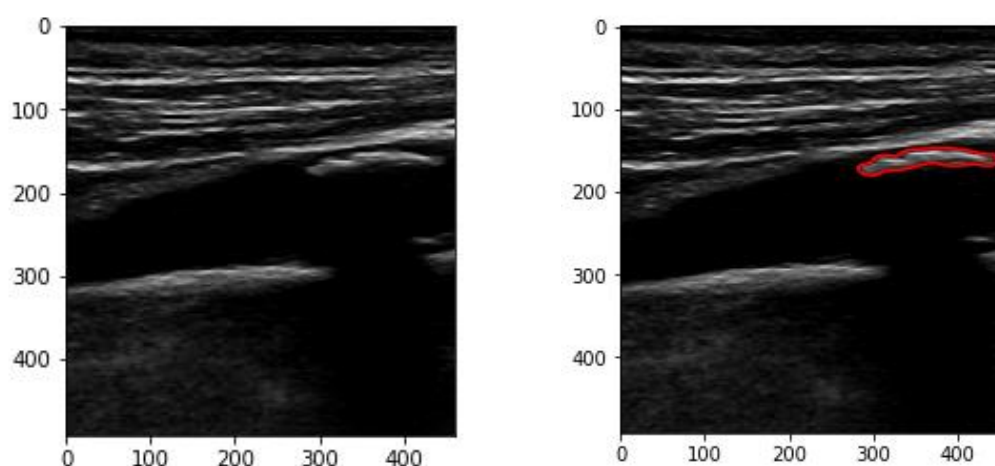


Figura 29- Aplicação do algoritmo no segundo caso

Analisando o histograma obtido (Fig.30) é possível visualizar uma distribuição mais suave das frequências, estando presente nesta placa quase todos os valores de píxeis, traduzindo-se, de forma quantitativa, numa curtose inferior a 3, ou seja, trata-se de uma placa predominantemente heterogénea.

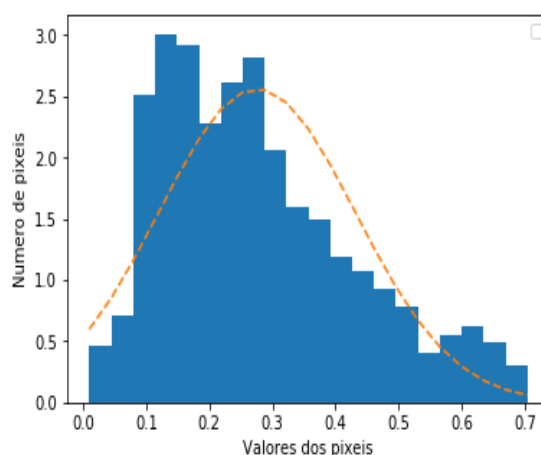


Figura 30- Histograma obtido após aplicação do algoritmo no segundo caso

6.3 Caso 3

O terceiro caso estudado, representa uma placa aterosclerótica constituída por 3 partes visualizada neste plano. No entanto, apesar de o algoritmo detetar essas regiões, como demonstrado na figura 27, sendo no total 43 regiões, após aplicação das características apenas uma é detetada como placa aterosclerótica a ser analisada, encontrando-se na região 24. Se fossem alteradas as características para conseguir detetar os outros dois segmentos, aconteceria que o algoritmo detetaria outras estruturas semelhantes, em termos espaciais, para além da placa.

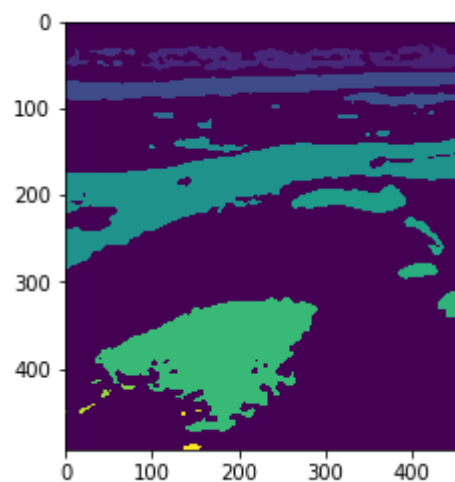


Figura 31- Representação por cores das regiões detetadas no terceiro caso.

