



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA



Instituto Superior de Engenharia de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Construção de Método de Processamento para Análise Automática e Semiautomática de Imagens de Cintigrafia de Ventilação Perfusão Pulmonar

Inês Micaela de Jesus Linares

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

Orientadores

Pedro Miguel Torres Mendes Jorge (ISEL)
Sérgio Rafael Reis Figueiredo (ESTeSL)

Outubro de 2017



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA



Instituto Superior de Engenharia de Lisboa
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Construção de Método de Processamento para Análise Automática e Semiautomática de Imagens de Cintigrafia de Ventilação Perfunção Pulmonar

Inês Micaela de Jesus Linares

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

Orientadores

Pedro Miguel Torres Mendes Jorge (ISEL)
Sérgio Rafael Reis Figueiredo (ESTeSL)

Júri

Presidente: Maria Margarida Ribeiro (ESTeSL)
Vogais: Maria Isabel Morgado Conde (ESTeSL, Clínica Quadrantes)
Pedro Miguel Torres Mendes Jorge (ISEL)

Outubro de 2017

Agradecimentos

O espaço limitado não me permite, seguramente, agradecer a todas as pessoas que ao longo do meu percurso no Mestrado em Engenharia Biomédica do Instituto Superior de Engenharia de Lisboa me ajudaram, direta ou indiretamente, a cumprir os meus objetivos e realizar mais uma etapa da minha formação académica. Assim, deixo apenas algumas palavras e um sentido e profundo obrigada.

À Coordenadora do Mestrado em Engenharia Biomédica, Professora Doutora Cecília Calado, agradeço a oportunidade e o privilégio de frequentar este Mestrado que muito contribuiu para o enriquecimento da minha formação académica e científica.

Aos meus Orientadores, Doutor Pedro Jorge e Especialista em Medicina Nuclear Sérgio Figueiredo, expresso a minha profunda gratidão pela orientação e apoio incondicionais. Obrigada pelo estímulo de querer fazer melhor, pelas sugestões, paciência e disponibilidade.

Ao Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Particular de Almada, particularmente ao Dr. Luís Oliveira e ao Técnico Especialista Edgar Pereira, por me terem proporcionado as condições necessárias para a elaboração deste Projeto. Obrigada também pela simpatia e disponibilidade.

À Professora Elisabete Carolino indispensável no tratamento estatístico dos dados.

Expresso também a minha gratidão e solidariedade a Todos os Doentes que, embora no anonimato, foram essenciais para que este estudo fosse possível e para o avanço da investigação científica nesta área do conhecimento.

Às Minhas Colegas e Amigas, Daniela e Madalena, pelo carinho, amizade, colaboração, mas acima de tudo, pela partilha de bons momentos e estímulo em todas as fases de aflição.

Aos Meus Primos Isabel e José pela companhia e afeto. Por tornarem a vossa minha casa.

À Minha Família, em especial aos Meus Pais e Irmã. Um enorme obrigada por acreditarem em mim, no que faço e tudo o que me ensinaram na vida. Espero que esta etapa, possa de alguma forma, retribuir todo o carinho, apoio e dedicação que todos os dias me oferecem. A eles, dedico todo este trabalho.

Resumo

Os doentes com suspeita de trombo-embolismo pulmonar são frequentemente avaliados por técnicas cintigráficas, cujas limitações têm estimulado necessidade de criar aplicações de processamento de imagem para melhorar o suporte de análise no diagnóstico clínico. Pretendeu-se construir um método de processamento de imagem para extrair características das imagens da cintigrafia de ventilação e perfusão pulmonar (CVPP), partindo de um estudo retrospectivo com 71 indivíduos (média de idades $66,1 \pm 13,8$ anos) que realizaram CVPP no Hospital Particular de Almada por indicação clínica (09/2014 a 06/ 2017). Aplicou-se aos estudos o método de processamento de imagem para CVPP desenvolvido com base num algoritmo automático e semiautomático (permite ajustes por parte do operador) para extração de características. Na análise estatística utilizou-se testes não paramétricos para comparar variáveis (significância 5%). Comparou-se as variáveis das amostras de doentes saudáveis e com patologia pulmonar através de curvas ROC. Incluiu-se a área do pulmão na região de interesse nos dois métodos de processamento. A análise estatística revela um maior número de casos onde os valores médios das variáveis em estudo obtêm melhores resultados quando o processamento é feito de modo semiautomático e nos estudos de perfusão. Distinguiu-se as probabilidades de existência de patologia identificadas em relatório médico na amostra patológica de forma global e localizou-se as mesmas nos diferentes lóbulos pulmonares. A metodologia desenvolvida permitiu incluir no processo de segmentação toda a região de interesse independentemente do método de processamento. Apesar da necessidade de realizar ajustes por parte do operador, este método mostrou-se promissor na avaliação destas populações. Carece, no entanto, de uma amostra maior e uma análise futura da variabilidade intraoperador, para se afirmar com propriedade os resultados.

Palavras Chave: processamento de imagem, quantificação, segmentação, cintigrafia de ventilação perfusão pulmonar, imagem médica.

Abstract

Patients with suspected pulmonary thromboembolism are often assessed by scintigraphic techniques, which may have some restrictions that encourage the need to create image processing applications to improve the support of analysis in clinical diagnosis. The intention is to construct an image processing method to extract characteristics of pulmonary ventilation and perfusion scintigraphy (PVPS), starting from a retrospective study conducted with 71 subjects (mean age $66.1 \pm 13,8$ years) who underwent PVPS in the Private Hospital of Almada by clinical indication (09/2014 to 06/2017). The image processing method for PVPS was developed based on an automatic and semi-automatic algorithm (which allows adjustments by the operator) for extraction of characteristics. In the statistical analysis, non-parametric tests were used to compare variables (5% significance). The variables of the pathological and healthy samples were compared using ROC curves. The lung area was included in the region of interest in both processing methods. Statistical analysis reveals a greater number of cases where the mean values of the variables in study obtain better results when the processing is semiautomatic and in the perfusion studies. The probability of existence of pathology identified in a medical report in the pathological sample was globally distinguished and the same were found in the different pulmonary lobes. The results allowed to include the entire region of interest in the segmentation process regardless of the processing method. Despite the need for adjustments by the operator, this method proved itself promising in the assessment of these populations. It lacks, however, a larger sample and a future analysis of the variability intra-operator, to state the results.

KeyWords: image processing, quantification, segmentation, pulmonary ventilation perfusion scintigraphy, medical imaging.

Índice geral

Índice de Figuras.....	vi
Índice de Tabelas.....	x
Lista de acrónimos e siglas	xi
1. Introdução	1
1.1. Objetivos	2
1.2. Estrutura do projeto.....	2
1.3. Contribuições	2
2. Fundamentação teórica.....	4
2.1. Aparelho respiratório	4
2.1.1. Anatomofisiologia Pulmonar.....	4
2.1.2. Relação entre ventilação e perfusão pulmonar.....	7
2.2. Trombo-embolismo pulmonar.....	8
2.3. Cintigrafia de ventilação perfusão pulmonar.....	13
2.4. CVPP na avaliação da função pulmonar regional pré-operatória.....	18
2.5. Métodos de processamento digital para aplicação em imagem médica	20
2.5.1. Segmentação.....	20
2.5.2. Quantificação	23
2.6. Estado de arte no processamento de imagens cintigráficas pulmonares.....	25
3. Metodologia de processamento e análise estatística.....	27
3.1. Domínio de estudo	27
3.2. Análise estatística	31
4. Resultados	32
4.1.1. Projeção Anterior – Pulmão direito	32
4.1.2. Projeção Anterior – Pulmão esquerdo.....	37
4.1.3. Projeção Posterior – Pulmão esquerdo	41
4.1.4. Projeção Posterior – Pulmão direito	47
4.1.5. Projeção Oblíqua Posterior Direita	52
4.1.6. Projeção Oblíqua Posterior Esquerda	58
5. Discussão dos resultados.....	66
6. Conclusões	70
7. Perspetivas futuras.....	71
8. Referências bibliográficas	72
Anexo A – Modelo de reconhecimento de padrão normal para CVPP.....	lxxvi
Anexo B – Modelo segmentar regional por projeção	lxxviii

Índice de Figuras

Figura 1 - Lobos e lóbulos pulmonares.....	5
Figura 2 - Bronquíolos e alvéolos	5
Figura 3 - Adaptação de West et al. Diagrama clássico das três regiões pulmonares (esquerda); Relação entre os diferentes tipos de pressão (centro); Representação gráfica da distância vs. FSP (direita).....	6
Figura 4 - Esquema ilustrativo do efeito espaço morto.	9
Figura 5 - Algoritmo de diagnóstico em doentes considerados estáveis de acordo com a probabilidade clínica de ocorrência de TEP.....	13
Figura 6 - Cintigrafia de ventilação perfusão pulmonar nas projeções anterior, posterior e oblíquas posteriores, esquerda e direita. Escala de cor: cinzento.....	17
Figura 7 - Mapa segmentar dos pulmões como slices frontais das faixas anterior e posterior e sagital da periferia direita para a periferia esquerda	17
Figura 8 – Tarefas da metodologia de processamento de imagem.....	28
Figura 9 - Modelo de reconhecimento de padrões. Estudo de perfusão pulmonar. Projeção: Posterior, pulmão direito; matriz: 150x130; escala de cor: cinzento (0-255).	29
Figura 10 - Estudo de perfusão pulmonar de um indivíduo. Projeção: Posterior, pulmão direito, matriz: 256x256, escala de cor: cinzento (0-255).	29
Figura 11 – Imagem Binarizada. Estudo de perfusão pulmonar de um indivíduo. Projeção: Posterior, pulmão direito, matriz: 256x256, escala de cor: preto e branco (0-255).....	29
Figura 12 - Imagem de contornos. Estudo de perfusão pulmonar de um indivíduo. Projeção: Posterior, pulmão direito, matriz: 256x256, escala de cor: cinzento (0-255).	30
Figura 13 – Estudo de perfusão pulmonar escalado de um indivíduo. Projeção: Posterior, pulmão direito, matriz: 75x120, escala de cor: cinzento (0-255).	30
Figura 14 – Contornos do modelo segmentar automáticos aplicados ao estudo de perfusão pulmonar de um indivíduo (modo automático). Projeção: Posterior, pulmão direito, matriz: 75x120, escala de cor: cinzento (0-255).....	30
Figura 15 – Contornos do modelo segmentar semiautomáticos aplicados ao estudo de perfusão pulmonar de um indivíduo (modo semiautomático). Projeção: Posterior, pulmão direito, matriz: 75x120, escala de cor: cinzento (0-255).....	30
Figura 16 – (a) Regiões do modelo segmentar, aplicados ao contorno semiautomático do estudo de perfusão pulmonar de um indivíduo. Projeção: Posterior, pulmão direito, matriz: 350x330, escala de cor: cinzento (0-255); (b) Modelo segmentar GE ⁽⁵²⁾ ; (c) Descrição dos segmentos.....	30
Figura 17 – (a) Estudo de perfusão pulmonar de um indivíduo. Projeção: Posterior, pulmão direito, matriz: 256x256, escala de cor: cinzento (0-255); (b) ROI 1 – Lóbulo apical; Projeção:	

Posterior, pulmão direito, matriz: 256x256, escala de cor: cinzento (0-255); (c) Sobreposição da ROI à imagem original para extração de características.....	31
Figura 18 - Correlação entre valores médios das variáveis em processamento automático e semiautomático para amostra Normal (Projeção anterior, pulmão direito).	34
Figura 19 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção anterior, pulmão direito).	35
Figura 20 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção anterior, pulmão direito).....	35
Figura 21 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção anterior, pulmão direito).	36
Figura 22 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção anterior, pulmão direito).....	36
Figura 23 - Correlação entre valores médios das variáveis em processamento automático e semiautomático para amostra Normal (Projeção anterior, pulmão esquerdo).	39
Figura 24 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção anterior, pulmão esquerdo).	39
Figura 25 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção anterior, pulmão esquerdo).	40
Figura 26 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção anterior, pulmão esquerdo).	40
Figura 27 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção anterior, pulmão esquerdo).	41
Figura 28 - Correlação entre valores médios das variáveis em processamento automático e semiautomático para amostra Normal (Projeção posterior, pulmão esquerdo).	44
Figura 29 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção posterior, pulmão esquerdo).	45

Figura 30 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção posterior, pulmão esquerdo).	45
Figura 31 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção posterior, pulmão esquerdo).	46
Figura 32 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção posterior, pulmão esquerdo).	46
Figura 33 - Correlação entre valores médios das variáveis em processamento automático e semiautomático para amostra Normal (Projeção posterior, pulmão direito).	49
Figura 34 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção posterior, pulmão direito).	50
Figura 35 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção posterior, pulmão direito).	50
Figura 36 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção posterior, pulmão direito).	51
Figura 37 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção posterior, pulmão direito).	51
Figura 38 - Correlação entre valores médios das variáveis em processamento automático e semiautomático para amostra Normal (Projeção oblíqua posterior direita).	56
Figura 39 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção oblíqua posterior direita).	56
Figura 40 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção oblíqua posterior direita).	57
Figura 41 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção oblíqua posterior direita).	57
Figura 42 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção oblíqua posterior direita).	58

Figura 43 - Correlação entre valores médios das variáveis em processamento automático e semiautomático para amostra Normal (Projeção oblíqua posterior esquerda).....	63
Figura 39 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção oblíqua posterior esquerda).....	63
Figura 40 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção oblíqua posterior esquerda).	64
Figura 41 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção oblíqua posterior esquerda).....	64
Figura 42 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção oblíqua posterior esquerda).	65

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Segmentação lobular pulmonar	5
Tabela 2 - Fatores de risco em trombo embolismo venoso	10
Tabela 3 - Índices de avaliação de probabilidade clínica de TEP	11
Tabela 4 - Interpretação cintigráfica e radiográfica de TEP. PIOPED	12
Tabela 5 - Características da amostra	27

Lista de acrónimos e siglas

^{99m} Tc	Tecnécio 99 metastável
Angio CT	Angiografia por tomografia computadorizada
AUC	Área abaixo da curva, do inglês <i>area under curve</i>
CADe	<i>Computer-aided diagnosis</i>
CG	Câmara gama
CT	Tomografia computadorizada, do inglês <i>computed tomography</i>
CPP	Cintigrafia de perfusão pulmonar
CVPP	Cintigrafia de ventilação perfusão pulmonar
CVP	Cintigrafia de ventilação pulmonar
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
DTPA	Ácido dietilenotraminopentacético, do inglês <i>diethylenetriaminepentaacetic acid</i>
ESC	European society of cardiology
FEV	Volume expiratório forçado, do inglês <i>forced expiratory volume</i>
FSP	Fluxo sanguíneo pulmonar
GE	<i>General Electrics</i>
HPA	Hospital Particular de Almada
IR	Insuficiência respiratória
MAA	Macro agregados de albumina
MG	Média geométrica
MN	Medicina nuclear
PA	Projeção anterior
PET	Tomografia por Emissão de Positrões, do inglês <i>Positron Emission Tomography</i>
PP	Projeção posterior
ROC	Característica de operação do recetor, do inglês <i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROI	Regiões de interesse, do inglês <i>Regions of interest</i>
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único, do inglês <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SPSS	<i>Statistical package for the social sciences</i>
TEP	Trombo-embolismo pulmonar
TVP	Trombose venosa profunda
VPP	Ventilação perfusão pulmonar

1. Introdução

O Trombo-embolismo pulmonar (TEP) é definido como a migração de um ou mais coágulos das veias sistémicas para a região vascular pulmonar ⁽¹⁾, com complicações potencialmente fatais a curto e longo prazo, cuja taxa de incidência mundial é de 150 a 200 casos em cada 100000 ⁽²⁾. Os exames imagiológicos complementares permitem auxiliar no diagnóstico diferencial e na avaliação da gravidade do quadro clínico. A cintigrafia de ventilação perfusão pulmonar (CVPP) assume particular importância na determinação da probabilidade de existência de TEP, sendo esta a sua principal indicação clínica. Para além desta, a CVPP é ainda indicada na avaliação da resposta à terapêutica em doentes com embolia pulmonar, na quantificação diferencial da função pulmonar pré-operatória, na avaliação de transplante, entre outras ⁽³⁾.

Os doentes com suspeita de patologia são recorrentemente avaliados por técnicas cintigráficas e por radiografia torácica. As técnicas cintigráficas possuem, no entanto, algumas limitações relacionadas com a baixa resolução espacial e elevados níveis de ruído, características que promovem a necessidade de criar aplicações de processamento de imagens que facilitem a interpretação do exame. Por outro lado, o desenvolvimento das técnicas de imagiologia, em paralelo com a evolução dos métodos de processamento digital de imagem, permite melhorar a análise quantitativa automática e/ou semiautomática com vista ao diagnóstico de doentes com indicação clínica de TEP assistido por computador (CADe, do inglês *computer-aided diagnosis*) e auxiliar na análise e suporte de decisão pré-operatória. Neste âmbito, torna-se necessário desenvolver e validar clinicamente métodos automáticos para segmentação, extração e quantificação de características para melhorar o suporte de análise no diagnóstico clínico.

Adicionalmente, com a sensibilidade proveniente do contacto com prática clínica e face à colaboração de recursos por parte do serviço de Medicina Nuclear (MN) do Hospital Particular de Almada (HPA), foi possível constatar que as técnicas de assistência computacional ao diagnóstico disponíveis e aplicadas na análise dos estudos de CVPP são escassas ou predominantemente nulas.

Deste modo, esta área específica de imagem médica carece de implementação de métodos automáticos de processamento adequados à problemática destas imagens, pelo que a principal motivação deste trabalho se prende com a necessidade de uniformizar a análise dos estudos de CVPP, através da validação de valores normais e criação de ferramentas informáticas de assistência ao diagnóstico cuja reprodutibilidade permita reduzir a variabilidade na interpretação do exame.

1.1. Objetivos

O objetivo geral deste projeto é construir uma metodologia de processamento de imagem que permita extrair as características das imagens da CVPP tendo por base um conjunto de dados normais e patológicos.

São objetivos específicos deste projeto:

1. Criar uma base de dados normal;
2. Construir um modelo normal de indivíduos saudáveis com base em técnicas de reconhecimento de padrões;
3. Desenvolver uma aplicação automática e semiautomática para extração de características;
4. Implementar um método que permita determinar a probabilidade de existência de patologia.

1.2. Estrutura do projeto

A presente dissertação está dividida em 8 capítulos. No primeiro capítulo é apresentada uma breve introdução ao tema, são definidos os objetivos e as principais contribuições que este projeto pretende alcançar. O segundo capítulo consiste numa fundamentação teórica do aparelho respiratório, patologias e técnica imagiológica em estudo no projeto, faz ainda uma abordagem ao programa utilizado no desenvolvimento da aplicação e ao estado da arte. No capítulo três faz-se a apresentação da metodologia de processamento de imagem e análise estatística do estudo. O quarto capítulo incide sobre os resultados obtidos através da implementação da metodologia de processamento de imagem e sobre e a análise estatística dos dados obtidos. Os capítulos quinto e sexto expõem respetivamente a discussão dos resultados obtidos e as conclusões do trabalho. O capítulo sétimo, aborda ideias de perspectivas futuras e por fim, no oitavo capítulo são apresentadas as referências bibliográficas consultadas e utilizadas para a elaboração do projeto.

1.3. Contribuições

As principais contribuições desta dissertação são:

1. Construção, recorrendo a *software open source*, de algoritmos automáticos e semiautomáticos de segmentação, quantificação e parametrização em imagens planares de CVPP, auxiliando a interpretação dos estudos por parte profissionais da área, uma vez que a análise dos mesmos é atualmente feita com técnicas de assistência ao diagnóstico quase nulas.
2. Criação de uma base de dados normalizada e análise das suas características, o que permite não só ter conhecimento acerca dos valores quantitativos expectáveis para um

doente normal, mas também contribuir no sentido de criar uma metodologia preliminar que auxilie o diagnóstico diferencial de TEP.

3. Possibilidade de implementação dos algoritmos gerados em ambiente *workstation*.

2. Fundamentação teórica

Com o presente capítulo pretende-se efetuar uma revisão sintetizada do aparelho respiratório, nomeadamente, da anatomia dos pulmões e da relação entre ventilação e perfusão pulmonar, uma avaliação clínica da patologia com análise do algoritmo de diagnóstico utilizado, e apresentar as bases de formação da imagem de CVPP. Será referida a instrumentação utilizada para a aquisição das mesmas, bem como os métodos de análise atualmente utilizados que visam o diagnóstico de doentes com indicação clínica de TEP.

2.1. Aparelho respiratório

O aparelho respiratório tem como principais funções as trocas gasosas entre o oxigénio contido no ar e o dióxido de carbono contido no sangue que circula no leito capilar pulmonar, sendo para tal necessário a conjugação dos fatores de ventilação e perfusão; o controlo do pH do sangue; a fonação; o olfato; e a proteção contra micro-organismos ^(4,5).

A sua anatomia divide-se em vias aéreas superiores e inferiores sendo que as primeiras compreendem boca, seios peri nasais, fossas nasais, faringe, laringe e estruturas associadas, e as segundas traqueia, brônquios e pulmões. Os movimentos respiratórios são assegurados pelo diafragma e músculos da parede torácica e abdominal ⁽⁴⁾.

2.1.1. Anatomofisiologia Pulmonar

Os pulmões são os principais órgãos do processo da respiração e os mais volumosos do organismo humano. Apresentam uma forma cónica com a base localizada na sua região inferior e suportada no diafragma e um ápex superior (vértice) localizado a cerca de 2,5 cm ⁽⁴⁾ acima da clavícula. Ambos os pulmões têm diferentes dimensões, sendo que o direito é maior do que o esquerdo, pesando respetivamente, 620 g e 560 g ⁽⁴⁾.

Devido à diferença nas suas dimensões, o pulmão direito tem três lobos e o esquerdo dois. Estes lobos são separados por cisuras visíveis à superfície do pulmão. Cada lobo possui um brônquio secundário, e é ainda dividido em lóbulos aos quais chega o ar através de brônquios terciários (Figura 1). O pulmão direito possui dez lóbulos e o esquerdo nove (Tabela 1). A separação entre os lóbulos é feita por septos de tecido conjuntivo impercetível a olho nu. Os lóbulos ainda podem ser divididos em subsegmentos bronco pulmonares separados de forma parcial por tecido conjuntivo, sendo ventilados pelos bronquíolos ⁽⁴⁾.

As vias aéreas respiratórias têm início nos bronquíolos e terminam nos alvéolos capilares, pequenas camaras de ar onde ocorrem as trocas gasosas entre o ar e a corrente sanguínea (Figura 2).

Tabela 1 - Segmentação lobular pulmonar (4,6,7).

Pulmão Esquerdo		Pulmão Direito	
Lobo	Segmento Lobular	Lobo	Segmento Lobular
Lobo Superior	Apical e posterior (combinados)	Lobo Superior	Apical Posterior Anterior
	Anterior Lingual Inferior Lingual Superior	Lobo Médio	Interno (Medial) Externo (Lateral)
Lobo Inferior	Superior	Lobo Inferior	Superior Basal medial (cardíaco) Basal anterior Basal lateral Basal posterior
	Basal anterior e interno (combinados: Anteromedial basal) Basal posterior Basal externo (Lateral)		

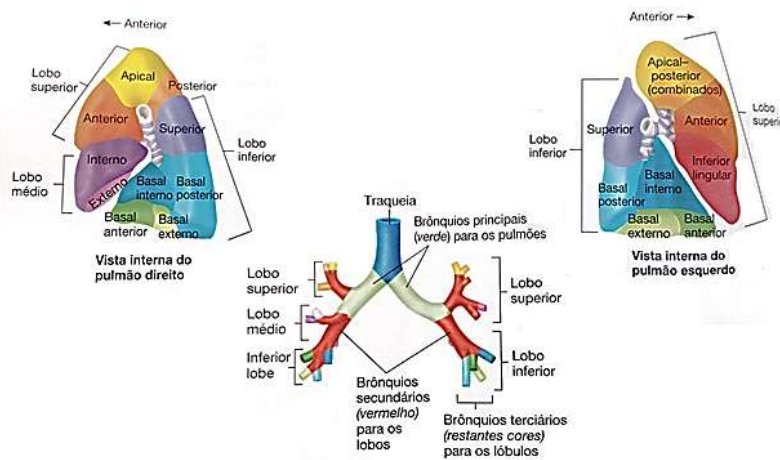


Figura 1 - Lobos e lóbulos pulmonares (4).

A traqueia (azul), os brônquios principais (verde), os secundários (lobares, vermelho) e os terciários (segmentares ou lobulares, restantes cores), ao centro da Figura, tendo de cada lado ambas as faces do pulmão mostrando os lóbulos. De modo geral, cada lóbulos é suprido por um brônquio terciário (código de cores respetivamente concordantes).

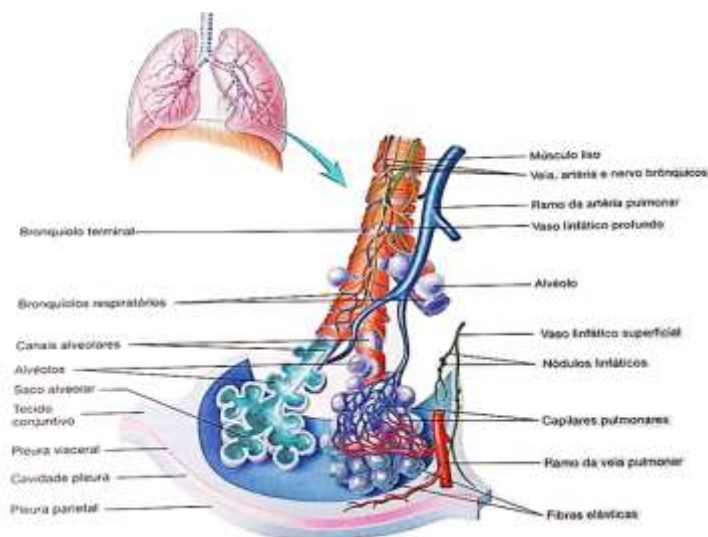


Figura 2 - Bronquíolos e alvéolos (4).

Os alvéolos, onde ocorrem as trocas gasosas entre o ar e o sangue, estão ligados aos bronquíolos respiratórios e aos canais alveolares; estão envolvidos por capilares.

A passagem do sangue para circulação pulmonar (perfusão) ocorre através dos alvéolos pulmonares, estruturas com pequenos capilares sanguíneos ⁽⁸⁾. A circulação pulmonar é um circuito de baixa resistência e de alta capacidade, funcionalmente posicionado entre os dois lados do coração, e influenciado pelas alterações das pressões pleural e de vias aéreas e pela performance dos dois ventrículos. O leito capilar ou o sistema de trocas é a parte funcional da circulação pulmonar.

Sabe-se que o fluxo sanguíneo através dos pulmões, ou fluxo sanguíneo pulmonar (FSP) não é uniforme. De acordo com o conceito de *West et al.* ⁽⁹⁾, a circulação pulmonar está dividida em três regiões funcionais, por influência de pressões que interferem no FSP, a pressão alveolar, a arterial pulmonar e a venosa pulmonar. Dessa forma, o FSP vai aumentando à medida que se afasta dos ápices pulmonares (Figura 3).

Quando um indivíduo se encontra em exercício físico ou em casos de condições patológicas, a distensão dos capilares híper perfundidos permite que o FSP se redistribua e acomode um grande aumento do débito cardíaco, com apenas um pequeno incremento na pressão da artéria pulmonar ⁽¹⁰⁾.

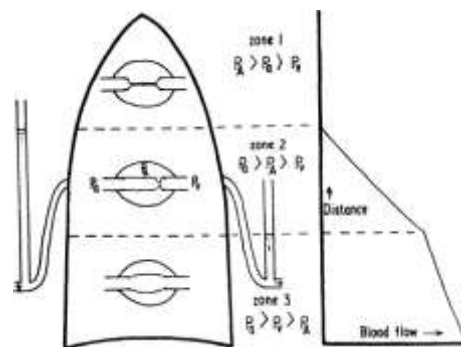


Figura 3 - Adaptação de West et al. Diagrama clássico das três regiões pulmonares (esquerda); Relação entre os diferentes tipos de pressão (centro); Representação gráfica da distância vs. FSP (direita) ⁽⁹⁾.

P_a – pressão alveolar; P_A – pressão arterial; P_V – pressão venosa.

Observando a Figura 3, é possível analisar o efeito da gravidade sobre a perfusão do pulmão. Diz-se que o FSP aumenta com o aumento da distância em relação à base do pulmão. Este resultado surge de não porque a pressão intravascular aumenta com a distância em relação à base, mas também porque ocorre uma redução da resistência ao fluxo sanguíneo devido à distensão em resposta ao aumento da pressão intravascular.

As relações entre as pressões pulmonares nas três regiões são com recurso aos modelos de resistência de *Starling* dentro do contorno do pulmão. Não existe fluxo sanguíneo na região 1 (apical), porque a pressão alveolar excede a pressão da artéria pulmonar. Na região 3 (base), pressão da artéria pulmonar é maior do que a pressão da veia pulmonar, que é maior do que a pressão alveolar. A pressão motriz para o fluxo de sangue é a pressão da artéria pulmonar menos a pressão da veia pulmonar, e a diferença de pressão não muda com a

distância até o pulmão. Na zona 2 (média), onde a pressão da artéria pulmonar é maior do que a pressão alveolar, mas a pressão alveolar excede a pressão da veia pulmonar, a pressão alveolar é a pressão eficaz para o fluxo de sangue. A pressão alveolar é constante, o que faz com que a pressão de condução para o fluxo sanguíneo aumente com a distância relativamente à base do pulmão. A pressão de entrada aumenta, mas a pressão a jusante permanece a mesma. Esta mudança na pressão de condução explica a mudança abrupta do declive da linha de fluxo sanguíneo.

As regiões em questão são fisiológicas, não anatómicas. Os limites entre estas regiões podem ser alterados por diversas alterações ou condições fisiológicas e fisiopatológicas. A região apical é considerada um espaço alveolar morto que é ventilado, mas fracamente perfundido, não contribuindo eficazmente para trocas gasosas. Durante a respiração numa pessoa jovem e saudável com um débito cardíaco normal, a pressão da artéria pulmonar, mesmo nas regiões superiores do pulmão, é maior do que a pressão alveolar, então considera-se a não existência desta região. No entanto, a perda de sangue ou outras causas de hipotensão pulmonar ou ventilação com pressão positiva, pode introduzir a região 1 num indivíduo jovem e saudável, podendo aumentá-la em pessoas idosas ou doentes. O que aumenta a proporção do pulmão na região apical, diminui a área da superfície do pulmão disponível para trocas de gasosas ⁽⁹⁾.

Embora a força gravítica e as interações entre pressões não sejam os únicos determinantes na distribuição regional do FSP, são fatores extremamente importantes e que devem ser considerados na avaliação clínica da distribuição dos radiofármacos utilizados nas imagens cintográficas de perfusão pulmonar.

2.1.2. Relação entre ventilação e perfusão pulmonar

A insuficiência respiratória (IR) pode definir-se como a falência da capacidade de manutenção das normais trocas gasosas, que pode ser consequência da alteração de dos fatores de ventilação e/ou perfusão pulmonar. A ventilação pulmonar define-se como a renovação do ar alveolar, e a perfusão pulmonar como a passagem do sangue na circulação pulmonar ^(5,11).

A IR pode ser de dois tipos: parcial (hipoxémica) ou com coexistência de hipercapnia (global, valores pressão parcial de dióxido de carbono acima de 45 mmHg ⁽⁵⁾). As principais causas da hipoxémia passam por alterações nos processos de ventilação/perfusão (hipoxémia crónica, valores de pressão parcial de dióxido de carbono abaixo de 70 mmHg ⁽⁵⁾) e eventualmente existência de efeito shunt, alterações na difusão alvéolo-capilar e processos de hipoventilação (hipoxemia crónica, valores de pressão parcial de dióxido de carbono abaixo de 50 mmHg ⁽⁵⁾).

Quando existem condições de ventilação e fluxo sanguíneo considerados normais, a difusão de oxigênio e dióxido de carbono dá-se de forma eficaz. Esta relação pode ser afetada quando a ventilação excede a capacidade de o sangue captar oxigênio (débito cardíaco baixo) ou quando a ventilação é insuficiente no fornecimento de oxigênio necessário à oxigenação sanguínea ⁽⁴⁾.

Em condições normais, a resistência ao ar no processo de ventilação é mínima e o ar move-se facilmente pelas vias aéreas e região respiratórias. Na presença de patologias, a resistência pode aumentar significativamente afetando os processos de inspiração e expiração. Em casos menos severos, o ar pode conseguir chegar aos bronquíolos e alvéolos, uma vez que a expansão torácica e o fluxo de ar que entra enche essas estruturas. A expiração torna-se mais complexa pois o seu enfraquecimento leva ao colapso dos bronquíolos com patologia devido à pressão da cavidade torácica contra os pulmões, fazendo com que o ar fique nos alvéolos. Em patologias mais avançadas, a entrada do ar pode também ser afetada por inflamação dos brônquios e bronquíolos na presença de muco, que se verifica em bronquite asmática.

Tendo em consideração a estrutura alveolar capilar, sabe-se que o sangue que entra em cada arteríola pré-capilar tem caminhos alternativos para alcançar a veia pós-capilar. O fluxo sanguíneo pulmonar é influenciado pela pressão hidrostática, podendo ser afetado por diversas condições patológicas. No caso do TEP (patologia referenciada no subcapítulo 2.2.) o embolo não só impede mecanicamente que o sangue circule para as regiões pulmonares distais, mas pode causar também vaso-espasmos que irão posteriormente diminuir o fluxo sanguíneo para a região. Em casos de doenças áreas como enfisema, a destruição da parede alveolar pode levar à destruição dos capilares, resultando num aumento da resistência vascular ao fluxo sanguíneo. O resultado da hipoxia alveolar causa uma vasoconstrição reflexa dos vasos sanguíneos locais, enviando o sangue para as regiões pulmonares com melhor ventilação. Por estas razões, patologias relacionadas com a ventilação podem causar defeitos de perfusão visíveis na CVPP ⁽⁸⁾.

2.2. Trombo-embolismo pulmonar

O TEP continua a ser uma patologia cardiovascular de emergência com elevada morbidade e mortalidade. Um diagnóstico e tratamento rápidos são essenciais em doentes com suspeita de TEP. Apesar a rapidez de diagnóstico ser de reconhecida como um fator determinante, nem sempre é fácil tê-la como garantia, uma vez que a sintomatologia é diferencial, levando muitas vezes a que o algoritmo de diagnóstico clínico aplicado seja variável. Os quadros clínicos vão desde situações assintomáticas, onde o diagnóstico é feito

de forma acidental, até casos em que o êmbolos maciços levam o doente a uma morte rápida (2,12).

O TEP define-se pela oclusão total ou parcial de um ramo pulmonar arterial, também designado efeito espaço morto (Figura 4). Estima-se que 100 a 200 (1,13) pessoas em cada 100000 (1) sofram de TEP. A sua fisiopatologia está intrinsecamente ligada à trombose venosa profunda (TVP), pois cerca de 79% (14) dos doentes com TEP apresentam evidencia de TVP nos membros inferiores, e 1 a 50% (14) apresentam embolia pulmonar.

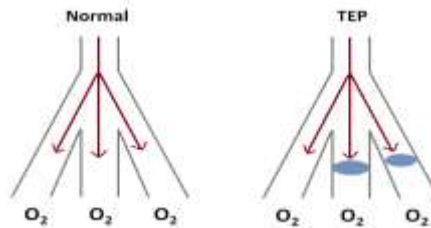


Figura 4 - Esquema ilustrativo do efeito espaço morto.

À esquerda está apresentado o funcionamento do lóbulo pulmonar. O sangue (setas) chega até aos alvéolos onde é oxigenado. Em situações em que existe TEP (direita) ocorre o efeito espaço morto, onde os alvéolos são ventilados, mas não são perfundidos pois existe presença de trombos no vaso (elipses), o que desencadeiam hipoxemia.

A mais recente *Guideline* da *European Society of Cardiology* (ESC) de 2014 faz uma divisão dos fatores de risco para ocorrência de fenómenos tromboembólicos (TEP e TVP), separando-os de acordo com o seu grau de predisposição de risco e com a sua relação à situação clínica ou ao doente (Tabela 2).

A classificação clínica da severidade de um episódio de TEP é baseada na estimativa do risco de mortalidade relacionada com o embolismo pulmonar definido a nível hospitalar ou com a mortalidade em trinta dias. Esta estratificação é importante na estratégia de diagnóstico e terapêutica e tem por base o estado clínico do doente no momento em que este chega ao hospital com suspeita ou confirmação de embolia pulmonar, sendo considerada de alto risco quando o doente se encontra em hipotensão arterial persistente (valores de pressão sistólica < 90 mmHg (1) e queda de valores > 40 mmHg (1) num período de 15 minutos (1)) e de baixo risco na sua ausência (1,2).

A patologia tem uma apresentação clinicamente muito ampla, sendo por isso os seus sinais e sintomas bastante inespecíficos. Em 90% (1) dos casos o TEP é sugerido pela presença de um ou mais destes sintomas: dispneia, síncope, dor torácica, taquipneia, hipertensão pulmonar. Achados clínicos estão habitualmente relacionados com a carga trombótica do TEP, sendo raras as ocasiões em que êmbolos de maiores dimensões estão associados apenas a dispneia e achados inespecíficos, enquanto pequenos trombos periféricos podem apresentar-se em maior número, sendo indiciadores de um

comprometimento do estado clínico geral do doente ⁽¹⁾. A possibilidade de êmbolos maciços deve ser considerada em casos com início súbito ou com síncope ou pré-síncope, hipotensão, hipoxemia grave ou paragem cardíaca ^(13,15).

Tabela 2 - Fatores de risco em tromboembolismo venoso ^(1,11).

Fator	Relacionado com o doente	Relacionado com a situação
Predisposição elevada (<i>odds ratio</i> > 10)		
Fratura do membro inferior		X
Prótese do membro inferior		X
Cirurgia geral maior		X
Traumas maiores		X
Lesão da espinal medula		X
Predisposição moderada (<i>odds ratio</i> 2-9)		
Cirurgia de joelho por artroscopia		X
Cateter venoso central		X
Quimioterapia		X
Insuficiência respiratória/cardiaca crónica	X	
Terapia de reposição hormonal	X	
Cancro	X	
Contracetivos orais	X	
Acidente vascular cerebral com paralisia	X	
Puerpério		X
Tromboembolismo vascular prévio	X	
Trombofilia	X	
Predisposição baixa (<i>odds ratio</i> < 2)		
Repouso > 3 dias		X
Imobilização por tempo prolongado		X
Idade avançada	X	
Cirurgia vídeo-laparoscópica		X
Obesidade	X	
Gravidez	X	
Varicosidade venosa	X	

Odds ratio – razão de possibilidade.

Apesar da limitada sensibilidade e especificidade dos sinais, sintomas e testes comuns, a combinação de todos os achados clínicos permite fazer uma avaliação prévia da suspeita de TEP, fazendo uma distinção de probabilidade clínica (pré-teste) que corresponde a um aumento da prevalência de TEP confirmado. A probabilidade pós-teste depende não apenas das características do teste de diagnóstico realizado, mas também da probabilidade clínica. Este é um passo essencial no algoritmo de diagnóstico da patologia pois o valor preditivo positivo dos exames de diagnóstico está intrinsecamente ligada a esta avaliação ^(1,16).

Apesar de existirem exames mais específicos para o diagnóstico de TEP a importância da análise clínica está confirmada e conta habitualmente com exames com radiografia torácica e eletrocardiograma para diagnóstico diferencial. Ainda assim, existem algumas lacunas, o que faz com que um doente com suspeita clínica de TEP deva ser estratificado quanto à sua probabilidade clínica com base em índices de risco validados, sendo os principais o Índice de Wells e o Índice de Genebra (Tabela 3). Ambos os índices têm a capacidade de discriminar e

alocar os doentes de três categorias de probabilidade clínica (alta, moderada e baixa). Esta estratificação é essencial não apenas na decisão do algoritmo de diagnóstico, mas também na indicação da terapêutica ^(1,16).

Tabela 3 - Índices de avaliação de probabilidade clínica de TEP ⁽¹⁾.

Índice de Wells		Índice de Genebra	
TVP ou TEP prévio	+1,5	Idade superior a 65 anos	+1
Cirurgia ou imobilização recente	+1,5	TVP ou TEP prévio	+3
Cancro	+1	Cirurgia ou fratura no ultimo mês	+2
Hemoptise	+1	Neoplasia atual	+2
Frequência cardíaca superior a 100 bpm	+1,5	Dor unilateral no membro inferior	+3
Sinais clínicos de TVP	+3	Hemoptise	+2
Outro diagnóstico é menos provável que TEP	+3	Frequência cardíaca 75-94 bpm	+3
		Frequência cardíaca superior a 95 bpm	+5
		Edema unilateral no membro inferior associado a dor à palpação venosa	+4
Probabilidade Clínica	Total	Probabilidade Clínica	Total
Baixa	0 - 1	Baixa	0 - 3
Moderada	2 - 6	Moderada	4 - 10
Alta	≥ 7	Alta	≥ 11

Bpm – batimentos por minuto.

2.2.1. Modalidades de imagem para avaliação de TEP

A CVPP é um dos métodos de diagnóstico validados pela literatura para efeitos de confirmação de diagnóstico de TEP. O procedimento de realização deste exame encontra-se descrito no subcapítulo 2.4.