Após aplicação do algoritmo foi possível calcular:

- Perímetro = 156.154328933 mm
- Píxeis = 2637, i_size = 132, j_size = 31 i_size x j_size = 4092
- Área = 659.25 mm²
- GSM = 71.9917713311
- Curtose = 2.78677418814
- Tempo de execução = 23.9289796759 s

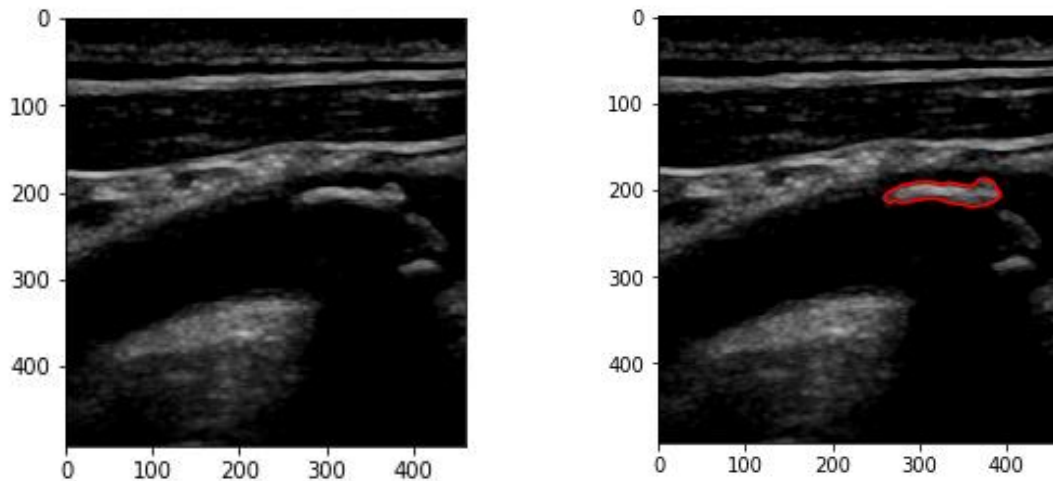


Figura 32- Aplicação do algoritmo no terceiro caso

Relativamente a este caso, pode-se concluir que o segmento da placa detetado tem uma área de aproximadamente de 6.59 cm^2 , e que em relação às características de ecogenicidade, em concreto o GSM, esta placa é considerada hiperecogénica, tendo um valor de GSM superior aos anteriores casos. Neste sentido, o segmento da placa em estudo possivelmente não é vulnerável, pois o GSM encontra-se abaixo dos 32.

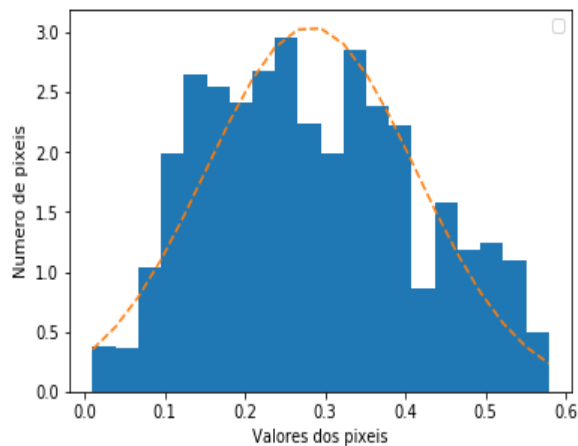


Figura 33- Histograma obtido após aplicação do algoritmo no terceiro caso

Como descrito no caso anterior, é possível visualizar um histograma com uma grande variedade de frequências ao longo dos valores dos píxeis, traduzindo-se numa curtose inferior a 3, ou seja, a placa aterosclerótica em estudo é heterogénea.

6.4 Caso 4

E por fim, o último caso demonstra uma placa junto à parede anterior do lúmen arterial, que após ao algoritmo aplicado não foi possível detetar a placa por completo. Neste caso, foi apenas detetado uma parte da placa, que corresponde à zona mais brilhante desta. No entanto, foram calculadas algumas características desta região detetada:

- Píxeis = 1524, $i_size = 71$, $j_size = 36$ $i_size \times j_size = 2556$
- Área = 381.25 mm²,
- GSM = 47.9070177049
- Curtose = 68.351060873
- Tempo de execução = 32.2105694564 s