O resultado do exame é classificado pelos critérios do PIOPED em 4 categorias: normal, baixa probabilidade, probabilidade moderada e alta probabilidade de TEP (Tabela 4) ⁽¹⁶⁾. Uma CVPP considerada normal é o suficiente para excluir o diagnóstico de TEP em qualquer situação. O achado de alta probabilidade só confirma o diagnóstico quando associado a uma alta probabilidade clínica. Em doentes com probabilidade clínica baixa de CVPP de alta probabilidade, outros testes devem ser efetuados para confirmação. Em qualquer outro cenário de associação de probabilidades não é feito o diagnóstico e é expressamente necessária a realização de outros exames ^(1,16).

Estudos recentes sugerem que a aquisição de dados no modo tomográfico através da tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT, do inglês *single photon emission computed tomography*), com ou sem tomografia computadorizada (CT, do inglês *computed tomography*) de baixa dose pode reduzir a frequência de exames não diagnósticos. A imagem SPECT pode até permitir o uso de algoritmos de deteção automatizada para TEP. São ainda necessários no entanto estudos prospetivos em larga escala para validar estas novas abordagens ^(1,16-19).

Tabela 4 - Interpretação cintigráfica e radiográfica de TEP. PIOPED ⁽³⁾.

Categoria	Crítérios
Normal	Sem defeitos de perfusão
Baixa probabilidade	Defeitos de perfusão não segmentares + Defeitos de perfusão menores que a radiografia torácica 1 Match na CVPP e radiografia torácica negativa Pequenos valores de defeitos de perfusão *
Probabilidade moderada	2 <i>mismatch</i> moderados ou 1 significativo na CVPP Defeitos segmentares * Difícil de categorizar como alta ou baixa probabilidade
Alta probabilidade	2 ou mais <i>mismatch</i> significativos na CVPP Defeitos segmentares *

* Ou equivalente onde: grande defeito segmentar, > 75% do segmento, é igual a 1 segmento equivalente; defeito moderado, 25% a 75% do segmento, igual a 0,5 do segmento equivalente; pequeno defeito, < 25%, não é contabilizado. + Por exemplo, hilo proeminente, cardiomegalia, diafragma elevado, atelectasia linear sem nenhum outro defeito de perfusão em nenhum dos pulmões e nenhuma outra lesão radiográfica.

A angiografia por tomografia computadorizada (Angio CT) tórax é outro exame realizado que permite confirmar o diagnóstico de TEP. Tem diversas vantagens associadas, como a rapidez, caracterização de estruturas não vasculares, diagnóstico diferencial e deteção de trombose venosa e venografia por CT. Se falarmos de aparelhos de Angio CT mais antigos, com apenas um detetor, estes não têm a capacidade de diagnóstico de TEP e necessitam sempre de outros exames complementares. A Angio CT realizada em aparelhos multi detetor é considerada o exame por excelência para o diagnóstico de TEP, possui uma sensibilidade de 83% ^(1,20) e especificidade superior a 90% ^(1,20). Um exame negativo exclui o diagnóstico em doentes com probabilidade clínica baixa ou moderada, assim como um exame positivo é definitivo para TEP. No entanto existem ainda casos em que há exames negativos com probabilidade clínica alta, e a CVPP deve ser considerada para definição do diagnóstico ^(1,21). Existem ainda algumas desvantagens associadas à Angio CT, uma vez que os doentes sofrem uma maior exposição à radiação quando comparado com a CVPP (1,6 – 8,3 mSv vs. 1,2 – 2,0 mSv de dose efetiva ⁽²²⁾) e o custo associado à sua realização.

A arteriografia pulmonar foi durante um longo período de tempo o exame de eleição para diagnóstico de TEP, mas foi perdendo o seu lugar com a evolução da Angio CT. A sua utilização é hoje reservada a casos específicos nos quais os exames já referenciados suscitam dúvida no diagnóstico. O facto de esta envolver utilização de contraste venoso, expor o doente a doses efetivas que rondam intervalos entre 3,2 e 30,1 mSv ⁽²²⁾, e o facto de precisar ainda do processo invasivo que é a necessidade de cateterização das artérias pulmonares são as principais desvantagens deste exame ^(1,21).

A ecocardiografia tem um papel essencial na avaliação de doentes hemodinamicamente instáveis (choque ou hipotensão). Nestes casos quando não se encontram sinais de sobrecarga e/ou disfunção do ventrículo direito o diagnóstico de TEP pode ser excluído ⁽¹⁾.

Tendo em consideração estes que são os principais testes e exames utilizados, podem ser definidas estratégias para cada situação clínica, ou seja, é determinado o algoritmo de diagnóstico mais adequado (Figura 5).

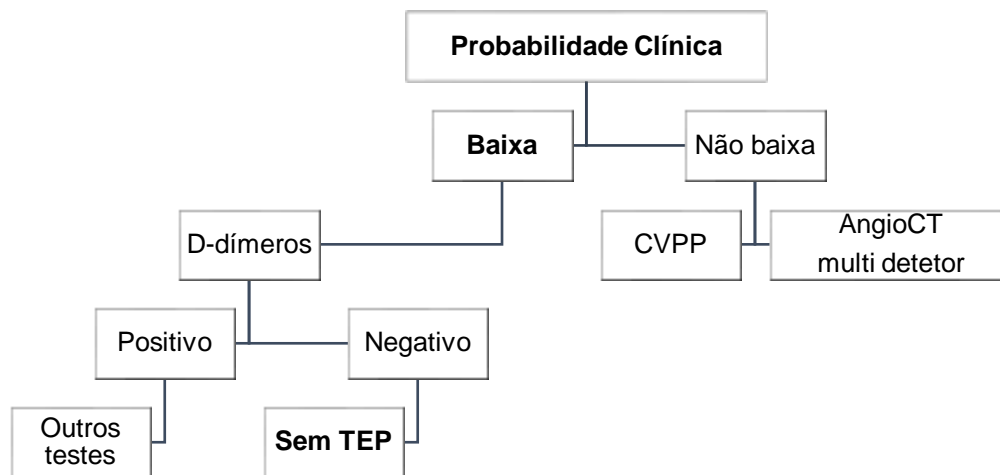


Figura 5 - Algoritmo de diagnóstico em doentes considerados estáveis de acordo com a probabilidade clínica de ocorrência de TEP ^(1,16).

2.3. Cintigrafia de ventilação perfusão pulmonar

A CVPP é um procedimento de diagnóstico por imagem utilizada para avaliar distúrbios pulmonares e cardiovasculares, tendo tal como o nome indica duas etapas distintas, a análise da ventilação e da perfusão. Este exame é realizado através de uma câmara gama (CG), equipamento que permite detetar e referenciar a origem espacial da radiação gama emitida pelo radiofármaco administrado no paciente. A CVPP deve ser efetuada num protocolo de 1 dia pois o TEP é uma doença aguda e com um elevado risco de vida, devendo ser diagnosticada e tratada o mais rapidamente possível. É aconselhável, mas não indispensável, que um doente que realize este exame possua uma radiografia torácica *standard* nas projeções anterior, posterior e laterais.

As indicações para a CVPP são diversas, sendo a mais comum a determinação da probabilidade de embolia pulmonar. Menos comuns, mas também indicação são: a documentação do grau de resolução de embolia; quantificação da função pulmonar diferencial pré-cirurgia pulmonar em carcinoma do pulmão; avaliação de transplante; avaliação de doenças cardíacas ou pulmonares congénitas (*shunt* cardíaco, estenose arterial pulmonar e fístula arteriovenosa e seu tratamento); confirmação de presença de fístula bronco pleural; avaliação de doenças crónicas do parênquima pulmonar, como fibrose cística; e avaliação da causa da hipertensão pulmonar ⁽³⁾.

Os radiofármacos para imagem pulmonar são divididos em dois grupos principais, os agentes de perfusão e os de ventilação. A cintigrafia de ventilação pulmonar (CVP) pode ser

feita com recurso a aerossóis, permitindo registar a distribuição bronco pulmonar de um aerossol radiomarcado que é inalado pelo doente, ou através de um gás radiomarcado, analisando a distribuição pulmonar de um do mesmo durante a respiração. A cintigrafia de perfusão pulmonar (CPP) avalia a distribuição do fluxo sanguíneo regional pulmonar ⁽³⁾. Os agentes de perfusão são tipicamente partículas radiomarcadas que ficam temporariamente retidas nos capilares e arteríolas pulmonares ⁽⁸⁾.

O radioisótopo mais utilizado para radiomarcar os agentes farmacológicos na CVPP é o tecnécio 99 metastável (^{99m}Tc). Este possui um tempo de semi-vida aproximadamente 6 horas ^(3,23), um pico de energia de 140 keV ^(3,23) e cujo decaimento se dá por transição isomérica, características físicas ótimas para imagiologia em câmara-gama.

Os fármacos/agentes atualmente mais utilizados de ventilação são aerossóis (ácido dietilenotraminopentacético (DTPA, do inglês *diethylenetriaminepentaacetic acid*) e *technegas*, e na CPP macro agregados de albumina (MAA). A administração na ventilação é feita por inalação, através de um sistema fechado de respiração, enquanto a perfusão é por injeção endovenosa lenta ^(3,8,13,24).

Um aerossol radiomarcado é um sistema de duas fases relativamente estável que consiste em partículas suspensas em gás (ar). Estas podem ser líquidas, sólidas ou uma combinação das duas. A percentagem de partículas que permanecem no pulmão após a inalação, designada de fração de deposição, depende das propriedades aerodinâmicas das partículas, principalmente do seu tamanho. A fração de deposição é de até 50% ⁽¹³⁾ com nanopartículas ultrafinas (diâmetro 0,02 µm ⁽¹³⁾), que se depositam predominantemente na região alveolar por difusão. A fração de deposição diminui para 25% ⁽¹³⁾ com nanopartículas de diâmetro 0,1 µm ⁽¹³⁾. A fração de deposição mais baixa é encontrada com partículas de diâmetro 0,45 µm ⁽¹³⁾, onde o aerossol é particularmente estável porque a difusão e a sedimentação como mecanismos de deposição equilibram-se mutuamente. Estas partículas finas são ainda capazes de penetrar na região alveolar ^(8,13).

Outro mecanismo de deposição é a impactação que ocorre com partículas de diâmetro superior a 1 µm ⁽¹³⁾ no trato respiratório inferior. Partículas de diâmetro superiores 5 µm ⁽¹³⁾ impactam nas vias aéreas superiores. Mesmo pequenas partículas podem impactar com o fluxo turbulento em estenoses. Isto desencadeia *hotspots* na imagem da CVP, indicativos de doença obstrutiva das vias aéreas. Padrão de respiração também é importante para a deposição de aerossol ⁽¹³⁾.

O padrão de deposição depende não só do tamanho das partículas, mas também, da sua forma. A propriedade compósita de uma partícula é dita como seu diâmetro aerodinâmico. As duas características mais importantes de um aerossol são o diâmetro aerodinâmico mediano de massa, que deve ser menor que 1,2 µm ⁽¹³⁾ e a dispersão expressa como seu desvio padrão geométrico.

O aerossol líquido radiomarcado mais utilizado é o ^{99m}Tc -DTPA, que é eliminado da região alveolar por difusão transepitelial. A sua semi-vida biológica varia de 80 ± 20 min ⁽¹³⁾ em não fumadores saudáveis a 45 ± 8 min ⁽¹³⁾ em fumadores passivos saudáveis e 24 ± 9 min ⁽¹³⁾ em fumadores saudáveis. Este é reabsorvido e excretado por filtração glomerular renal. O ^{99m}Tc -DTPA tem uma deposição média de aproximadamente 10% ⁽²⁴⁾ nos pulmões e o restante permanecerá nas vias aéreas sendo expirado ^(8,13,24).

O *technegas* é um aerossol que compreende pequenas partículas de grafite sólidas radiomarcadas com ^{99m}Tc produzidas a elevada temperatura. As partículas têm um diâmetro entre 0,005 a 0,2 μm ⁽¹³⁾ e são hidrofóbicas, mas tendem a crescer por agregação e, por conseguinte, devem ser utilizadas no intervalo de tempo de 10 minutos ⁽¹³⁾ após a sua produção.

A atividade administrada em estudos de ventilação ronda os 259 MBq num volume de cerca de 0,1 ml ⁽²⁴⁾ a ser colocado no *Plumotec* do aparelho *technegas*, originando uma atividade efetivamente administrada de 20-40 MBq (8-15% da atividade total colocada no equipamento de ventilação pulmonar) ⁽²⁴⁾. O ^{99m}Tc -*technegas* distribuir-se-á pelos pulmões com praticamente 95% ⁽²⁴⁾ de deposição nos mesmos, contendo uma via de excreção urinária e também por exalação. As partículas de grafite são lentamente removidas da região alveolar por reabsorção. A sua semi-vida biológica é de 135 h ⁽¹³⁾. Recorrendo a estas partículas, foi minimizado o problema de *hotspots* em pacientes com doença pulmonar obstrutiva e obtém-se, de acordo com a clínica melhor do que os melhores aerossóis líquidos.

A CPP é realizada por microembolização com recurso a partículas radiomarcadas injetadas numa veia periférica. As partículas comercialmente utilizadas são MAA marcados com ^{99m}Tc . Possuem 15-100 μm ⁽¹³⁾ e alojam-se nos capilares pulmonares e nas arteríolas pré-capilares. A distribuição das partículas define a perfusão pulmonar regional e em cada lóbulo pulmonar dá-se de acordo com o FSP descrito no subcapítulo 2.1.1. para cada região pulmonar. Ao realizar o estudo, um fator importante é o número de partículas injetadas. É necessário um mínimo de 60.000 partículas ⁽¹³⁾ para obter uma distribuição uniforme da atividade refletindo a perfusão regional. Normalmente, cerca de 400 mil partículas ⁽¹³⁾ marcadas são injetadas. Tendo em mente que há mais de 280 mil milhões ⁽¹³⁾ de capilares pulmonares e 300 milhões de arteríolas pré-capilares ⁽¹³⁾, a administração destas partículas resulta na obstrução de apenas uma pequena fração de vasos pulmonares. Recomenda-se uma redução no número de partículas administradas entre 100 mil e 200 mil ^(13,24) em doentes com hipertensão pulmonar conhecida, desvio cardíaco direito-esquerdo ou após um único transplante pulmonar, o que se reflete numa atividade administrada de cerca de 111 MBq ⁽²⁴⁾. O radiofármaco deve ser preparado com um volume de atividade total adequado, de forma a que esta seja preconizada para administração num volume bem definido, respeitando o

número de partículas a injetar. Em lactentes e crianças, o número de partículas pode ser ainda mais reduzido de acordo com o peso ^(8,13,24).

Praticamente 95% ⁽²⁴⁾ dos MAA fixar-se-á nos pulmões e o restante continuará em circulação na corrente sanguínea. A sua via de eliminação após degradação, é feita pelos fagócitos do sistema reticuloendotelial ^(8,24). Estudos de distribuição em tecidos de animais demonstram que a eliminação da albumina do ^{99m}Tc-MAA dos pulmões ocorre com uma semi-vida física de cerca de 6,02 h ⁽²⁵⁾. A eliminação do ^{99m}Tc-MAA a partir dos pulmões humanos saudáveis e patológicos ocorre com uma semi-vida biológica de 10,8 h ⁽²⁵⁾. A semi-vida eficaz foi estimada em 3,8 h ⁽²⁵⁾ para o pulmão. Estudos de excreção urinária cumulativa mostram uma média de cerca de 75% ⁽²⁵⁾ de eliminação da dose 24 h ⁽²⁵⁾ após administração.

Nos estudos de perfusão o procedimento a seguir é primeiramente administrar os MAA numa veia periférica com o paciente em posição supina para posterior aquisição de imagens. As imagens adquiridas para diagnóstico na CVPP são realizadas em pelo menos quatro projeções, anterior, posterior, e oblíquas posteriores esquerda e direita (Figura 6). Preferencialmente são utilizadas seis a oito projeções, complementando as anteriores com oblíqua anterior direita e esquerda e laterais, esquerda e direita. A matriz utilizada é de 256x256 *pixel* ^(13,24) e zoom de 1,14 ⁽²⁴⁾ para ambos os estudos. Assim, nestes dois estudos utiliza-se um colimador de alta resolução e de baixa energia, sendo o pico de energia de 140 keV ⁽²⁴⁾ e a janela de energia a 20% ⁽²⁴⁾. Recomenda-se que as contagens para a ventilação se encontrem ente 300 a 400 kcounts ⁽¹³⁾ e cerca de 500 a 1.000 kcounts ⁽¹³⁾ por projeção para perfusão. O doente deverá estar posicionado em decúbito dorsal com os braços em hiperextensão acima da cabeça (posição do paciente mantém-se nos dois estudos).

Doentes com hipertensão pulmonar severa, com shunt direito-esquerdo, pediátricos com perfusão pulmonar diminuída e com hipersensibilidade à albumina sérica humana, requerem a alteração do protocolo do exame. Por exemplo, doentes com hipertensão pulmonar severa não devem ser administrados com MAA em decúbito dorsal devido à alteração da deposição destes. Não existe no entanto contra-indicação em grávidas uma vez que os riscos do estudo são justificáveis relativamente aos da patologia em análise. Para reduzir a exposição à radiação, uma CVP não é realizada na maioria das doentes no primeiro trimestre da gravidez, mas a CPP é recomenda em casos com suspeita de TEP extenso ⁽²⁴⁾.

Os princípios básicos do diagnóstico através de CVPP exploram a anatomia segmentar arterial pulmonar. Cada segmento bronco pulmonar é fornecido por uma única artéria terminal (Figura 7). À partida, os segmentos bronco pulmonares cónicos têm o seu ápice em direção ao hilo e a base projeta-se para a superfície pleural. Os trombos oclusivos que afetam as artérias pulmonares individuais produzem defeitos periféricos característicos, em forma de cunha lobular, segmentar ou subsegmentar, com a base projetada para a periferia do pulmão.

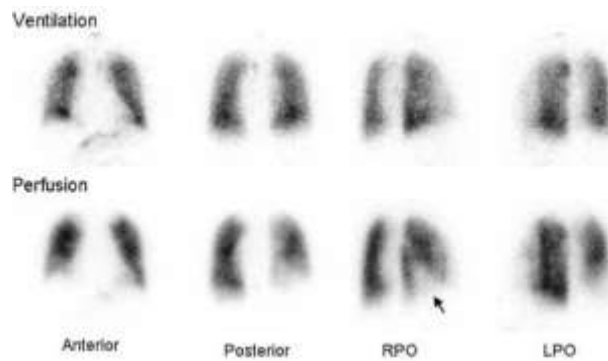


Figura 6 - Cintigrafia de ventilação perfusão pulmonar nas projeções anterior, posterior e oblíquas posteriores, esquerda e direita. Escala de cor: cinzento ⁽¹³⁾.

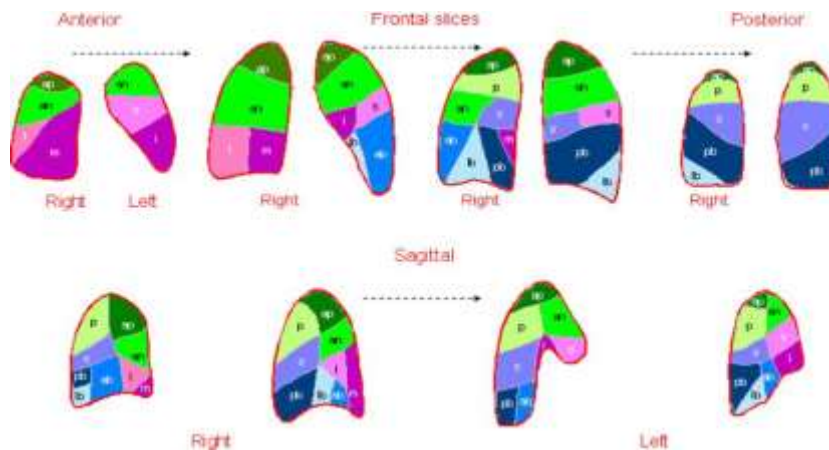


Figura 7 - Mapa segmentar dos pulmões como *slices* frontais das faixas anterior e posterior e sagital da periferia direita para a periferia esquerda ⁽¹³⁾.

Em casos de TEP, os segmentos pulmonares afetados possuem normalmente a ventilação preservada. O padrão de ventilação preservada e perfusão ausente é fundamental para o diagnóstico. Em estágios posteriores, quando os êmbolos estão parcialmente resolvidos ou a recanalização ocorre este padrão de incompatibilidade (*mismatch*) torna-se menos distinto. Considera-se que um padrão de perfusão pulmonar normal exclui TEP, sendo importante notar que o *mismatch* não é causado exclusivamente pela patologia. A incompatibilidade em ambas as fases da CVPP envolvendo artérias pulmonares, lobares, segmentares ou subsegmentares pode ser causada por outros distúrbios como anomalias vasculares pulmonares congénitas, doença veno-oclusiva, vasculite, carcinoma do pulmão ou adenopatia mediastinal tuberculosa ⁽³⁾.

Sabe-se que a circulação arterial pulmonar pode ser afetada por perturbações intrínsecas do pulmão, além do TEP. Nestes distúrbios pulmonares, é usual que quer a ventilação quer a perfusão sejam afetadas. Os defeitos de perfusão associados a defeitos de ventilação são comumente causados por distúrbios das vias aéreas ou do parênquima pulmonar. Estes padrões são referidos como *match* ou nos casos em que a ventilação é afetada de um modo mais severo quando comparada com a perfusão, *mismatch* invertido ⁽³⁾. O diagnóstico de TEP

através de CVPP tem por base a descoberta do *mismatch*, tal com é explicado na Tabela 4, subcapítulo 2.3.1.

O estudo CVPP aumenta a especificidade para o diagnóstico de TEP e permite o reconhecimento de patologias alternativas. Recomenda-se, que seja utilizado um protocolo combinado de 1 dia, onde os exames de CVP e CPP são realizados de modo sequencial. Caso contrário, podem ocorrer até 60% ⁽¹³⁾ de falsos-positivos em doentes idosos, uma vez que a doença obstrutiva das vias aéreas aumenta significativamente com a idade. Em contraste, a CVP é normal em indivíduos jovens saudáveis ⁽¹³⁾.

2.4. CVPP na avaliação da função pulmonar regional pré-operatória

Em 1900 o cirurgião francês *Alex Carrel*, Universidade de Chicago, propõe pela primeira vez a ideia de utilizar um órgão par substituir um outro cuja função é insuficiente, padronizando a técnica de anastomose vascular ⁽²⁶⁾.

A primeira tentativa clínica de um transplante único de pulmão em humanos foi realizada por *Hardy* em 1963 ⁽²⁷⁾. A transplantação em Portugal remonta aos anos 80, tendo sido até ao final de 2015 realizados 16,974 mil ⁽²⁸⁾ transplantes. Os transplantes pulmonares são realizados desde 1997, contabilizando-se 125 ⁽²⁸⁾.

O transplante de pulmão tem experimentado uma crescente expansão, com melhoria significativa nos resultados com a passagem do tempo. O seu sucesso é confirmado por uma mediana de sobrevida que atualmente ultrapassa os 5 anos ⁽²⁹⁾. Nos últimos anos, tornou-se um dos mais eficazes métodos na melhoria da sobrevida e da qualidade de vida em doentes com doença pulmonar em fase final ⁽³⁰⁾.

Doentes com carcinoma broncogénico têm com frequência função pulmonar prejudicada, podendo esta ser secundária à obstrução crónica das vias aéreas. Doentes com estas características, quando remetidos para cirurgia possuem um maior risco associado de desenvolvimento de complicações pós-operatórias e em alguns casos, a reserva respiratória é tão fraca que pode resultar numa fraca qualidade de vida. Existem diversas técnicas que são atualmente utilizadas para avaliar o risco pós-cirúrgico, como testes de função pulmonar, testes físicos e a CVPP quantitativa ⁽³¹⁾.

As técnicas cintigráficas tomam particular importância avaliação da quantificação da perfusão pulmonar para avaliação pré-operatória, tendo-se demonstrado muito uteis para cirurgiões, uma vez que auxiliam na determinação da capacidade do doente para sofrer ressecção de pulmão ^(3,32).

A avaliação pré-operatória da função pulmonar é um dos procedimentos essenciais para avaliar o risco cirúrgico e pós-operatório, uma vez que as complicações pós-operatórias

permanecem elevadas, com uma incidência de 10% ⁽³²⁾. Estas complicações são mais frequentes em doentes que têm a necessidade de remoção de uma massa maligna, visto serem frequentemente fumadores e possuírem doença pulmonar crónica subjacente.

A avaliação pré-operatória da função pulmonar tem sido objeto de estudo. Em modelo animal, a ressecção parcial do pulmão induz um crescimento compensatório do tecido pulmonar remanescente e pode restaurar o volume pulmonar total ⁽³²⁾. Nos seres humanos, verifica-se que o volume pulmonar aumenta significativamente quando é feito um seguimento a longo prazo após ressecção pulmonar. Esse aumento no volume do tecido pulmonar remanescente é um processo compensatório. No entanto, o grau de aumento pós-operatório na função pulmonar depende da natureza e extensão da doença. Se o pulmão ou o lóbulo a serem removidos têm uma grande contribuição na função geral a função pulmonar será muito reduzida, i.e., a função pulmonar não deverá ser afetada pela ressecção se a região a ser removida não tiver uma função significativa em relação à distribuição de ventilação e perfusão. A função pulmonar pós-operatória aumenta quando a região a ser ressecada representa um impedimento à distribuição de ventilação e perfusão ⁽³³⁾.

A função pulmonar mínima estimada para que se considere que um doente possui uma qualidade de vida normal não se encontra bem documentada. *Olsen et al.*, descrevem valores de volume expiratório forçado (FEV, do inglês *forced expiratory volume*) na ordem dos 0,8 litros ⁽³³⁾ como volume mínimo de ventilação pós-operatória que permite receber o débito cardíaco sem produzir hipoxémia ou hipertensão pulmonar. Este valor tornou-se um parâmetro amplamente aceite.

A espirometria clínica e a análise sanguínea foram métodos utilizados até à década de 60 na avaliação pré-operatória de fatores de risco pulmonar. No entanto, estes métodos não permitem avaliar a função pulmonar regional, tendo sendo substituídos pela broncoespirometria diferencial. Quando surgem técnicas de imagem, como a CVPP estes métodos acabaram por ser substituídos ⁽³³⁾.

Krishnakumar et al., descrevem num estudo com 34 doentes a utilização da CVPP para previsão da FEV pós-operatória. Os autores calcularam individualmente a média aritmética da estatística de contagens em projeções anterior e posterior, tendo através do *software* de análise pulmonar diferencial determinado os valores de FEV pós-operatórios previstos, de acordo com o volume pulmonar a ser removido. Sempre que os valores de FEV foram superiores a 0,8 litros ⁽³³⁾, o doente foi aprovado para cirurgia (caso não existissem outros fatores de risco, como complicações cardíacas, doenças pulmonares obstrutivas crónicas, ou outras patologias que envolvessem o pulmão contralateral). A maioria dos doentes em estudo foram submetidos à ressecção pulmonar e em 7 doentes a espirometria de repetição (teste de função pulmonar) foi realizada em intervalos diferentes após a cirurgia, tendo-se verificado uma variação entre os valores de FEV pré e pós-operatório de $\pm 15\%$ ⁽³³⁾, levando os autores

a concluir que o recurso à CVPP como teste de função pulmonar pré-operatório auxiliou no procedimento cirúrgico após avaliação da reserva pulmonar. No entanto, os autores referem que a análise da distribuição de ventilação regional parece ser um parâmetro melhor do que a análise da distribuição de perfusão na predição de perda pós-operatória de FEV.

2.5. Métodos de processamento digital para aplicação em imagem médica

Atualmente são diversas as técnicas que existentes permitem realizar processamento digital de imagem, com aplicação em CVPP.

Avanços recentes nos métodos de processamento de imagem em MN têm resultado em melhorias significativas nos diferentes procedimentos realizados, permitindo a sua utilização no diagnóstico de patologias assistido por computador. Estas ferramentas baseadas em computação permitem ao clínico uma compreensão da probabilidade de existência de patologia através da interação virtual. O papel da imagiologia médica não é limitada à observação das estruturas anatómicas, pois além do diagnóstico do paciente pode ser realizado o planeamento de cirurgia e de terapias. Para uma quantificação das informações recolhidas a partir das imagens, são delineadas Regiões de interesse (ROI, do inglês *Region of interest*), cuja informação é separada para processamento. Este processo é designado de segmentação de imagem e é a etapa mais crítica para uma análise semiautomática (ou automática) em imagiologia médica ⁽³⁴⁾.

2.5.1. Segmentação

Numa perspetiva computacional, a segmentação refere-se ao processo de dividir uma imagem digital em múltiplas regiões (conjunto de pixels) ou objetos, com o propósito de simplificar e/ou mudar a representação de uma imagem de modo a facilitar a sua análise. Esta é tipicamente usada para localizar objetos e formas (linhas e curvas) em imagens. O resultado da segmentação de imagens é um conjunto de regiões (R_1, R_2, \dots, R_i), onde os pixels pertencentes à mesma região partilham propriedades homogéneas relativamente às características extraídas, como a cor, a intensidade, a textura ou a continuidade. Regiões adjacentes devem ter diferenças significativas no que respeita às características extraídas.

A segmentação em imagem médica é considerada muito complexa. Esta dificuldade surge principalmente devido à elevada dimensão dos conjuntos de dados, juntamente com a complexidade e variabilidade das estruturas anatómicas. A situação é agravada pelas limitações associadas às diferentes modalidades de imagem, como artefactos de amostragem, resolução espacial e relação sinal ruído baixas, dispersão da radiação, atenuação de fótons, efeito de volume parcial e movimento do paciente aquando da aquisição.

O principal desafio do processo de segmentação é extrair com precisão os contornos da estrutura de modo a conseguir separá-la do restante do conjunto de dado ^(34,35).

Na imagem em MN existe um leque variado de moléculas marcadas com isótopos radioativos, que permitem estudar e explorar vários processos bioquímicos, fisiológicos e farmacológicos. Cada radiofármaco é caracterizado por um determinado comportamento no corpo humano e a quantificação do seu comportamento é muito importante. São necessários algoritmos de reconstrução de imagem combinados com modelação farmacocinética para obter imagens paramétricas ou quantitativas de um determinado processo.

São diversas as abordagens propostas para segmentação de imagens. Os algoritmos de segmentação de imagem são normalmente baseados em propriedades dos valores de intensidade, descontinuidade e similaridade. No primeiro caso, a abordagem passa por dividir a imagem com base em mudanças de intensidade (contornos – *edges*). No caso da similaridade, as abordagens passam pela divisão da imagem em regiões semelhantes de acordo com um conjunto de critérios predefinidos, como por exemplo, o limiar, o agrupamento ou a região ^(34,35).

A segmentação é baseada em conjuntos de recursos que podem ser extraídos das imagens, como as intensidades de pixels, que por sua vez podem ser usadas para calcular outras características, como fronteiras e textura. Muitas abordagens de segmentação de imagens nucleares usam os valores de escala de cinza dos pixels. Algumas abordagens de segmentação mais utilizadas em MN encontram-se descritas de seguida.

2.5.1.1. *Thresholding*

Thresholding ou limiarização é uma abordagem simples e de fácil implementação para segmentação de imagem. Esta faz com que uma imagem de tons de cinzento se torne numa imagem binária ^(34–36). Esta técnica segmenta imagens através da criação de uma partição binária das intensidades dos *pixels* ⁽³⁶⁾. Este processo é feito interactivamente ou automaticamente baseado na distribuição da intensidade da imagem. Faz-se o mapeando da imagem *pixel a pixel* como objeto ou fundo, se o valor de intensidade de nível de cinzento é maior ou menor que um determinado valor pré-definido (limiar ou *threshold* - T). A forma mais simples de implementar este algoritmo é através da determinação e comparação com um valor limiar T, ou seja, cada valor de cinzento do pixel da imagem de entrada menor que o valor limiar T é colocado a zero na imagem final, considerando-se fundo, e caso contrário, é colocado a 1, sendo considerado região de interesse.

Considera-se que o *thresholding* é global quando se utiliza o mesmo limiar T para toda a imagem. Esta metodologia é utilizada quando o histograma da imagem é bimodal, sendo possível extrair um objeto do fundo da imagem pela comparação dos valores da imagem com um limiar global T.

Em imagens com histogramas multimodais, o *thresholding* global não produz resultados satisfatórios. Se o fundo da imagem não é constante e o contraste dos objetos varia ao longo da imagem, os resultados obtidos apenas serão satisfatórios para algumas partes da imagem. A operação de *thresholding* local ⁽³⁷⁾ é a divisão de uma imagem em sub-regiões e pode ser conseguida calculando o valor do limiar T para cada uma, ou pela análise das intensidades vizinhas de cada pixel.

O método de *Otsu* ⁽³⁸⁾ é um método de *thresholding* global para determinação automática do valor do limiar T ideal. Este seleciona o valor de T que minimiza a variância intra classe dos *pixels* de valor 0 e 1, que resulta no melhor agrupamento dos *pixels* pertencentes ao objeto de interesse e ao fundo ⁽³⁹⁾. Este baseia-se no histograma normalizado da imagem, sendo considerado uma aproximação da função densidade de probabilidade discreta das intensidades dos *pixels*.

Ridler e Calvard, 1978 ⁽⁴⁰⁾ desenvolveram um algoritmo de *thresholding* iterativo onde é feita uma estimativa inicial do valor de T, como por exemplo o valor de intensidade médio. Os *pixels* acima e abaixo desse valor são atribuídos às classes “brancas” e “pretas” respetivamente. O valor de T é re-estimado como a média das duas classes ^(40,41).

2.5.1.2. Modelos deformáveis

A segmentação de estruturas pode ser conseguida através da incorporação, *a priori*, de conhecimento de características do objeto em estudo, como a forma e orientação utilizando modelos deformáveis ⁽³⁴⁾. Na prática, o utilizador inicia o modelo perto da região de interesse e permite que ele se deforme de acordo com as estruturas da imagem.

A capacidade de criar curvas ou superfícies paramétricas a partir da imagem e a incorporação de suavização, a menor sensibilidade ao ruído e um menor número falsos contornos são as maiores vantagens dos modelos deformáveis. A necessidade de interação manual para iniciar o modelo e escolher os parâmetros apropriados é a sua maior limitação ⁽³⁴⁾.

Existem dois tipos de modelos deformáveis, que dependem da representação adotada para o contorno segmentado, sendo estes modelos paramétricos e geométricos ^(36,42). As *snakes* ou contornos ativos, são modelos paramétricos e definem uma representação compacta para implementação em tempo real ⁽³⁴⁾.

As *snakes* são curvas ou superfícies no domínio da imagem, cuja elasticidade é controlada pelos seus parâmetros internos e pelas características da imagem que devem englobar a região de interesse ⁽³⁶⁾. É possível controlar a *snake* através duma função de energia. Esta função está dividida em três partes, energia interna e externa e restrições impostas. A energia interna inclui uma força elástica e uma curvatura. A curvatura suaviza o contorno gerado e a elasticidade faz com que o este se ajuste em torno das estruturas de interesse. A energia

externa depende de pontos de interesse na imagem, sejam estes contornos, linhas ou pontos. As restrições são um critério opcional na função de energia das *snakes* e permitem a interação com a imagem pela definição de zonas de atração e repulsão assim como outros parâmetros definidos pelo utilizador ⁽³⁷⁾. Pela exigência de que as fronteiras a extrair sejam suaves, e incorporando outras informações prévias sobre a forma do objeto, as *snakes* oferecem robustez para com o ruído na imagem, falhas nos contornos das estruturas e permitem a integração dos elementos de um contorno numa descrição matemática consistente e coerente.

2.5.1.3. Abordagem guiada por atlas

A segmentação de imagem médica guiada por Atlas pode ser uma abordagem robusta e eficiente quando existe a disponibilidade de um atlas padrão ou um "modelo" para a modalidade específica do órgão ou estrutura em estudo. O atlas é criado através de informações detalhadas sobre a anatomia da estrutura a ser segmentada para uma determinada população. O modelo é então usado como um quadro de referência para a segmentação de outras imagens. É importante destacar que as abordagens guiadas por atlas são conceitualmente semelhantes a classificadores que são implementadas no domínio espacial ⁽³⁴⁾.

Esta abordagem considera a segmentação como um problema de registro. O algoritmo começa com um processo designado *atlas warping*, ou seja, é feita uma estimativa da matriz de transformação que corresponde a uma imagem de atlas pré-segmentada para a imagem a ser segmentada. Esta transformação pode ser linear, não-linear ou uma combinação de ambos para tratar eficientemente a variabilidade anatômica. Este é um passo bastante complexo e considerado difícil de resolver, podendo resultar numa segmentação imprecisa das estruturas mais complexas, exibindo grande variabilidade de tamanho e forma entre os sujeitos. Outra limitação importante, é o facto de que a existência de anomalias específicas de um paciente não é modelada num atlas obtido a partir de uma representação média da população. É, por isso considerado que esta abordagem é mais adequada para a segmentação de estruturas que não variam significativamente entre os sujeitos. As abordagens guiadas por atlas foram desenvolvidas e aplicadas principalmente em ressonância magnética cerebral. Alguns atlas são, no entanto, adequados para uma extensão à segmentação de imagens médicas nucleares ⁽³⁴⁾.

2.5.2. Quantificação

Em imagens tomográficas de MN existem três categorias de quantificação, (i) a comparação relativa de valores de captação entre as ROI e o fundo; (ii) a determinação da concentração absoluta (Bq/cm³); (iii) e a obtenção de informação metabólica a partir da

modelação farmacocinética de radiofármaco associada a estudos dinâmicos. Nesta secção irá apenas ser feita uma abordagem à quantificação em imagens planares, ainda que esta possa ser feita em todas as modalidades de imagem em MN ⁽³⁴⁾.

Apesar da evolução constante nas técnicas tomográficas, como a SPECT e Tomografia por Emissão de Positrões (PET, do inglês *Positron Emission Tomography*), a quantificação em imagens planares continua a ser utilizada. Os métodos de quantificação em imagens planares derivam da utilização da média geométrica de projeções opostas ⁽³⁴⁾.

A média geométrica (MG) é calculada após a obtenção de imagens anteriores e posteriores da região de interesse. Não é necessária a informação sobre a profundidade a que se encontra o órgão, desde que seja aplicada a correção de atenuação de radiação gama. A utilização de projeções opostas é o método mais utilizado para obter a quantificação de órgãos ou tumores em MN. O que se faz neste processo é recorrer a duas imagens, que podem ser as projeções anterior e posterior, utilizando-se depois a média geométrica através da estatística de contagens obtida na ROI a partir de cada projeção. Assim, a MG define-se pela raiz quadrada da multiplicação da estatística de contagens de uma determinada ROI na projeção anterior (PA), pela estatística de contagens na ROI na projeção posterior (PP), $MG = \sqrt{PA \times PP}$ ⁽³⁴⁾.

Para além da MG é possível obter percentagens funcionais relativamente a um todo, como são exemplo estudos de função renal, onde se pode determinar quanto é que cada rim contribuiu para a função renal total.

A partir da aquisição de uma imagem planar estática de um determinado radiofármaco com uma atividade conhecida é possível relacionar esta com imagens obtidas após administração dessa mesma dose a um doente. É exemplo a cintigrafia da tiroide onde são realizadas aquisições de imagens da seringa pré e pós administração e também da região do órgão de interesse. Após definir ROI em torno da glândula tiroideia, do fundo e das seringas em ambas as fases, é calculado o índice de captação da tiroide, com correção do decaimento radioativo.

Através de estudos dinâmicos sequenciais, é possível obter informação do comportamento de uma determinada molécula ao longo do tempo, como é o caso dos estudos dinâmicos funcionais renais, onde após administração endovenosa do radiofármaco, é possível traçar curvas de atividade ao longo do tempo e estudar o funcionamento do órgão.

2.6. Estado de arte no processamento de imagens cintigráficas pulmonares

O diagnóstico preciso de TEP continua a ser um desafio para os profissionais de saúde. A CVPP com recurso a imagens planares bidimensionais é o método convencional de MN em doentes com suspeita de TEP.

Atualmente o procedimento de processamento em CVPP é realizado maioritariamente através de uma aplicação semiautomática que faz a divisão dos pulmões em projeção posterior de acordo com o diagrama de *West et al.* ⁽⁹⁾, realizando posteriormente uma extração de características de interesse, e.g., média da estatística de contagens em cada ROI através dos dados de cada *pixel* dessa mesma região. É contabilizada ainda a estatística de contagens total da imagem, ou seja, o somatório das contagens de todos os pixels e calculada a percentagem de contagens em cada pulmão e em cada região, isto para a projeção posterior.

A quantificação das imagens de CPP não é realizada de acordo com ROI obtidas por contornos, ou seja, através de extração de componentes conexos, mas sim através de ROI que permitem sectorizar os lobos pulmonares. Isto realiza-se na prática clínica devido ao *uptake* pulmonar, pois num estudo de perfusão pulmonar, são utilizados MAA, que como já foi referido, devido à força gravítica, permitem tendencialmente uma maior estatística de contagens nas secções média e inferior do pulmão.

Vários trabalhos foram já desenvolvidos ao nível do processamento de imagem, no sentido de criar abordagem a estudos realizados em MN, obtendo resultados bastante promissores. São exemplos os estudos realizados em cintigrafia renal, como o de *Landgren M. et al.* ⁽⁴³⁾, que desenvolveram um método de quantificação em cintigrafia renal que se baseia na segmentação das estruturas através de contornos ativos, efetuando posteriormente uma subtração do valor do fundo aos *pixels* da imagem para determinar as regiões onde existe uma menor estatística de contagens, ou o método de quantificação desenvolvido por *Marcuzzo M. et al.* ⁽⁴⁴⁾, que desenvolveram também o seu trabalho métodos de aplicação em estudos renais, não encontraram resultados satisfatórios com os métodos de segmentação mais recorrentes, optando por criar um método onde analisaram os *pixels* com maior intensidade da imagem, que permitiu encontrar pontos de referencia e definir um limiar de intensidade mínimo para os *pixels* estarem inclusos na região de estudo.