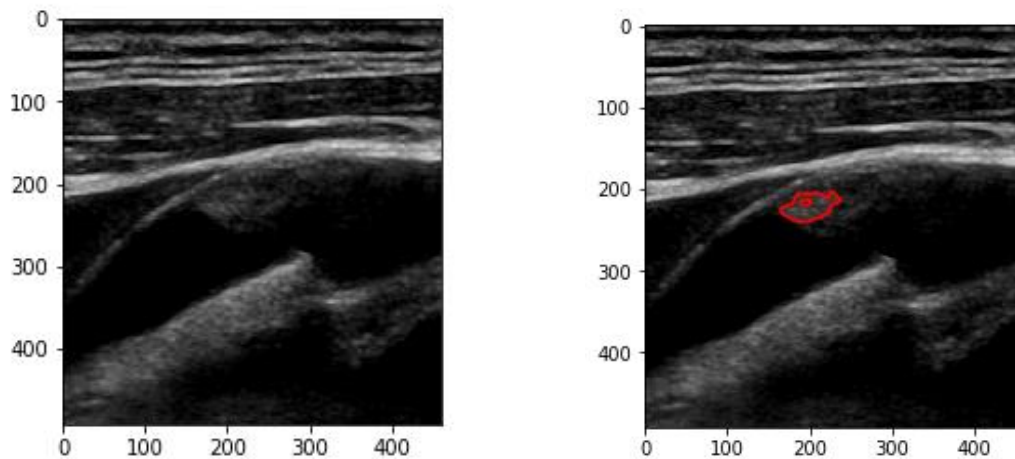


Figura 34- Aplicação do algoritmo no quatro caso

A zona detetada apresenta aproximadamente 3.81 cm², com um GSM inferior a 32. No entanto, não é possível concluir o grau de reflexão dos ultrassons da placa nem o seu risco de vulnerabilidade, pois o GSM calculado é apenas da região assinalada na figura 31, traduzindo a região mais hiperecogénica da placa.

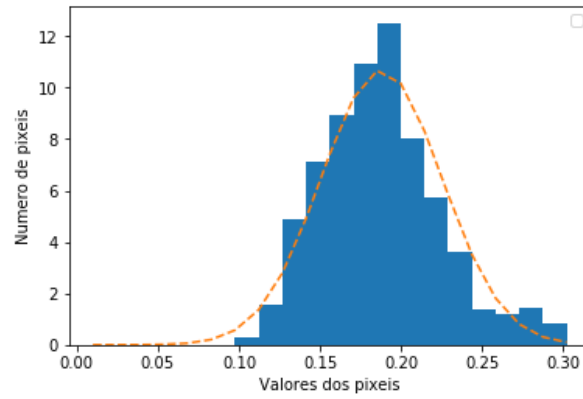


Figura 35- Histograma obtido após aplicação do algoritmo no quarto caso

Neste caso, e sendo uma análise de uma região pertencente à placa aterosclerótica, é possível concluir que esta tem uma composição homogênea, pois a curtose possui um valor elevado.

7. Discussão

A imagem desempenha um papel fundamental na seleção de doentes para endarterectomia carotídea ou implantação de *stent*. A indicação de tratamento e escolha do mesmo tem como base a sintomatologia do doente, aliada ao grau de estenose, conforme determinado por ultrassonografia, angio-TC ou angiografia.

No entanto, existem evidências crescentes que outros fatores podem determinar novos eventos neurológicos agudos, abrindo novos caminhos no campo do AVC aterotrombótico e no estudo da placa vulnerável. Neste contexto, tem sido atribuída uma importância cada vez maior à morfologia e textura da placa, sendo que hoje em dia são estudados potenciais critérios que possibilitem uma estratificação dos doentes de acordo com diferentes categorias de risco da doença aterosclerótica.

Neste sentido, a utilização de um sistema de diagnóstico assistido por computador na detecção automática da placa aterosclerótica é bastante útil, pois permite aumentar a precisão e reprodutibilidade da técnica, sendo um contributo importante no diagnóstico da lesão e da terapêutica a adotar. Do estudo realizado, foi possível constatar que os métodos desenvolvidos até então tinham por base uma segmentação semiautomática, ou seja, exigem alguma interação por parte do operador na seleção de uma região de interesse.

Com este trabalho conseguiu-se estabelecer critérios que automaticamente detetaram a zona correspondente às placas ateroscleróticas em imagens 2D obtidas por ultrassonografia. O algoritmo desenvolvido, em linguagem *Python*, teve como principal objetivo detetar os limites anatómicos da placa aterosclerótica na artéria carótida, sendo de aplicação simples. Os procedimentos desenvolvidos tiveram uma base matricial, o que só por si demonstra o carácter inovador deste trabalho, tendo sido aplicados a vários casos de estudo. Sobre as zonas correspondentes às placas ateroscleróticas detetadas anteriormente, conseguiu-se proceder a uma avaliação qualitativa e quantitativa, nomeadamente da área, do perímetro, intensidade da reflexão dos ultrassons, e homogeneidade.

O algoritmo foi testado com imagens reais retiradas de quatro casos clínicos diferentes, onde foi possível observar que o primeiro e segundo caso ilustram a potencialidade desta ferramenta de diagnóstico desenvolvida, pois com aplicação de apenas dois critérios foi possível segmentar a placa e realçá-la perante todas as outras regiões com morfologia semelhante. No entanto, o quarto caso demonstra uma das limitações do filtro utilizado

neste algoritmo, pois acredita-se que quando os limites do objeto são mal definidos e as regiões mais escuras, este tem dificuldade na segmentação e apenas consegue detetar a zona mais branca desse objeto. Possivelmente por essa limitação, não foi possível perante os quatro casos analisados, detetar uma placa hipoecogénica, sendo estas também menos frequentes na prática clínica.