Ao nível do desenvolvimento de métodos de processamento em CVPP, nomeadamente no que respeita à segmentação e quantificação são ainda necessários muitos avanços neste sentido. É possível encontrar estudos ^(18,19,45) já realizados em imagens tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT, do inglês *single-photon emission computed tomography*), onde se revela que pacientes que realizam a CVPP por SPECT

utilizando segmentação dos diferentes lóbulos pulmonares, possuem um maior número de regiões de *mismatch* encontradas (cerca de 53% ⁽⁴⁶⁾) que aqueles que se verificam em imagens planares. Os achados foram observados por ambas as técnicas, tomográfica e imagens planares, mas interpretados de forma mais precisa pelas imagens tomográficas, uma vez que nos estudos planares não é atualmente feita quantificação lobular. Foi também mostrado recentemente por *Gutte et al.* ⁽⁴⁷⁾ que a tomografia computadorizada por emissão de fóton único SPECT, combinada com uma CT de baixa dose tem alta precisão de diagnóstico e possui sensibilidade e especificidade superiores em relação à Angio CT ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

Yuan S. et al. ⁽⁴⁹⁾, estudaram a possibilidade de aplicação de um método de uma semi quantificação e classificação da função pulmonar local através da comparação de estudos SPECT com e sem realização fase de ventilação, percebendo que existe efetivamente uma melhor compreensão da função pulmonar quando se realizam ambas as fases do estudo. Todos estes fatores podem ser indicativos de que o estudo tomográfico tenha uma probabilidade de desempenho diagnóstico superior quando comparado com as imagens planares.

A imagem SPECT pode, futuramente, permitir o uso de algoritmos de deteção automatizada para TEP, mas são ainda necessários estudos prospetivos em larga escala para validar estas novas abordagens.

É, no entanto, necessário considerar que, atualmente em Portugal, a CVPP é realizada sobretudo através de imagens planares, onde como já foi referido a análise dos resultados é feita essencialmente de modo visual, com recurso a técnicas de assistência ao diagnóstico quase nulas. Posto isto, e considerando o fraco desenvolvimento de abordagens coque permitam melhorar a interpretação de imagens nos estudos de CVPP é possível perceber o cariz inovador deste trabalho.

3. Metodologia de processamento e análise estatística

3.1. Domínio de estudo

Efetou-se um estudo retrospectivo com recurso a amostragem aleatória probabilística sistemática de CVPP realizadas entre setembro de 2014 e junho de 2017 por indicação clínica na NuclearMed, serviço de MN convencional e Densitometria Óssea, instalada no HPA.

Foram recolhidas CVPP de 71 indivíduos (Tabela 5), com uma média de idades de 66,1 \pm 13,8 anos, referenciados por suspeita de TEP a realizar CVPP.

De entre estes, foram selecionados 13 indivíduos como amostra de treino, para criação de um modelo normal associado a indivíduos saudáveis com base em técnicas de reconhecimento de padrões, cumprindo o pressuposto de serem indivíduos sem patologia tal como atestado por relatório médico.

Tabela 5 - Características da amostra.

Amostra	Frequência (N)	Percentagem relativa (%)	Idade média (anos)
Treino	13	18,30	68,7 \pm 13,5
Normal	46	64,79	64,9 \pm 14,3
Patológico	12	16,91	67,9 \pm 11,7
Total	71	100,00	66,1 \pm 13,8

Como métodos de colheita de dados, foram utilizadas as imagens dos estudos VPP, nas projeções anterior, posterior e oblíquas posteriores, em formato *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM), garantindo o anonimato dos indivíduos ao longo de todo o procedimento.

As imagens de CVPP foram adquiridas de acordo com as informações contidas na *dosage card* da *European Association of Nuclear Medicine* ⁽⁵⁰⁾, sendo a atividade administrada no estudo de ventilação 740 MBq (51) introduzidos no barco de grafite e no estudo de perfusão 150 MBq (51) (0,4 mL ⁽⁵¹⁾). O protocolo de aquisição dos dados consistiu na aquisição de imagens estáticas (matriz de 256x256 *pixels*) nas projeções, anterior, posterior, e oblíquas posteriores, com 300 *kcounts* na ventilação e de 800 *kcounts* ⁽⁵¹⁾ no estudo de perfusão.

O modelo normal (Figura 9) foi obtido através de das imagens das diferentes projeções de cada grupo. A estas imagens foi aplicado um método de segmentação que permitiu definir os contornos das estruturas que foram posteriormente ajustados à mesma dimensão (maior valor de altura e largura das projeções) para que as imagens pudessem ser sobrepostas de forma a criar o padrão. Este processo foi aplicado a todas as projeções (Anexo A).

Foi construída uma metodologia de processamento de imagem para CVPP, com recurso ao *Python* versão 3.6.1 32 bits e *Spyder* 3.1.4. *software open source*, com intuito de

desenvolver um algoritmo automático e semiautomático. O código para extração de características foi criado com base na análise dos dados relativos às imagens DICOM fornecidos pelo serviço de MN, cujas tarefas se encontram descritas na Figura 8.

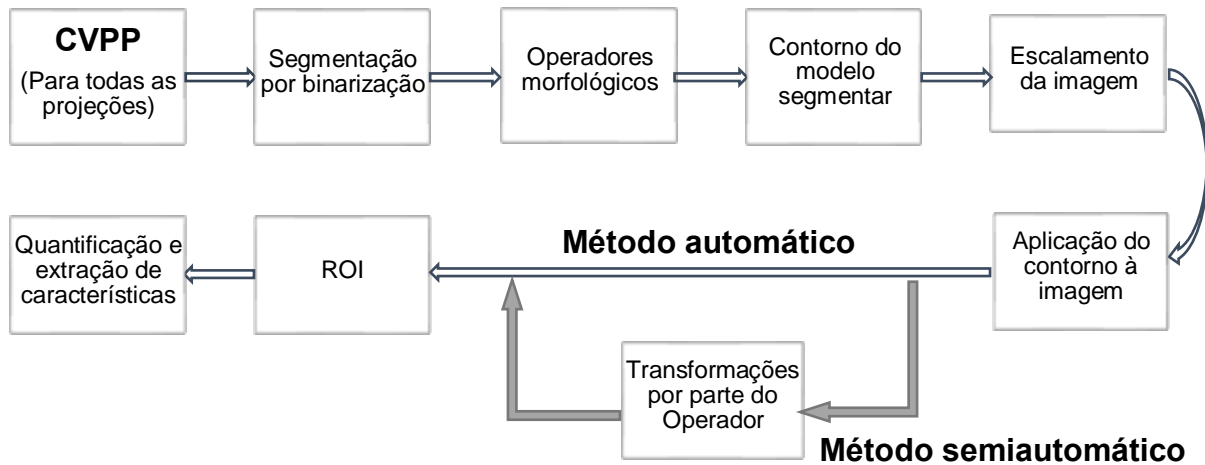


Figura 8 – Tarefas da metodologia de processamento de imagem.

Submeteu-se as imagens de cada indivíduo nas várias projeções (Figura 10), a um modelo de segmentação por binarização para isolar as zonas de interesse das imagens (Figura 11). Optou-se por utilizar a segmentação por binarização pois fez-se uma aplicação preliminar dos métodos deformáveis e os resultados de obtidos não iam de encontro às necessidades clínicas, uma vez que os contornos não eram definidos de forma adequada nos limites das estruturas pulmonares. Deste modo, o método de segmentação por binarização conseguiu obter resultados clinicamente mais viáveis, pelo que foi escolhido para esta metodologia.

Aplicou-se o operador morfológico de fecho de forma a eliminar pequenos orifícios e espaços estreitos, tendo-se definido depois os contornos da região de maior área (Figura 12).

Posteriormente, foi aplicado um escalamento à região segmentada que permitiu o seu ajuste à dimensão do modelo segmentar, como se verifica na Figura 13, onde a dimensão da matriz é superior à da imagem original (Figura 10). Este escalamento é feito horizontalmente ou verticalmente no sentido do menor valor de modo a não alterar a relação altura/largura da imagem.

A aplicação de um modelo segmentar pré-existente à imagem para definir as regiões internas da estrutura em estudo, representa uma segmentação guiada por atlas. Este método foi selecionado uma vez que o estudo de CVPP é funcional, não fornecendo por isso informação que permita fazer referência anatômica. Recorreu-se a mapas de regiões (modelo segmentar) utilizados pela GE na estação de processamento *Xeleris 3.0* no suporte da análise qualitativa visual dos estudos e ajustou-se os seus contornos externos e internos às imagens.

Os contornos que definem a região exterior do modelo segmentar (Figuras 14 e 15) foram aplicados à imagem em estudo e as ROI foram definidas nessa região de acordo com uma escala de cinza (Figura 16, Anexo B) para cada projeção do estudo de acordo com a nomenclatura utilizada pela *General Electrics* (GE) no software *Xeleris 3.0* ⁽⁵²⁾. A quantificação é feita através da aplicação de uma máscara da ROI definida através do modelo segmentar à imagem original para extrair características da região (Figura 16).

O processamento das imagens com recurso ao algoritmo semiautomático difere do automático na aplicação de transformações pelo operador. Foi realizado por dois operadores (especialistas em MN segundo o Decreto-Lei nº206 de 2009) que definiram os ajustes necessários uma única vez por imagem aos contornos exteriores da estrutura pulmonar, através de transformações (movimentação7translações nos sentidos horizontal e vertical, o escalamento horizontal, vertical e/ou total do contorno, e ainda a rotação em ambos os sentidos), a cada imagem para que a informação fosse recolhida posteriormente de forma automática pelo *software*.



Figura 9 - Modelo de reconhecimento de padrões. Estudo de perfusão pulmonar. Projeção: Posterior, pulmão direito; matriz: 150x130; escala de cor: cinzento (0-255).

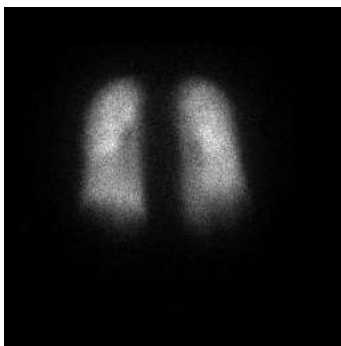


Figura 10 - Estudo de perfusão pulmonar de um indivíduo. Projeção: Posterior, pulmão direito, matriz: 256x256, escala de cor: cinzento (0-255).

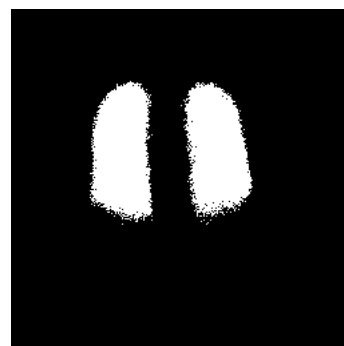


Figura 11 - Imagem Binarizada. Estudo de perfusão pulmonar de um indivíduo. Projeção: Posterior, pulmão direito, matriz: 256x256, escala de cor: preto e branco (0-255).

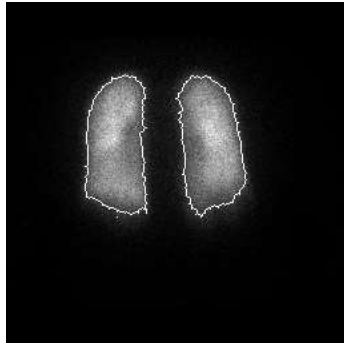


Figura 12 - Imagem de contornos. Estudo de perfusão pulmonar de um indivíduo. Projeção: Posterior, pulmão direito, matriz: 256x256, escala de cor: cinzento (0-255).

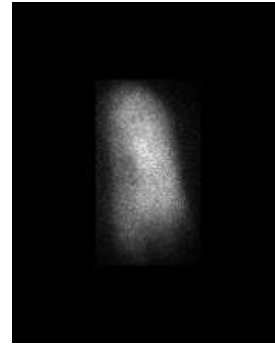


Figura 13 - Estudo de perfusão pulmonar escalado de um indivíduo. Projeção: Posterior, pulmão direito, matriz: 75x120, escala de cor: cinzento (0-255).



Figura 14 - Contornos do modelo segmentar automáticos aplicados ao estudo de perfusão pulmonar de um indivíduo (modo automático). Projeção: Posterior, pulmão direito, matriz: 75x120, escala de cor: cinzento (0-255).



Figura 15 - Contornos do modelo segmentar semiautomáticos aplicados ao estudo de perfusão pulmonar de um indivíduo (modo semiautomático). Projeção: Posterior, pulmão direito, matriz: 75x120, escala de cor: cinzento (0-255).

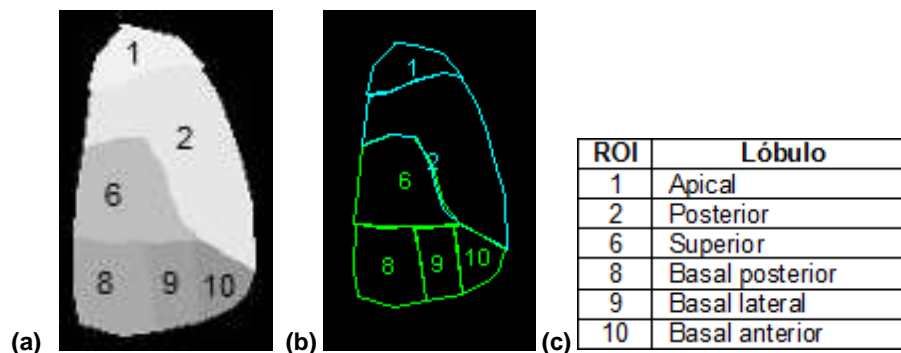


Figura 16 - (a) Regiões do modelo segmentar, aplicados ao contorno semiautomático do estudo de perfusão pulmonar de um indivíduo. Projeção: Posterior, pulmão direito, matriz: 350x330, escala de cor: cinzento (0-255); (b) Modelo segmentar GE ⁽⁵²⁾; (c) Descrição dos segmentos.

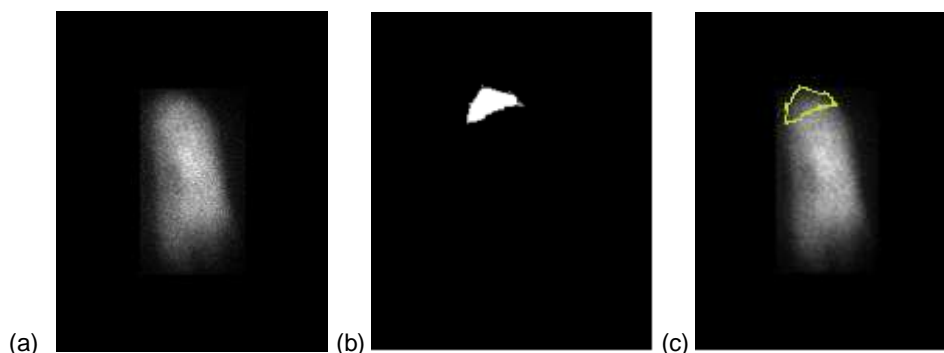


Figura 17 – (a) Estudo de perfusão pulmonar de um indivíduo. Projeção: Posterior, pulmão direito, matriz: 256x256, escala de cor: cinzento (0-255); (b) ROI 1 – Lóbulo apical; Projeção: Posterior, pulmão direito, matriz: 256x256, escala de cor: cinzento (0-255); (c) Sobreposição da ROI à imagem original para extração de características.

A investigação baseou-se na consulta dos relatórios clínicos dos indivíduos relativos à CVPP realizada, tendo sido recolhida informação referente ao resultado do estudo para posterior correlação de resultados.

3.2. Análise estatística

O tratamento estatístico de dados foi realizado através da versão 22 do *software* de organização de dados e análise estatística aplicado às ciências sociais (SPSS, do inglês *Statistical Package for the Social Sciences*) para *Windows*.

Fez-se uma análise da homogeneidade de género da amostra, não se tendo encontrado diferenças estatísticas significativas, o que em conjunto com a não existência de documentação literária acerca da variação da biodistribuição dos radiofármacos entre género fundamenta a opção de não diferenciar os dados por género nas análises seguintes.

Para comparação dos resultados da amostra normal, utilizou-se o teste de *Wilcoxon*, teste não paramétrico de duas amostras relacionadas, para estudar a correlação entre as características das variáveis para os métodos de processamento automático e semiautomático, de modo a perceber se existe proximidade de resultados. Os resultados são considerados significativos ao nível de significância 5%. Recorreu-se a curvas de característica de operação do recetor (ROC, do inglês *Receiver Operating Characteristic*) para estudar a capacidade de diferenciação de existência de patologia do método através da análise da área abaixo da curva (AUC, do inglês *area under curve*). Os resultados são considerados sem valor, pobre, bom e excelente, nos intervalos de valores < 0,60, 0,60 - 0,70, 0,70 – 0,80 e > 0,90, respetivamente.

Foi feito um cálculo de ajuste para todos os estudos e modos de processamento de todas as projeções que permitiu perceber se existia estatística de contagens, ou seja, dados da imagem, fora da regionalização feita, sendo 1 o fator ideal para este parâmetro.

4. Resultados

As variáveis ROI que são referenciadas ao longo da análise estatística, seguem a nomenclatura da GE, descrita na Figura 17 e Anexo B.

4.1.1. Projeção Anterior – Pulmão direito

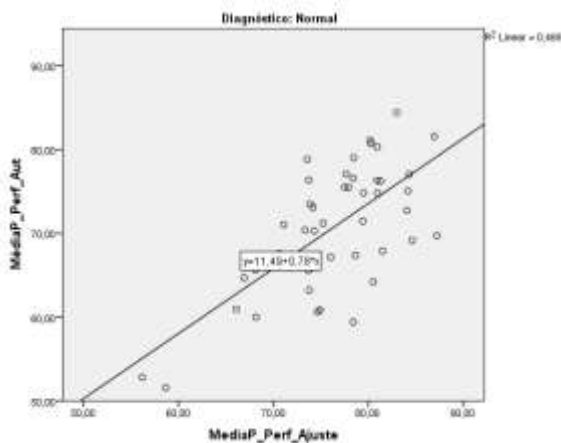
1. Diferenças estatísticas significativas entre todas as variáveis, à exceção da comparação dos valores médios da Roi10 do estudo de perfusão para os dois modos de processamento.

2. Correlação (R) positiva e maioritariamente significativa e forte entre os valores médios de todas as variáveis processadas automática e semiautomaticamente (Figura 18).

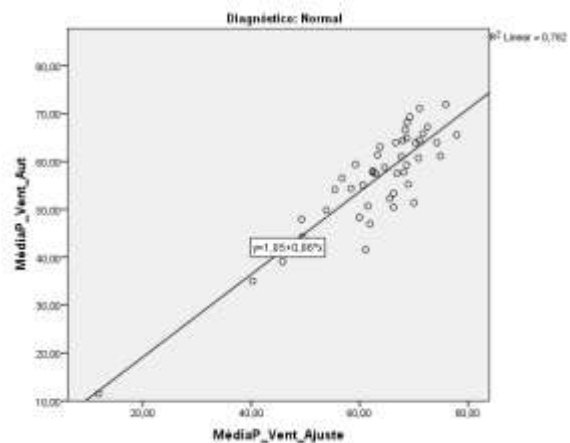
3. AUC das curvas ROC (Figura 19 a 22):

a. Capacidade global – Média do pulmão: perfusão 0,65 (automático) e 0,73 (semiautomático); ventilação 0,51 (automático) e 0,45 (semiautomático).

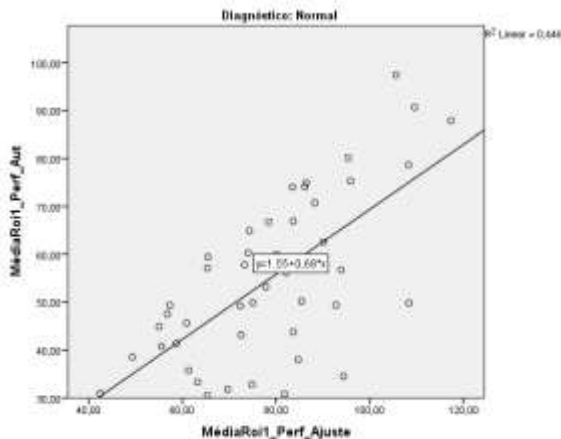
b. Capacidade local (melhor resultado): 0,70 (Roi4 estudo de perfusão, modo de processamento semiautomático).



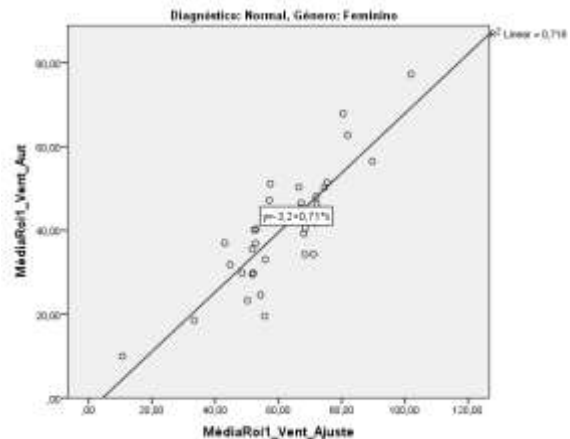
18.a. Variável: média do pulmão; Estudo: perfusão. R=0,68.



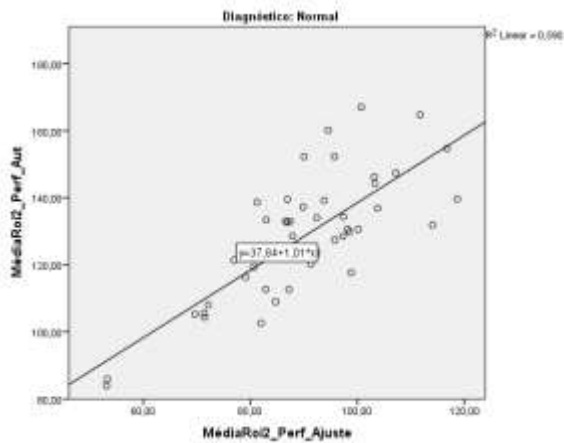
18.b. Variável: média do pulmão; Estudo: ventilação. R=0,88



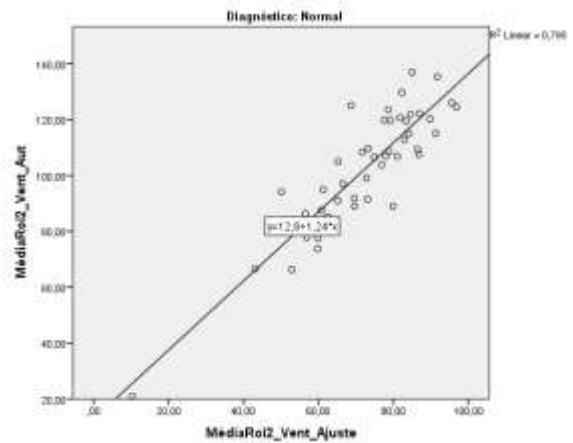
18.c. Variável: média da Roi1; Estudo: perfusão. R=0,67.



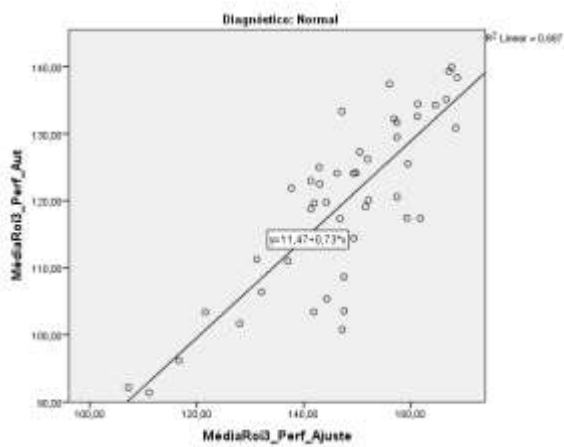
18.d. Variável: média da Roi1; Estudo: ventilação. R=0,78.



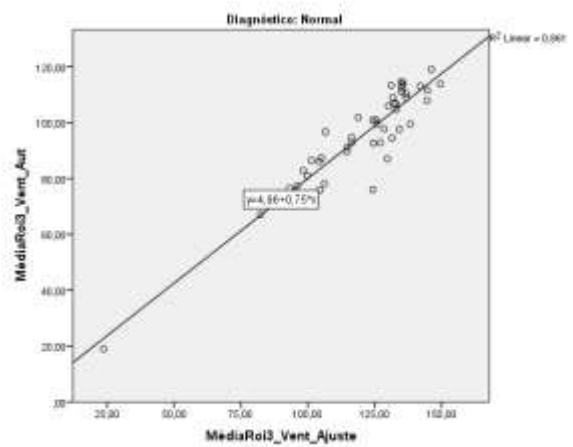
18.e. Variável: média da Roi2; Estudo: perfusão. R=0,77.



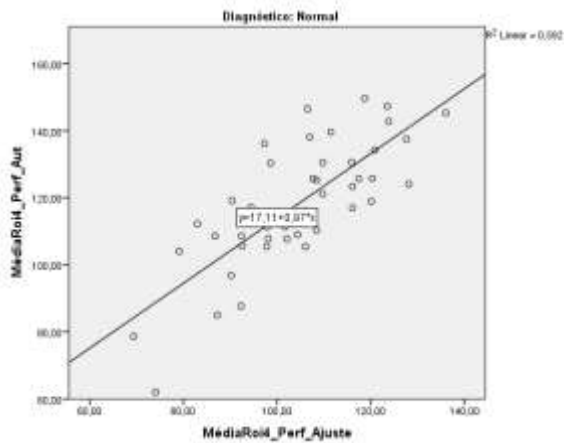
18.f. Variável: média da Roi2; Estudo: ventilação. R=0,89.



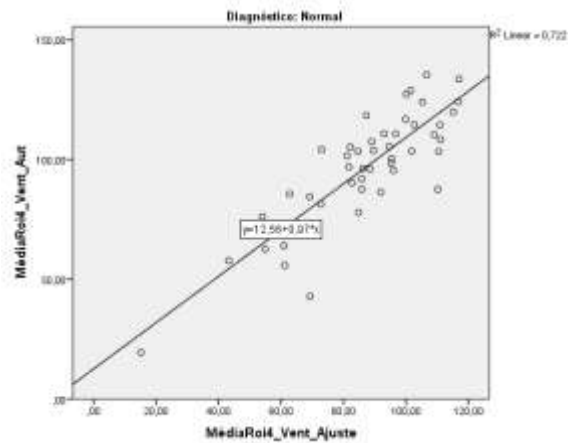
18.g. Variável: média da Roi3; Estudo: perfusão. R=0,83.



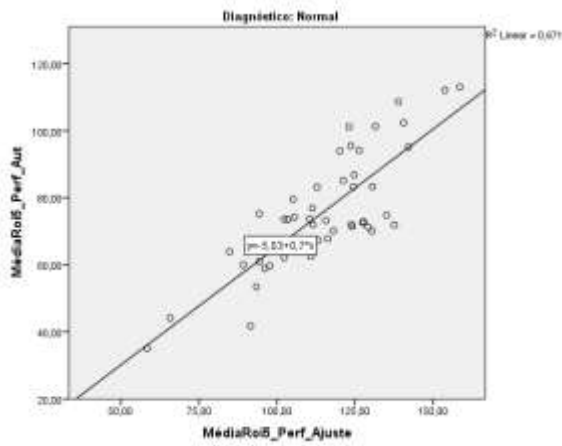
18.h. Variável: média da Roi3; Estudo: ventilação. R=0,93.



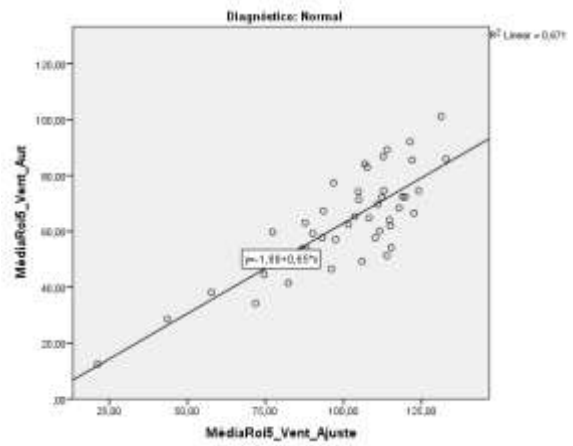
18.i. Variável: média da Roi4; Estudo: perfusão. R=0,77.



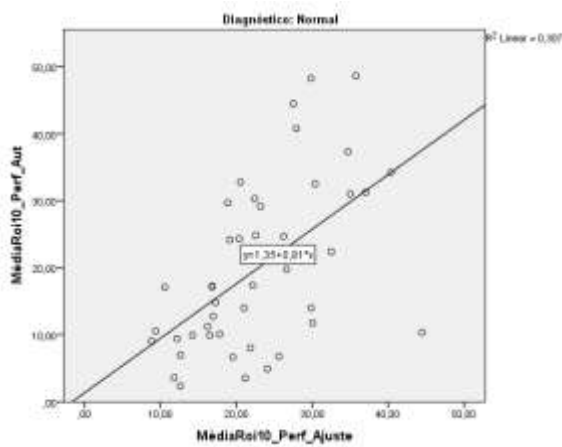
18.j. Variável: média da Roi4; Estudo: ventilação. R=0,88.



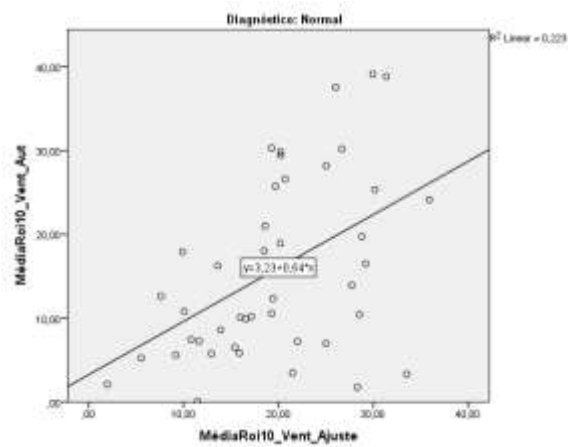
18.k. Variável: média da Roi5; Estudo: perfusão. R=0,82.



18.l. Variável: média da Roi5; Estudo: ventilação. R=0,82.



18.m. Variável: média da Roi10; Estudo: perfusão. R=0,55.



18.n. Variável: média da Roi10; Estudo: ventilação. R=0,48.

Figura 18 - Correlação entre valores médios das variáveis em processamento automático e semiautomático para amostra Normal (Projeção anterior, pulmão direito).

*R = $\sqrt{R^2}$.

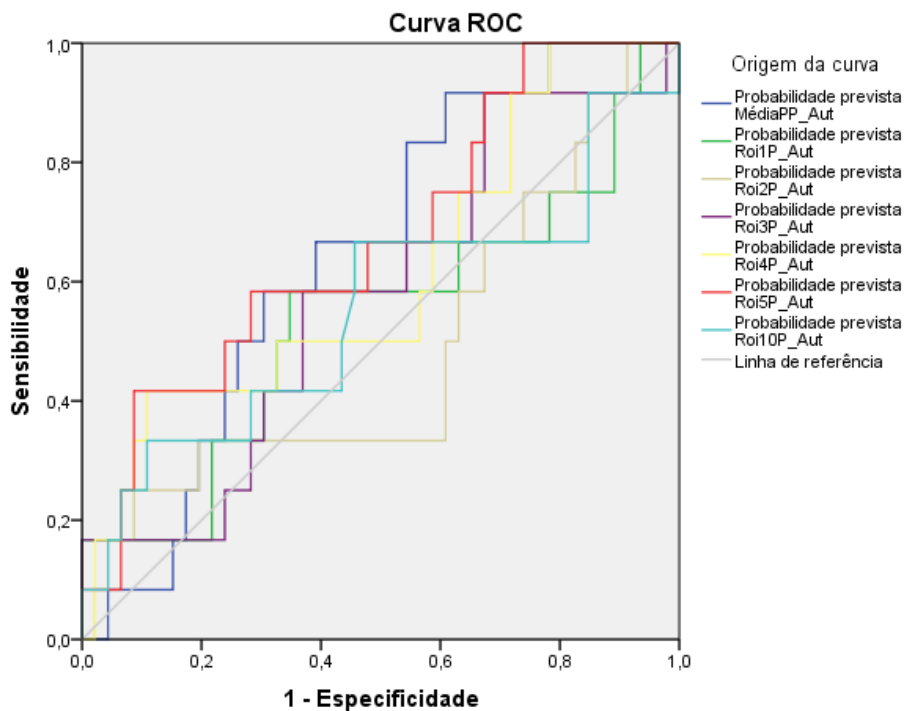


Figura 19 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção anterior, pulmão direito).

*AUC: Média Pulmão=0,65; Roi1=0,54; Roi2=0,48; Roi3=0,58; Roi4=0,61; Roi5=0,67; Roi10=0,55.

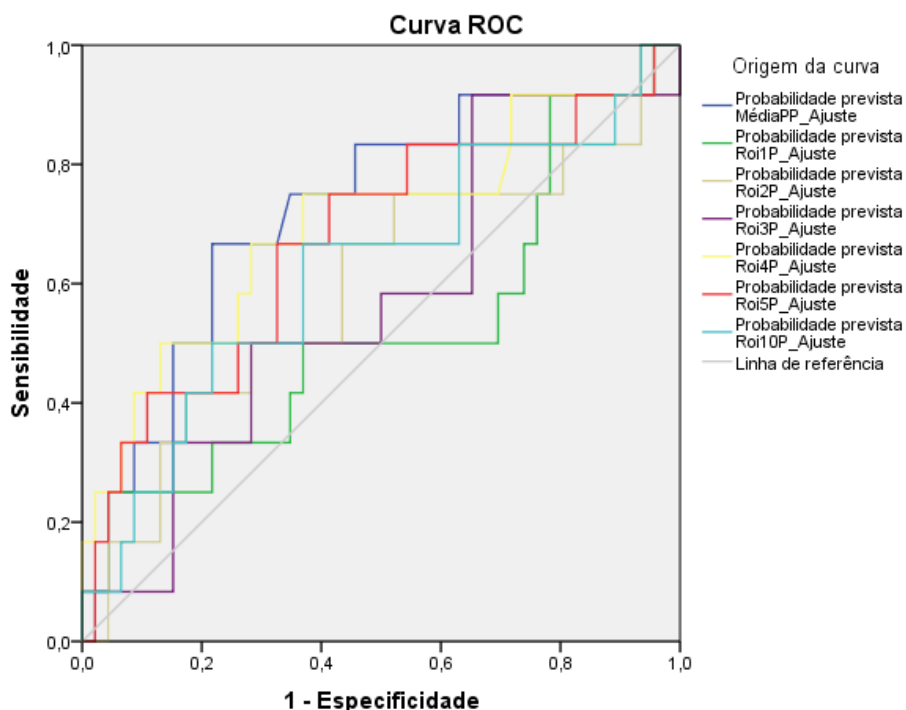


Figura 20 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção anterior, pulmão direito).

*AUC: Média Pulmão=0,73; Roi1=0,52; Roi2=0,59; Roi3=0,57; Roi4=0,70; Roi5=0,67; Roi10=0,62.

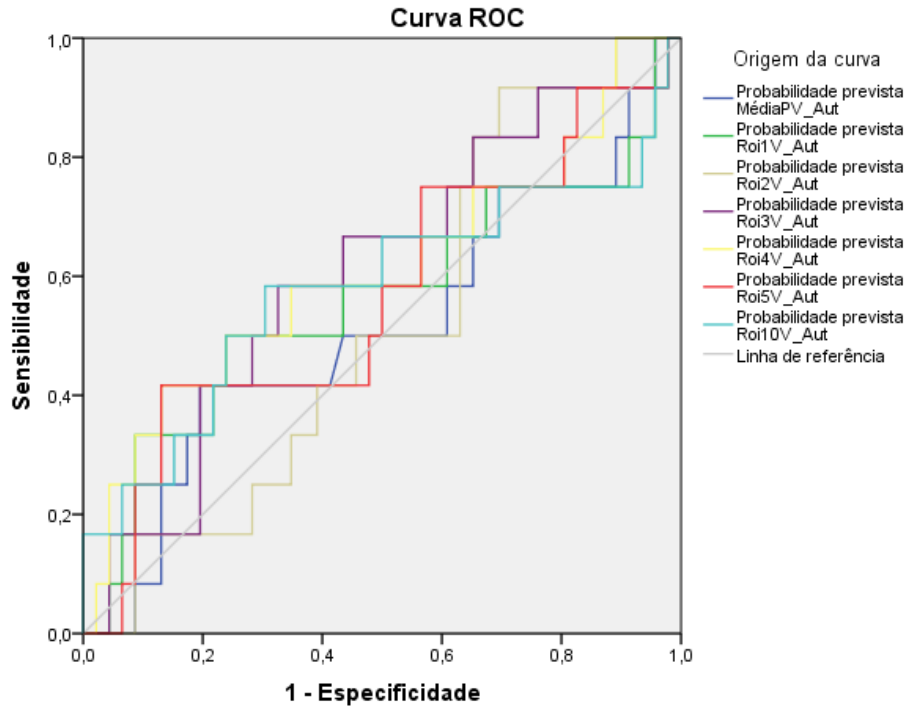


Figura 21 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção anterior, pulmão direito).

*AUC: Média Pulmão=0,51; Roi1=0,56; Roi2=0,52; Roi3=0,61; Roi4=0,61; Roi5=0,57; Roi10=0,58.

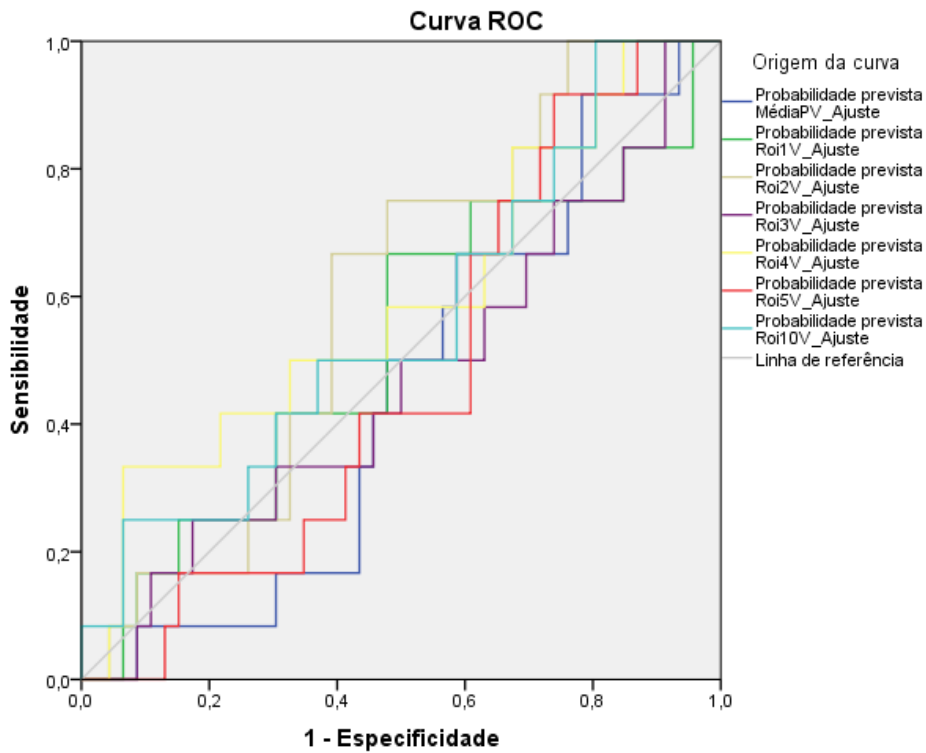


Figura 22 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção anterior, pulmão direito).

*AUC: Média Pulmão=0,45; Roi1=0,52; Roi2=0,60; Roi3=0,47; Roi4=0,59; Roi5=0,48; Roi10=0,56.

4.1.2. Projeção Anterior – Pulmão esquerdo

1. Diferenças estatísticas significativas na comparação de todas variáveis, à exceção dos valores médios da Roi11 de ambos os estudos para os dois modos de processamento e da Roi16 no estudo de ventilação processado de modo semiautomático.

2. Correlação R^2 positiva significativa e forte entre os valores médios das variáveis processadas automática e semiautomaticamente (Figura 23).

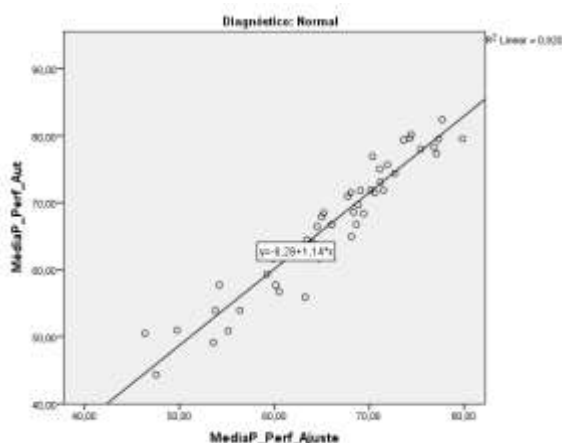
3. AUC das curvas ROC (Figura 24 a 27):

a. Capacidade global – Média do pulmão: perfusão 0,66 (automático) e 0,61 (semiautomático); ventilação 0,64 (automático) e 0,66 (semiautomático).