Adicionalmente, foi possível através da análise do histograma da escala de cinza compreender a homogeneidade das placas em estudo, aplicando uma curva de Gauss ao mesmo e avaliando a sua curtose. Este método permite avaliar de uma forma objetiva a distribuição dos valores dos píxeis dos componentes da placa na escala de cinza, eliminando a subjetividade inerente à avaliação pelo olho humano do observador. Salienta-se que tem sido menos bem estudado que os outros métodos de avaliação utilizados, mas pela facilidade e rapidez em obter e analisar o histograma poderá ser uma grande mais-valia na avaliação da placa aterosclerótica.

Para além disso, e tornando este trabalho mais desafiante, o outro objetivo desta ferramenta era o estudo de algumas características da vulnerabilidade da placa. Nesse sentido, o algoritmo é capaz de utilizar a informação da intensidade dos ultrassons refletidos da imagem da placa, e calcular o GSM, que representa a mediana da escala de cinza, sendo um dos indicadores de instabilidade da placa. Aplicando o algoritmo desenvolvido é possível afirmar se a placa aterosclerótica segmentada é hiperecogénica (GSM >32) ou hipoecogénicas (GSM <32), estando descrito que as placas hipoecogénicas são consideradas de alto risco, e que estão associadas à sintomatologia.

Como limitações, além das já descritas anteriormente, este procedimento automático aplicado no processamento das imagens não foi ainda confrontado com o estudo histológico das placas ateroscleróticas em causa, para validação do mesmo, não sendo seguro afirmar que as placas em estudo são verdadeiramente instáveis e conseqüentemente de alto risco para eventos futuros.

8. Conclusão

A importância do estudo da aterosclerose da artéria carótida na patogénese do AVC tem sido reconhecida ao longo dos anos, sendo possível através da análise da composição da placa aterosclerótica classificar, de forma qualitativa, a sua vulnerabilidade, ou seja, descrever uma placa aterosclerótica suscetível de formar um trombo, seja por erosão ou rutura, da própria placa. Uma placa com estas características tem maior probabilidade de ser a causa de um AVC.

Com o objetivo de melhorar a deteção e avaliação da placa aterosclerótica por ultrassonografia, foi desenvolvido um sistema de diagnóstico assistido por computador, em linguagem *Python*, para deteção totalmente automática e precisa da placa aterosclerótica. Algoritmos adicionais permitiram extrair características relevantes destas placas em estudo: a área, o perímetro, a reflexão dos ultrassons e a homogeneidade. A aplicação em quatro casos clínicos, julgados clinicamente como sendo diferentes e representativos da prática clínica habitual, demonstra a reprodutibilidade do método. Considera-se que este trabalho proporciona um importante contributo para o diagnóstico rápido e fidedigno da placa aterosclerótica, permitindo no futuro orientar a decisão terapêutica na abordagem da lesão aterosclerótica.

8.1 Trabalho futuro

A ferramenta de diagnóstico assistida por computador desenvolvida e apresentada nesta tese permite linhas de desenvolvimento futuro extremamente importantes. Neste contexto, é exequível nomear alguns possíveis desenvolvimentos no trabalho efetuado:

- Aplicação de algoritmos que permitam estudar outras características de vulnerabilidade da placa, como por exemplo a irregularidade da superfície da placa aterosclerótica.
- Desenvolvimento de um novo parâmetro de segmentação, com o intuito de detetar de forma mais precisa todo o tipo de placas, nomeadamente as placas hipoecogénicas.
- Correlação das características das placas ateroscleróticas com aspetos clínicos do doente, como por exemplo, a sintomatologia.
- Validação clínica dos resultados com recurso a estudos histológicos das placas em estudo.

8.2 Declaração ética

A realização deste estudo foi autorizada pela Comissão Ética da Escola Superior de Tecnologias da Saúde de Lisboa (ESTeSL), e a recolha de imagens e divulgação das mesmas foi aprovada pela Comissão de Ética do Hospital Garcia de Orta.