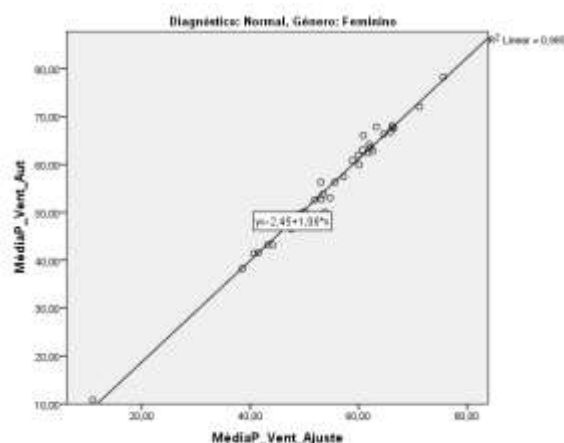
b. Capacidade local (melhores resultados):

i. Roi14: perfusão 0,72 (automático) e 0,68 (semiautomático); ventilação 0,75 (automático) e 0,72 (semiautomático);

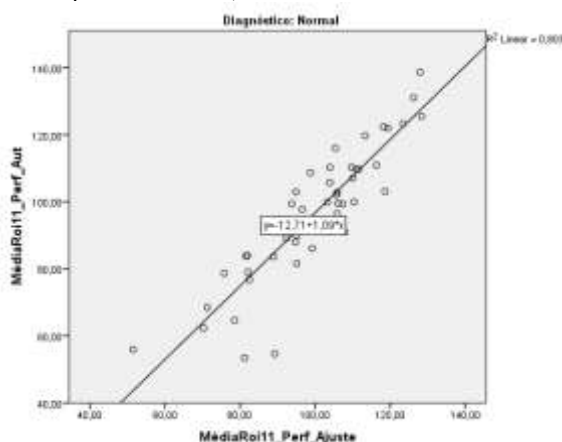
ii. Roi16: perfusão 0,73 (automático) e 0,72 (semiautomático).



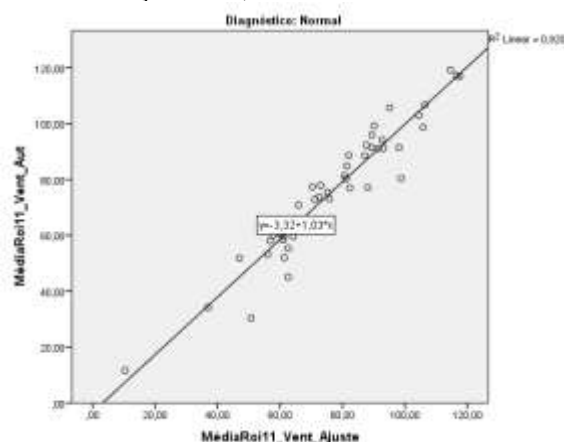
23.a. Variável: média do pulmão; Estudo: perfusão. $R = 0,96$.



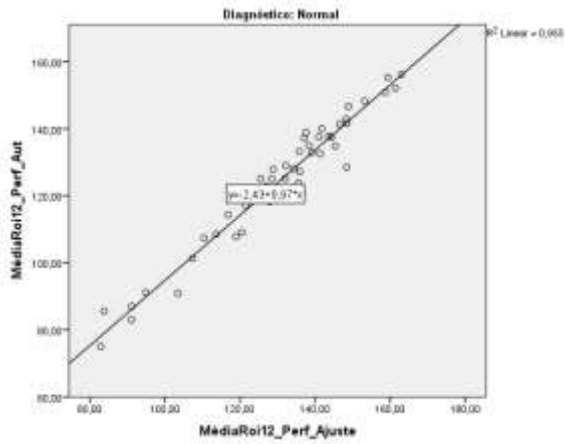
23.b. Variável: média do pulmão; Estudo: ventilação. $R = 0,99$.



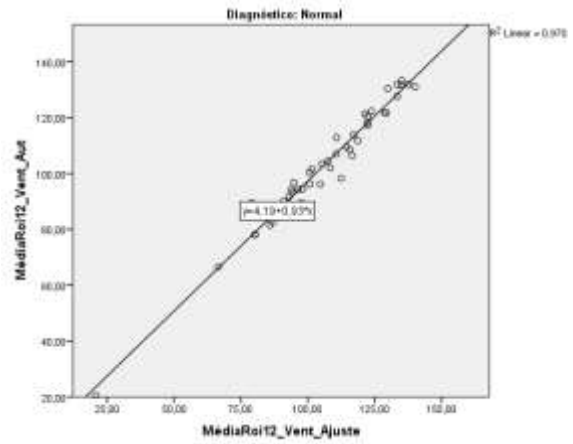
23.c. Variável: média da Roi11; Estudo: perfusão. $R = 0,90$.



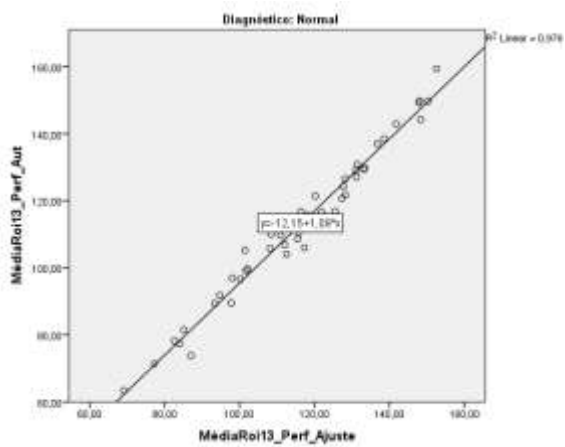
23.d. Variável: média da Roi11; Estudo: ventilação. $R = 0,96$.



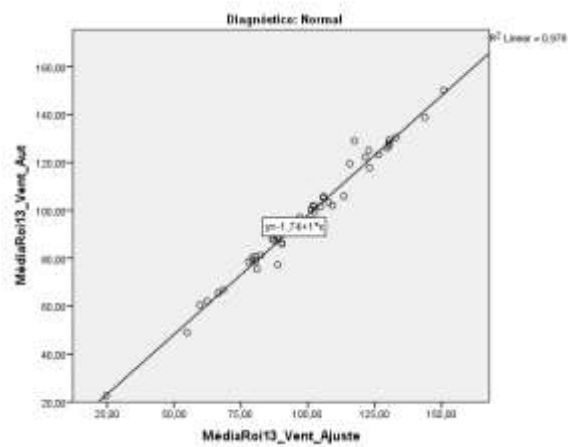
23.e. Variável: média da Roi12; Estudo: perfusão. R=0,98.



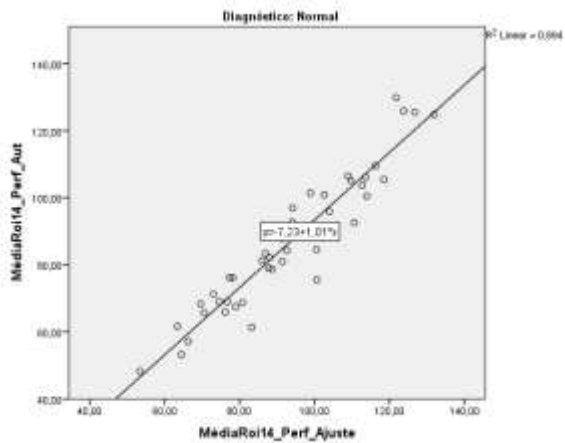
23.f. Variável: média da Roi12; Estudo: ventilação. R=0,98.



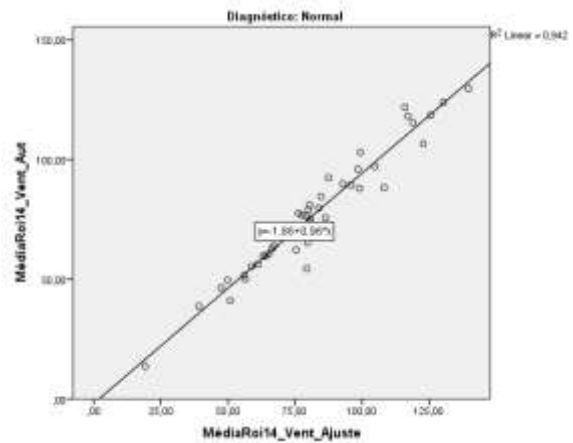
23.g. Variável: média da Roi13; Estudo: perfusão. R=0,99.



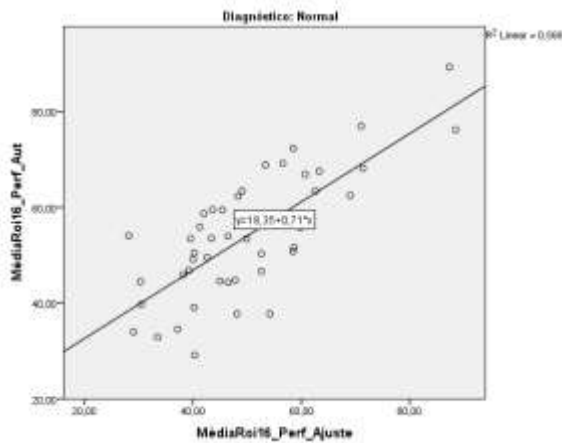
23.h. Variável: média da Roi13; Estudo: ventilação. R=0,99.



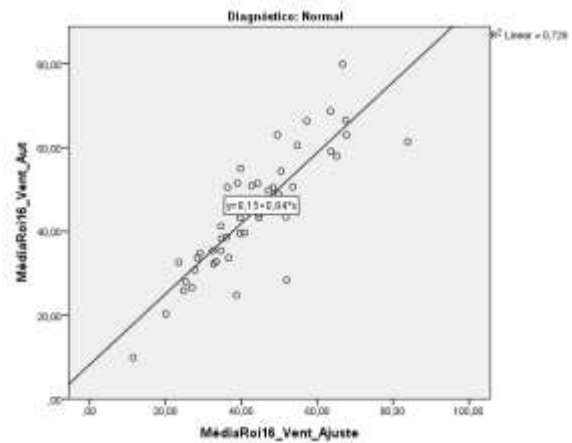
23.i. Variável: média da Roi14; Estudo: perfusão. R=0,99.



23.j. Variável: média da Roi14; Estudo: ventilação. R=0,97.



23.k. Variável: média da Roi16; Estudo: perfusão. R=0,75.



23.l. Variável: média da Roi16; Estudo: ventilação. R=0,85.

Figura 23 - Correlação entre valores médios das variáveis em processamento automático e semiautomático para amostra Normal (Projeção anterior, pulmão esquerdo).

*R = $\sqrt{R^2}$

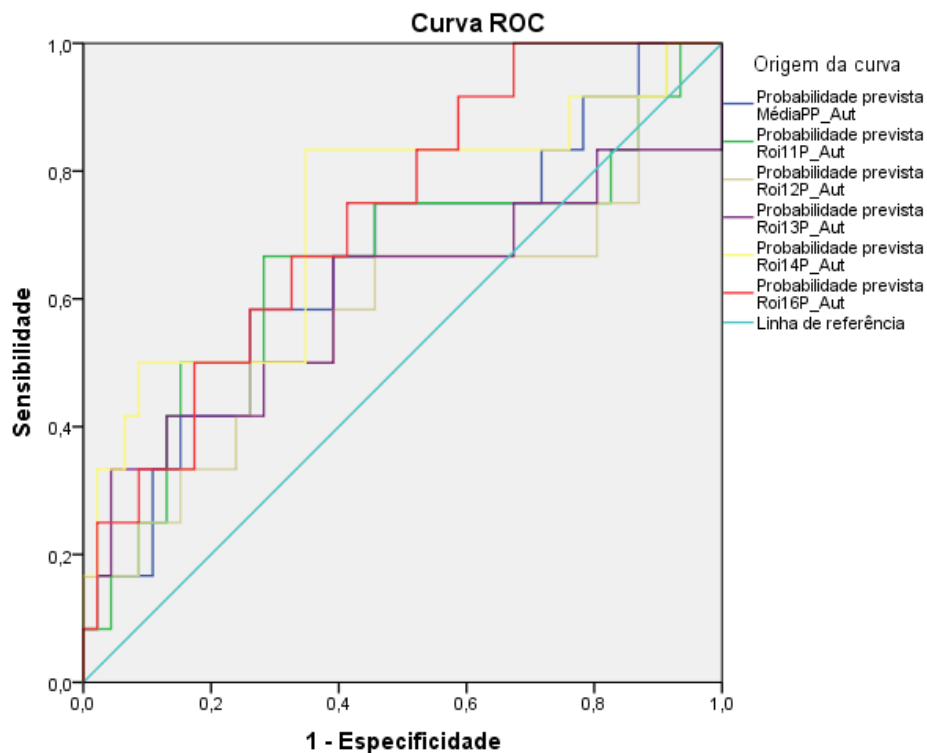


Figura 24 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção anterior, pulmão esquerdo).

*AUC: Média Pulmão=0,66; Roi11=0,65; Roi12=0,58; Roi13=0,60; Roi14=0,73; Roi16=0,73.

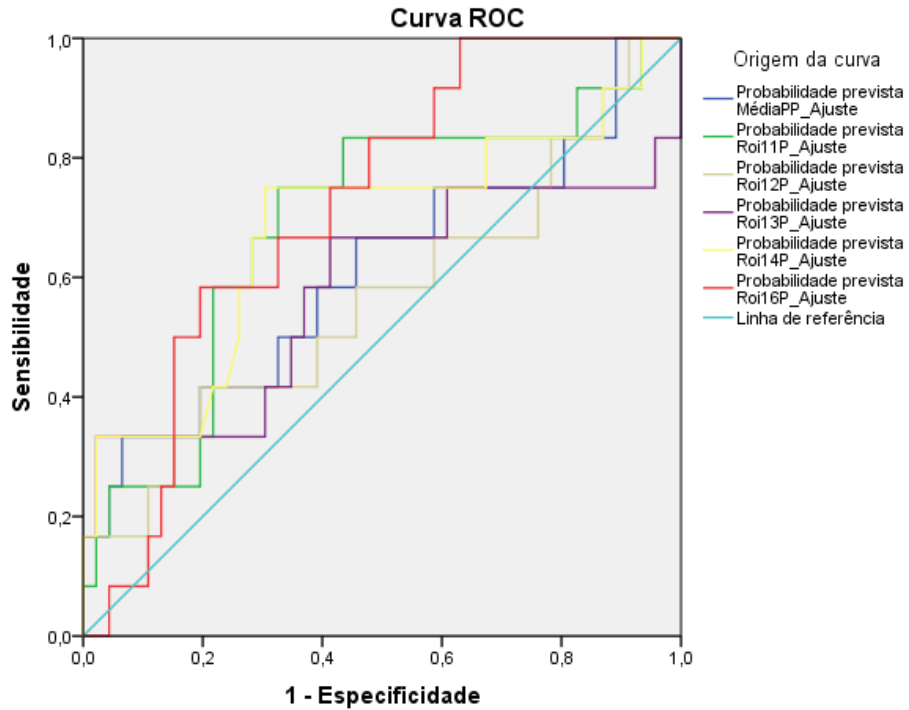


Figura 25 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção anterior, pulmão esquerdo).

*AUC: Média Pulmão=0,61; Roi11=0,69; Roi12=0,57; Roi13=0,58; Roi14=0,68; Roi16=0,72.

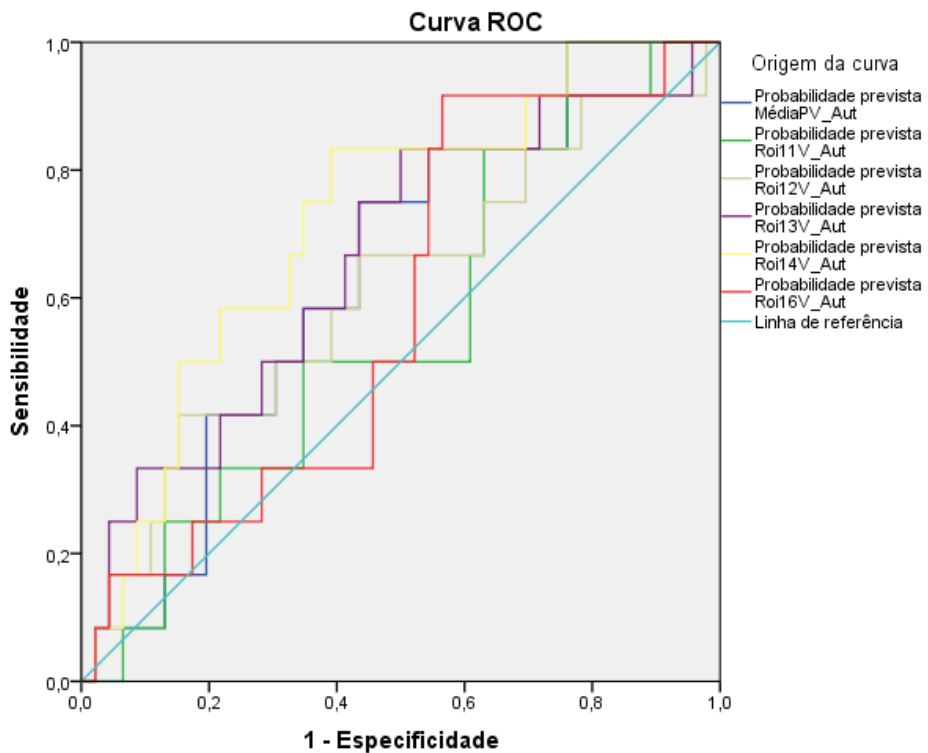


Figura 26 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção anterior, pulmão esquerdo).

*AUC: Média Pulmão=0,64; Roi11=0,55; Roi12=0,61; Roi13=0,66; Roi14=0,72; Roi16=0,58.

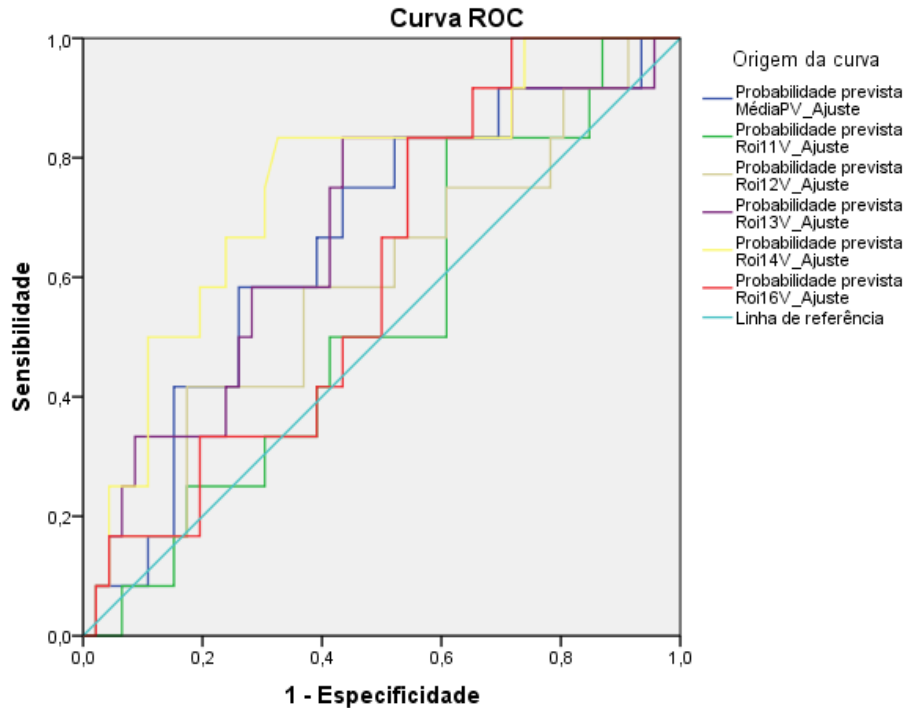


Figura 27 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção anterior, pulmão esquerdo).

*AUC: Média Pulmão=0,66; Roi11=0,53; Roi12=0,59; Roi13=0,67; Roi14=0,76; Roi16=0,61.

4.1.3. Projeção Posterior – Pulmão esquerdo

1. Diferença estatisticamente significativa na comparação de todas as médias das variáveis, à exceção das variáveis média do pulmão, Roi11 e Roi16 no estudo de ventilação.

2. Correlação positiva significativa e forte entre os valores médios das variáveis processadas automática e semiautomaticamente (Figura 28).

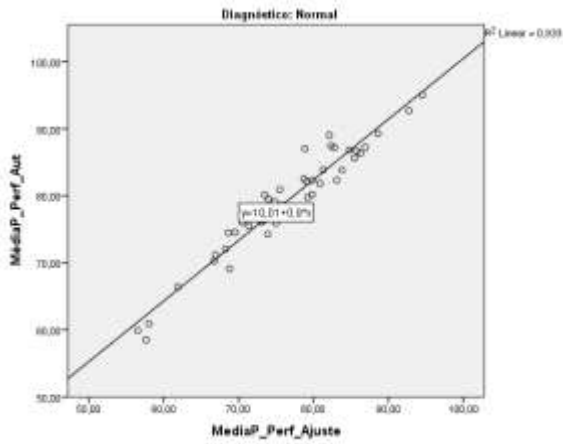
3. AUC das curvas ROC (Figura 29 a 32):

a. Capacidade global – Média do pulmão: perfusão 0,81 (automático) e 0,80 (semiautomático); ventilação 0,72 (automático) e 0,74 (semiautomático).