9. Referências bibliográficas

1. Filis K, Toufektzian L, Galyfos G, Sigala F, Kourkovele P, Georgopoulos S et al. Assessment of the vulnerable carotid atherosclerotic plaque using contrast-enhanced ultrasonography. *Vascular*. 2016;25(3):316-325.
2. Ferreira R, Macedo M de, Pinto F, Neves R das, Andrade C, Santos G. Programa Nacional para as doenças cérebro-cardiovasculares. DGS. 2017.
3. Duarte M. Automatic Measurement of Atherosclerotic Plaque Burden in Ultrasound Images of the Carotid Artery. Porto. Dissertação [Mestrado em Bioengenharia – Engenharia Biomédica] - Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto; 2014.
4. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells S, Litovsky S, Rumberger J et al. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient. *Circulation*. 2003;108(14):1664-72.
5. Mattsson P, Eriksson A. Segmentation of Carotid Arteries from 3D and 4D Ultrasound Images. Stockholm. Dissertation - Institute of Technology Linköpings Universitet. 2002;
6. Choy PC, Siow YL, Mymin D, Karmin O. Lipids and atherosclerosis. *Biochem Cell Biol*. 2004;82(1):212–24.
7. Rocha R, Silva J, Campilho A. Automatic segmentation of carotid B-mode images using fuzzy classification. *Med Biol Eng Comput*. 2012;50(5):533–45.
8. Sá M. Neurologia Clínica: Compreender as doenças Neurológicas. 2 nd. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2014.
9. Barros M. Encargos com o Acidente Vascular Cerebral no Alto Minho. Viano do Castelo. Dissertação [Mestrado em Gestão das Organizações] - Instituto Politécnico de Viana Do Castelo; 2012.
10. Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bull World Heal Organ*. 1976;54:541-53.
11. Adams H, Bendixen B, Kappelle L, Biller J, Love B, Gordon D et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
12. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2015.
13. de Havenon A, Moore A, Sultan-Qurraie A, Majersik J, Stoddard G, Tirschwell D. Ischemic Stroke Patients with Active Malignancy or Extracardiac Shunts Are More Likely to Have a Right-to-Left Shunt Found by TCD Than Echocardiogram. *Transl Stroke Res*. 2015;6(5):361–4.

14. Naim C, Douziech M, Robillard P, Giroux M, Arsenault F, Cloutier G, et al. Vulnerable Atherosclerotic Carotid Plaque Evaluation by Ultrasound , Computed Tomography Angiography , and Magnetic Resonance Imaging : An Overview. *Can Assoc Radiol J.* 2014;65(3):275–86.
15. Rafailidis V, Chrysogonidis I, Tegos T, kouskouras K, Charitanti-Kouridou A. Imaging of the ulcerated carotid atherosclerotic plaque : a review of the literature. *Insights Imaging.* 2017;8(2):213–25.
16. Seeley R, Stephens T, Tate P. *Anatomia e Fisiologia de Seeley.* 6th ed. Lusodidacta. Lisboa: Martin J.Lange; 2003.
17. Clarke C, Howard R, Rossor M, Shorvon S. *Neurology: a queen square textbook.* 2nd ed. Oxford: Blackwell publishing, Ltd; 2009.
18. Blumenfeld H. *Neuroanatomy Through Clinical Cases.* 2nd ed. INC OUP, editor. Sunderland,: Oxford University Press Inc.; 2011.
19. Valdueza J, Schreiber S, Roehl J, Connolly F, Klingebiel R. *Neurosonology and neuroimaging of stroke : a comprehensive reference.* 2nd ed. Thieme Publishing Group. New York; 2017.
20. Lusic A. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407(6801):233–41.
21. Della Rocca D, Pepine C. Endothelium as a Predictor of Adverse Outcomes. *Clin Cariol.* 2010;33(1):730–2.
22. Freitas P de, Piccinato C, Martins W de P, Filho F. Aterosclerose carotídea avaliada pelo eco-Doppler : associação com fatores de risco e doenças arteriais sistêmicas. *J Vasc Bras.* 2008;7(4):298–307.
23. Pawha R, Jialal I. Atherosclerosis [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2018 [cited 12 Agosto 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507799/>
24. Yazdani S, Vorpahl M, Ladich E, Virmani R. Pathology and Vulnerability of Atherosclerotic Plaque : Identification , Treatment Options , and Individual Patient Differences for Prevention of Stroke. *Treatment Options in Carviovascular Medicine.* 2010;12(3)297–314.
25. Cole J. Large Artery Atherosclerotic Occlusive Disease. *Continuum.* 2017;23(1):133–57.
26. Carneiro T, Pedro L. Doença cerebrovascular terapêutica e a utilização da angiodinografia na prática clínica. *Rev Port Clin Geral.* 2001;17:295–304.
27. Hermus L, Tielliu I, Vries B, Dungen J v, Zeebregts C. Imaging the Vulnerable Carotid Artery Plaque. *Acta Chir Belg.* 2010;110(2):159-164.
28. Nighoghossian N, Derex L, Douek P. The Vulnerable Carotid Artery Plaque: Current Imaging Methods and New Perspectives. *Stroke.* 2005;36(1):2764–73.

29. Saba L, Anzidei M, Marincola B, Mario M, Raz E, Paolo P, et al. Imaging of the Carotid Artery Vulnerable Plaque. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2013;37(3):572-585.
30. Skagen K, Skjelland M, Zamani M, Russel D. Unstable carotid artery plaque : new insights and controversies in diagnostics and treatment. *Croatian Medical Journal.* 2016;57(4):311–20.
31. Cinthio M, Edsfeldt A, Segstedt S, Dias N, Erl T, Nilsson J, et al. Determining carotid plaque vulnerability using ultrasound center frequency shifts. *J Eur Atheroscler Soc.* 2016;246:293–300.
32. Lechareas S, Yanni A, Golemati S, Chatziioannou A, Perrea D. Ultrasound and Biochemical Diagnostic Tools for the Characterization of Vulnerable Carotid Atherosclerotic Plaque. *Ultrasound Med. Biol.* 2016;42(1):31-43.
33. Staub D, Partovi S, Schinkel AFL, Coll B, Uthoff H, Aschwanden M, et al. Correlation of Carotid Artery Atherosclerotic Lesion Echogenicity and Severity at Standard US with Intraplaque Neovascularization Detected at Contrast-enhanced US. *Radiology.* 2011;258(2):618-626.
34. Huibers A, Borst G, Wan S, Kennedy F, Giannopoulos A, Moll F et al. Non-invasive Carotid Artery Imaging to Identify the Vulnerable Plaque : Current Status and Future Goals. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(5):563-572.
35. Doonan R, Dawson A, Kyriacou E, Nicolaidis A, Corriveau M, Steinmetz O, et al. Association of Ultrasonic Texture and Echodensity Features Between Sides in Patients with Bilateral Carotid Atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2013;46(3):299–305.
36. Grogan J, Shaalan W, Cheng H, Gewertz B, Desai T, Schwarze G, et al. B-mode ultrasonographic characterization of carotid atherosclerotic plaques in symptomatic and asymptomatic patients. *J Vasc Surg.* 2005;42(3):435–41.
37. Gill J, Ladak H, Steinma D, Fenster A. Segmentation of ulcerated plaque : A semi-automatic method for tracking the progression of carotid atherosclerosis. 22nd Annual EMBS International Conference. 2000;2–5.
38. Kim G, Youn H. Is Carotid Artery Ultrasound Still Useful Method for Evaluation of Atherosclerosis ? *Korean Circ J.* 2017;47(1):1–8.
39. Baumgartner R. *Handbook on Neurovascular Ultrasound.* Zürich: Karger Medical and Scientific Publishers; 2006.
40. Thrush A, Hartshorne T. *Peripheral Vascular Ultrasound HOW, WHY AND WHEN.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2005.
41. Bluth E, Farr G, Mills N. Sonographic Characterization Plaque : Detection of Carotid of Hemorrhage. *AJR.* 1985;146:1061–5.

42. Lal B, Li W, Pappas P, Kubicka R, Hameed M, Chakhtura E, et al. Pixel distribution analysis of B-mode ultrasound scan images predicts histologic features of atherosclerotic carotid plaques. *J Vasc Surg.* 2002;35:1210–7.
43. Cires-Drouet R, Mozafarian M, Ali A, Sikdar S, Lal B. Imaging of High-risk Carotid Plaques: ultrasound. *Semin Vasc Surg.* 2017;30(1):44-53
44. Afonso D, Seabra J, Suri J, Sanches JM. A CAD system for atherosclerotic plaque assessment A CAD system for Atherosclerotic Plaque Assessment. 34th Annu Int Conf IEEE EMBS. 2012;1–5.
45. Dougherty G. *Digital Image Processing for Medical Applications.* New York: Cambridge University Press; 2009.
46. Gonzalez R, Woods R, Scott A, Hall P. *Digital Image Processing.* New Jersey: Pearson Prentice Hall; 2008.
47. Chris S, Breckon T. *Fundamentals of Digital Image Processing.* Hoboken, USA: Wiley-Blackwell; 2011.
48. Poynton C. *Digital Video and HD.* Amsterdam: Morgan Kaufmann, Elsevier; 2012.
49. Kane SA. *Introduction to physics in modern medicine.* 2nd ed. Pennsylvania: Taylor & Francis Group, LLC; 2002.
50. Chityala R, Pudipeddi S. *Image Processing and Acquisition using Python.* Minneapolis: Taylor & Francis Group, LLC; 2014.
51. Albuquerque MP de, Albuquerque MP de. *Processamento de Imagens : Métodos e Análises.* Cent Bras Pesqui Físicas – CBPF/MCT Coord.
52. Parker JR. *Algorithms for Image Processing and Computer Vision.* 2nd. Canada: Wiley Publishing, Inc.; 2011.
53. Seabra J. *Reconstrução e diagnóstico 3D ecográfico da lesão aterosclerótica.* Lisboa: Dissertação [Mestrado em Engenharia Biomédica] - Instituto Superior Técnico, Faculdade de Medicina de Lisboa; 2017.
54. Nam S, Yoo J, Lee H, Kim E, Moon H, Yoon J, et al. Quantitative Evaluation for Differentiating Malignant and Benign Thyroid Nodules Using Histogram Analysis of Grayscale Sonograms. *J Ultrasound Med.* 2016;35(4)775–82.
55. Jesus E, Jr. R. A Utilização de Filtros Gaussianos na Análise de Imagens Digitais. *Brazilian Soc Appl Comput Math.* 2015;3(1):1–7.
56. Barelli F. *Introdução à Visão Computacional: Uma abordagem prática com Python e OpenCV.* Casa do Código; 2018.
57. Loizou C, Christodoulou C, Pattichis C, Istepanian R, Pantziaris M, Nicolaidis A. Speckle Reduction In Ultrasound Images Of Atherosclerotic Carotid Plaque. 2002;525–8.

58. Loizou C, Pattichis C, Christodoulou C, Istepanian R, Pantziaris M, Nicolaides A. Comparative evaluation of despeckle filtering in ultrasound imaging of the carotid artery. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*. 2005;52(10):1653-69.

10. Apêndice

```
1 # funções:
2 def dimensao(a,n,m):
3     n1=m-1;n2=0; m1=n-1;m2=0;
4     for i in range(0, n-1):
5         for j in range(0, m-1):
6             if ( (a[i,j]==1) and (j<n1) ) : n1=j;
7             if ( (a[i,j]==1) and (n2<j) ) : n2=j;
8             if ( (a[i,j]==1) and (i<m1) ) : m1=i;
9             if ( (a[i,j]==1) and (m2<i) ) : m2=i;
10
11     return [n1,n2,m1,m2];
12
13 def comprimento(a,rx,ry):
14     sum=0;
15     for i in range(0, np.shape(vk)[0]-2):
16         sum += np.sqrt(((a[i,0]-a[i+1,0])*rx)**2+((a[i,1]-a[i+1,1])*ry)**2);
17
18     return sum;
19
20 #carregamento das bibliotecas necessárias
21 import time
22 import numpy as np
23 from numpy import linalg as LA
24 import cv2
25 from matplotlib import pyplot as plt
26 import pydicom
27 from scipy.misc import toimage
28 from scipy import ndimage
29 from PIL import Image
30 from scipy.stats import kurtosis
31
32 #início da contagem de tempo
33 tempo = time.clock()
34
35 #seleção do nome da imagem a ser estudada
36 filename = "cas01"
37 ds = pydicom.dcmread(filename) #leitura do ficheiro dicom
38
39 #escolha dos limites para obter apenas a imagem bidimensional
40 #(unidades em pixels)
41 retx=150
42 rety=120
43
44 par =75
45 c_s = 174+par ; c_i = 175+par
46 l_s = 89 ; l_i = 138
47
48
49 nst =12 #controlo do valor da matriz estratificada (nº de valores admitidos)
50
51 #hipermatriz de 3 dimensões nl,nc,nd
52 M = ds.pixel_array
53 nl , nc , nd = M.shape[0], M.shape[1] , M.shape[2]
54 Mr = M/255. #conversão para valores entre 0 e 1 (normalização)
55 #dimensão de cada pixel, em mm, para calculo de áreas e perimetros
56 xsize= .5; ysize= .5
57
58 nl1,nc1 = nl-(l_s+l_i), nc-(c_s+c_i)
59
```

```

60 #definição de novas matrizes
61 A = np.zeros((nl1,nc1)) #níveis de cinzento 0 a 1
62 As = np.zeros((nl1,nc1)) #níveis de cinzento estratificado
63
64
65 for i in range(0+1_s, nl-1-1_i):
66     for j in range(0+c_s, nc-1-c_i):
67         A[i-1_s,j-c_s] = (Mr[i,j,0] + Mr[i,j,1] + Mr[i,j,2])*0.333
68
69 #definição da classe nst
70
71 v2 = np.max(A); v1 = .5*(A.mean());
72 cls = np.linspace(v1,v2,nst)
73 wcls = np.zeros(cls.shape[0]) #vetor auxiliar
74
75 #vetor de trabalho para o terceiro passo do método de estratificação
76 for i in range(0, nl1-1):
77     for j in range(0, nc1-1):
78         wcls = abs( cls-A[i,j] )
79         wp = cls[ np.argmin(wcls) ]
80         As[i,j] = wp;
81
82 dx = nl1-2*retx; dy = nc1-2*rety
83
84 #aplicação do filtro gaussiano
85 im = ndimage.gaussian_filter(As, sigma=256/90)
86 mask = im > im.mean() #matriz com dimensão As, que fica verdade se im>im.mean
87
88 #imprimir
89 print( "media original = {}".format(A.mean()) )
90 print( "{}, nst = {}, media = {} \n"
91         "ratio = {} \n".format(filename, nst, As.mean(),A.mean()/As.mean()) )
92
93 label_im, nb_labels = ndimage.label(mask)
94 print "numero de regioes = {}".format(nb_labels)
95
96 #redimensionamento
97 dx =nl1; dy=nc1
98 reg = np.zeros((nb_labels))
99 wk = np.zeros((dx,dy))
100 Mw = np.zeros((nl1,nc1)) ;
101
102 #2 vetores auxiliares para detetar as linhas de nível
103 xx = np.linspace(0,dx-1,dx)
104 yy = np.linspace(0,dy-1,dy)
105
106 #matriz que avalia se estamos na região atiquetada de 1 a nlabel
107 for k in range(1, nb_labels):
108     for i in range(0, dx-1):
109         for j in range(0, dy-1):
110             wk[i,j]=(0,1)[bool( label_im[i,j] == k ) ]
111             Mw[i,j]=(0,A[i,j])[bool( label_im[i,j] == k ) ]
112
113 #vetor de dimensão
114 dim = dimensao(wk,dx,dy)
115 ii_mi=dim[0]; ii_mx=dim[1] #limites da mancha máx. e min.
116 jj_mi=dim[2]; jj_mx=dim[3] #limites da mancha máx. e min.

```

```

117
118
119 Mwnf = LA.norm(Mw,"fro"); #determinar a intensidade da zona- norma de frobenius de uma matriz
120 gsm = np.median(bins)*255; #determinar a mediana da escala de cinza
121
122 #calculo do ponto médio da mancha
123 ii_med = .5*(ii_mi+ii_mx)
124 jj_med = .5*(jj_mi+jj_mx)
125
126 i_size = ii_mx-ii_mi; #calculo do comprimento
127 if i_size == 0: i_size=1;
128 j_size = jj_mx-jj_mi; #largura da placa
129 if j_size == 0: j_size=1;
130 wn = LA.norm(wk, "fro"); nw = int(wn*wn); #quadrado = numero de pontos na mancha
131
132 #calculo da area em numero real e em pixels
133 area_w = wn*wn;
134 area = area_w*xsize*yssize;
135
136 #critérios para de detecção da nossa região de interesse
137 if (.004*nc1*n11 < area_w < .02*nc1*n11) \
138     and \
139     (.25*n11 < ii_med < .75*n11) and (.25*nc1 < jj_med < .75*nc1):
140     plt.imshow(wk,cmap='gray');
141     plt.xlabel("regiao %d"%(k));
142     plt.show();
143
144 #vetor que fica com a informação das coordenadas do ponto onde temos a linha de nível 1
145 csk = plt.contour(yy,xx,wk, [1],colors=('r')); plt.imshow(A,cmap='gray'); plt.show();
146 vk = csk.collections[0].get_paths()[0].vertices;
147 c_lin = comprimento(vk,xsize,yssize) #o comprimento dessa linha (real)
148 #como essa linha está fechada, dá-nos a informação do perímetro
149
150 #classe de valores para o histograma
151 nhist = 21; eps=.01;
152 clsh = np.linspace(eps,np.max(Mw)-eps,nhist)
153 #histograma
154 values, bins, _ = plt.hist(Mw[jj_mi:jj_mx,ii_mi:ii_mx].ravel(),bins=clsh, normed=1)
155 #calcular o histograma da matriz Mw Normalizado
156
157 ah = sum(np.diff(bins)*values)
158 mu = Mw.sum()/nw
159
160 var = 0; kur = 0; knn = 0;
161 for ii in range(0, i_size-1):
162     for jj in range(0, j_size-1):
163         if(Mw[jj_mi+jj,ii_mi+ii] >=eps) :
164             knn+=1; # nova contagem das classes para retirar os valores perifericos
165             var += (Mw[jj_mi+jj,ii_mi+ii]-mu)**2;
166             kur += var**2;
167
168
169 sigma=np.sqrt(var/knn); |
170
171 print "sigma = {} , media = {}".format(sigma,mu)
172

```

```

173
174 y = (ah*(1. / (np.sqrt(2*np.pi)*sigma))*np.exp(-0.5*( clsh - mu)/sigma)**2))
175 plt.plot(clsh, y, '--')
176
177 print "pseudo curtose = {}".format( np.max(y)/(4*sigma) -3 )
178
179 plt.legend()
180 plt.ylabel('Numero de pixeis')
181 plt.xlabel('Valores dos pixeis')
182 plt.show()
183
184
185 #imprimir
186 print "perimetro = {} mm".format(c_lin)
187
188 print "ii_mi = {}, ii_mx = {}".format(ii_mi,ii_mx)
189
190 print "regiao = {} \n pixels = {}, i_size = {}, j_size = {} \
191 i_size x j_size = {}".format(k,nw,i_size,j_size,i_size*j_size)
192 print "area = {} mm2".format(area,i_size/(j_size*1.))
193 print "GSM = {}".format( gsm )
194
195
196 plt.figure(1,figsize=(8,8))
197
198 plt.subplot(211)
199 plt.imshow(label_im)
200
201 plt.subplot(212)
202 plt.imshow(A,cmap='gray')
203
204 tempo = time.clock() - tempo #calculo do tempo de execucao (de CPU)
205 #a subtracao da variavel iniciada no inicio do algoritmo, com o tempo atual
206
207 print "tempo de execucao = {}".format(tempo) #imprimir o tempo calculado anteriormente
208
209 #f.close()

```