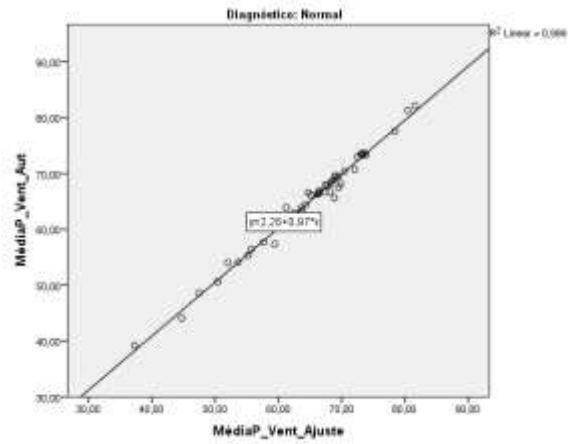
b. Capacidade local (melhores resultados):

i. Roi15: ventilação 0,82 (automático) e 0,74 (semiautomático);

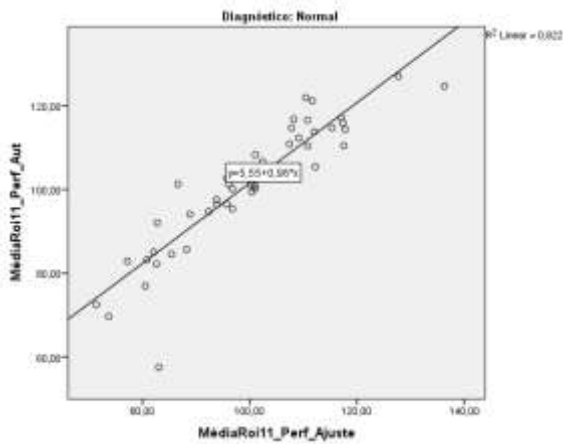
ii. Roi16: perfusão 0,78 (automático) e 0,79 (semiautomático).



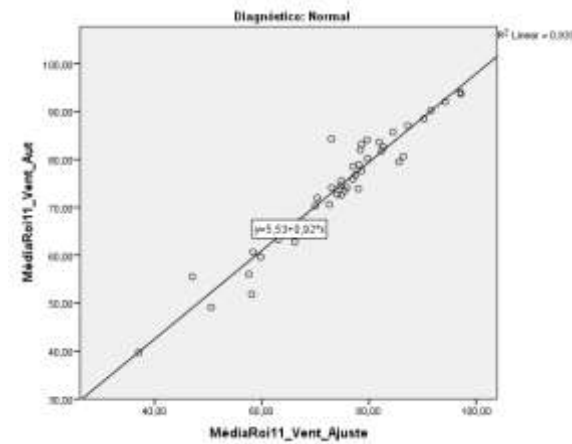
28.a. Variável: média do pulmão; Estudo: perfusão. R=0,97.



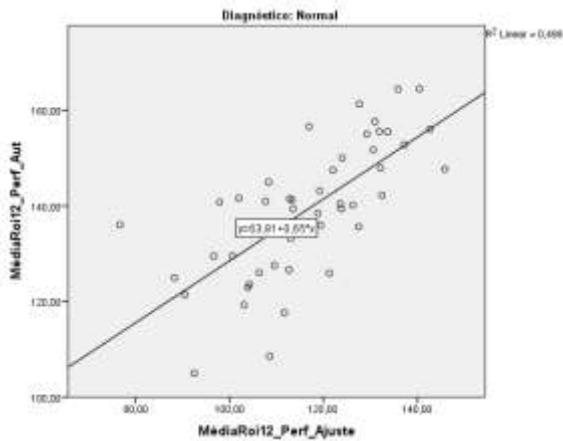
28.b. Variável: média do pulmão; Estudo: ventilação. R=0,99.



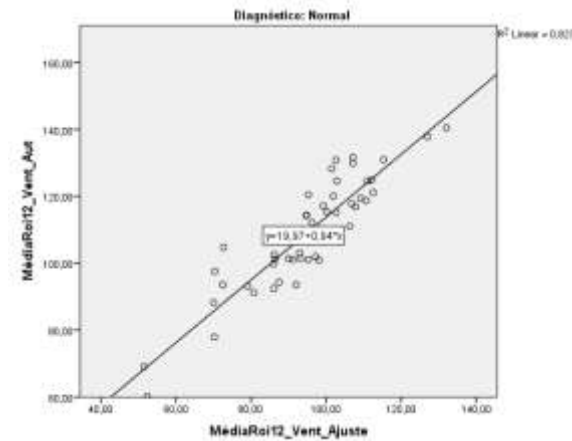
28.c. Variável: média da Roi11; Estudo: perfusão. R=0,91.



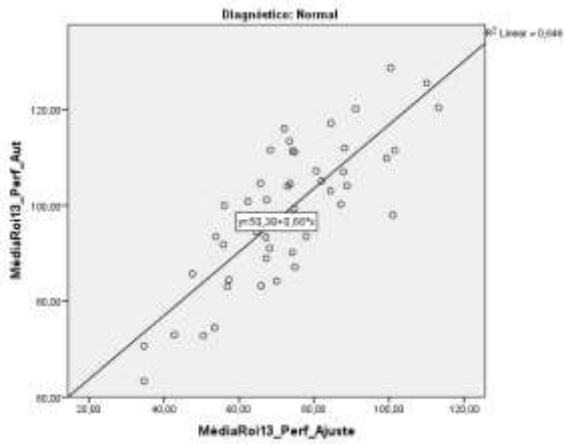
28.d. Variável: média da Roi11; Estudo: ventilação. R=0,97.



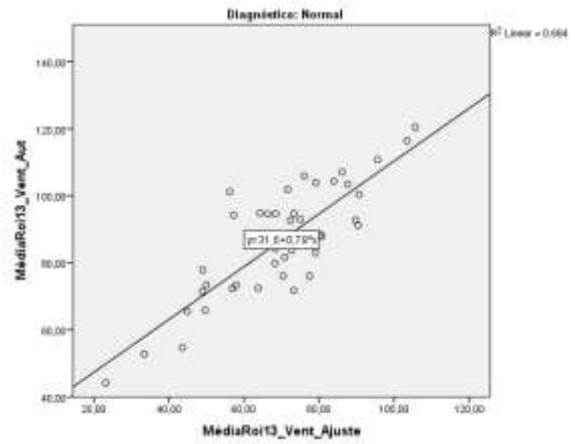
28.e. Variável: média da Roi12; Estudo: perfusão. R=0,71.



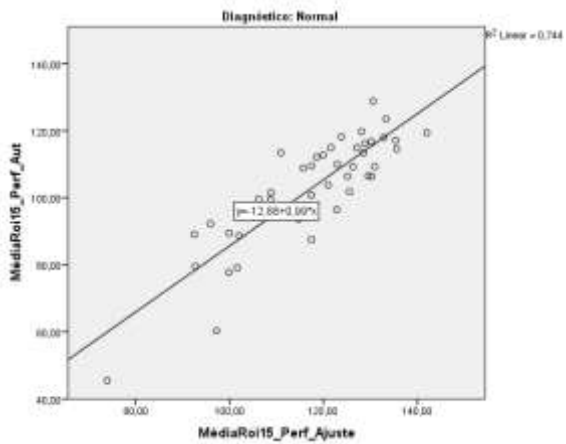
28.f. Variável: média da Roi12; Estudo: ventilação. R=0,91.



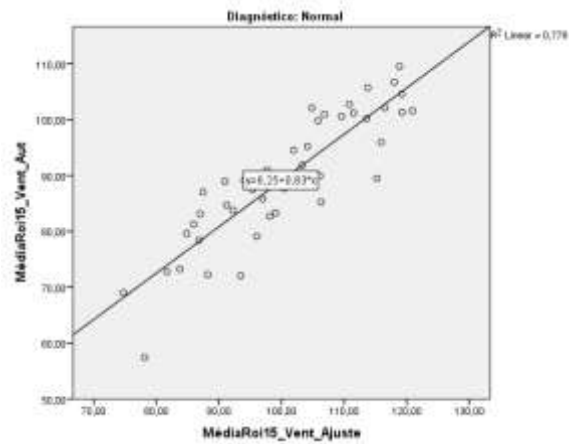
28.g. Variável: média da Roi13; Estudo: perfusão. R=0,80.



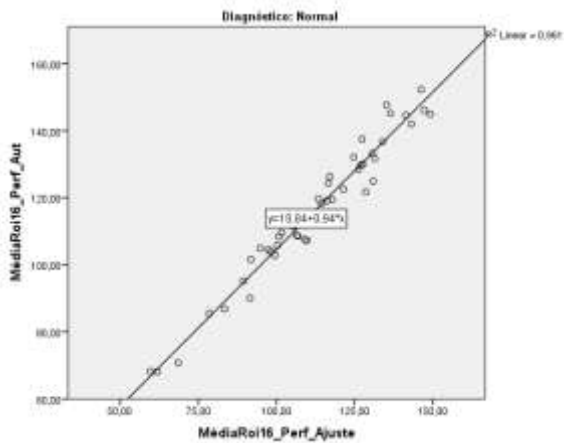
28.h. Variável: média da Roi13; Estudo: ventilação. R=0,83.



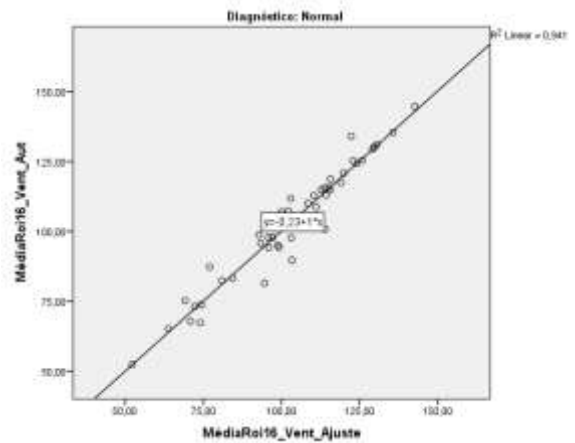
28.i. Variável: média da Roi15; Estudo: perfusão. R=0,86.



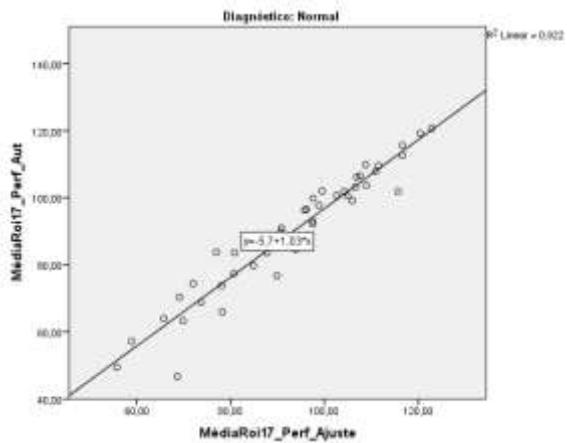
28.j. Variável: média da Roi15; Estudo: perfusão. R=0,88.



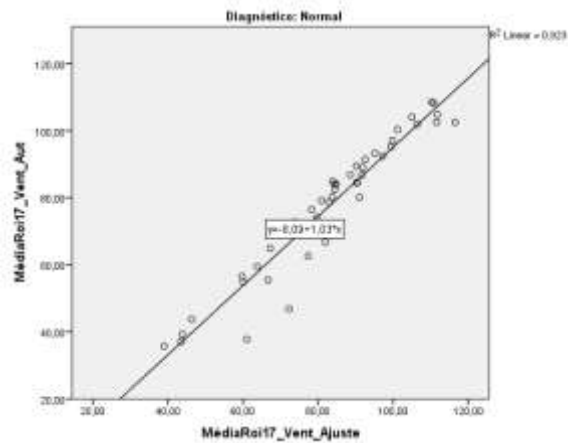
28.k. Variável: média da Roi16; Estudo: perfusão. R=0,98.



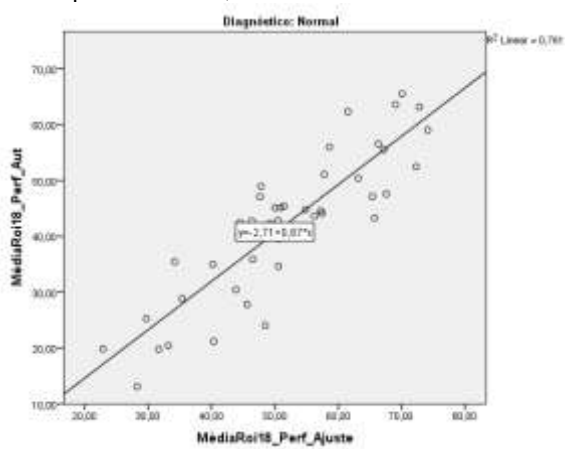
28.l. Variável: média da Roi16; Estudo: ventilação. R=0,97.



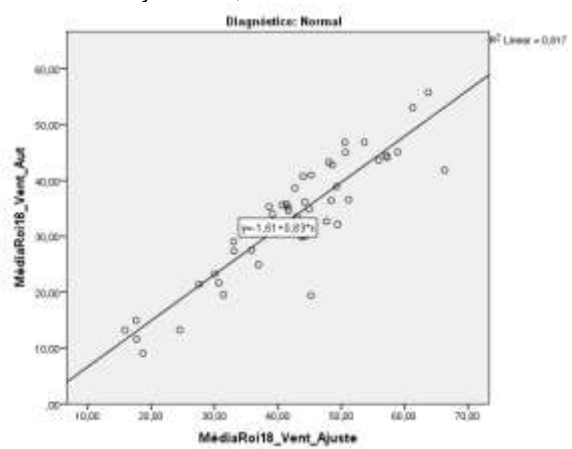
28.m. Variável: média da Roi17; Estudo: perfusão. R=0,96.



28.n. Variável: média da Roi17; Estudo: ventilação. R=0,96.



28.o. Variável: média da Roi18; Estudo: perfusão. R=0,87.



28.p. Variável: média da Roi18; Estudo: perfusão. R=0,90.

Figura 28 - Correlação entre valores médios das variáveis em processamento automático e semiautomático para amostra Normal (Projeção posterior, pulmão esquerdo).

*R = $\sqrt{R^2}$

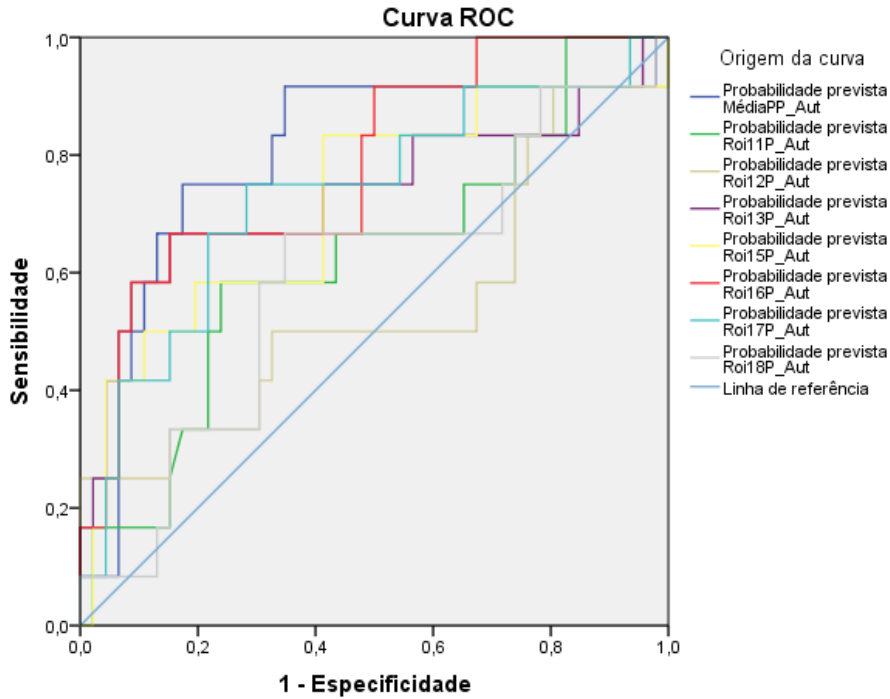


Figura 29 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção posterior, pulmão esquerdo).
 *AUC: Média Pulmão=0,81; Roi11=0,62; Roi12=0,54; Roi13=0,73; Roi15=0,72; Roi16=0,78; Roi17=0,73; Roi18=0,59.

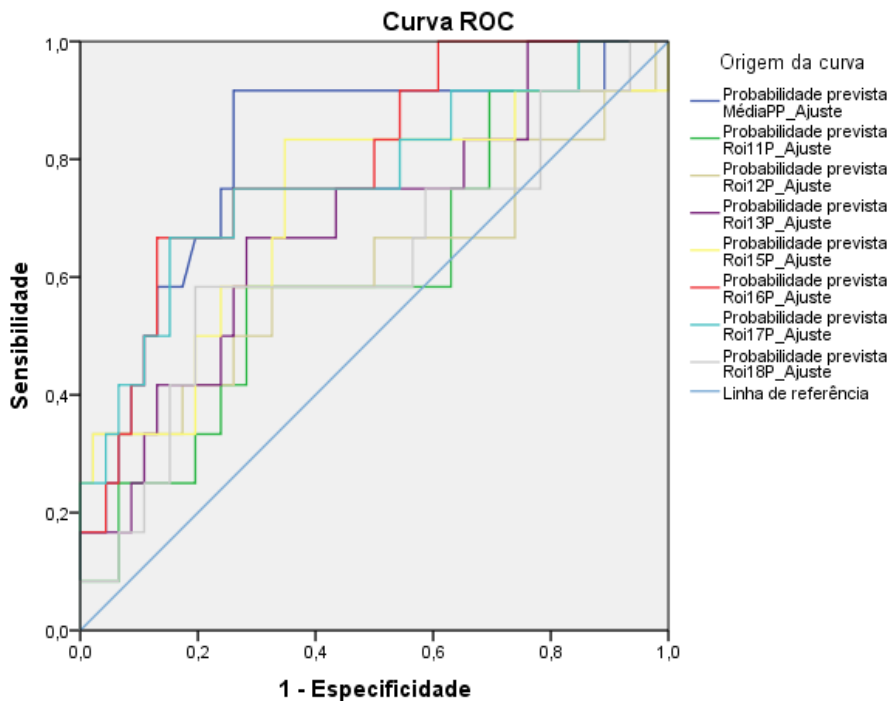


Figura 30 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção posterior, pulmão esquerdo).
 *AUC: Média Pulmão=0,80; Roi11=0,61; Roi12=0,61; Roi13=0,69; Roi15=0,72; Roi16=0,79; Roi17=0,77; Roi18=0,62.

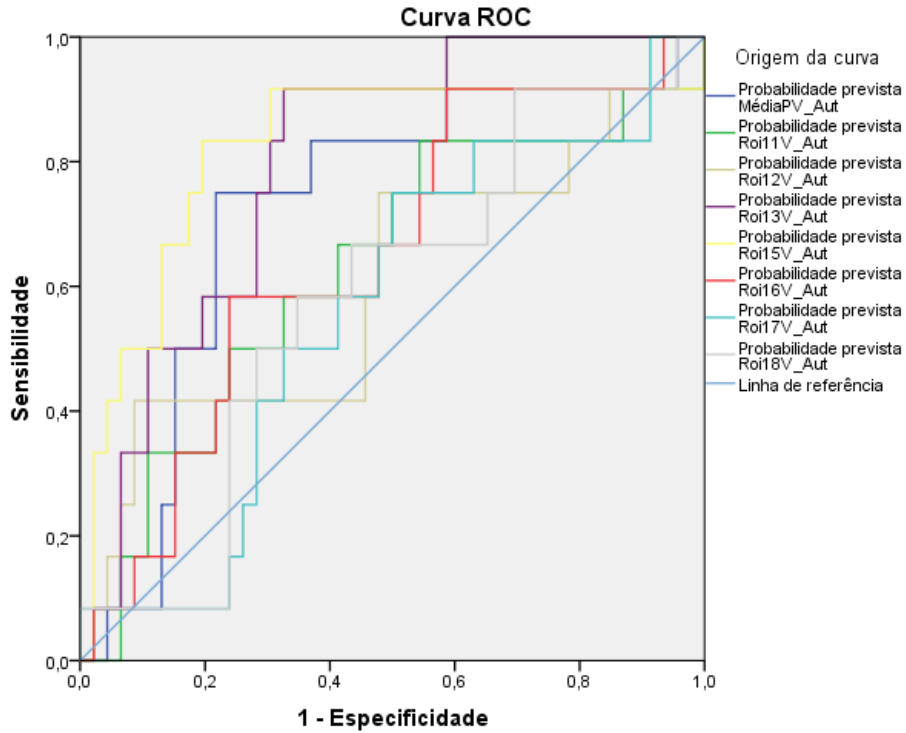


Figura 31 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção posterior, pulmão esquerdo).

*AUC: Média Pulmão=0,72; Roi11=0,63; Roi12=0,60; Roi13=0,80; Roi15=0,82; Roi16=0,65; Roi17=0,56; Roi18=0,58.

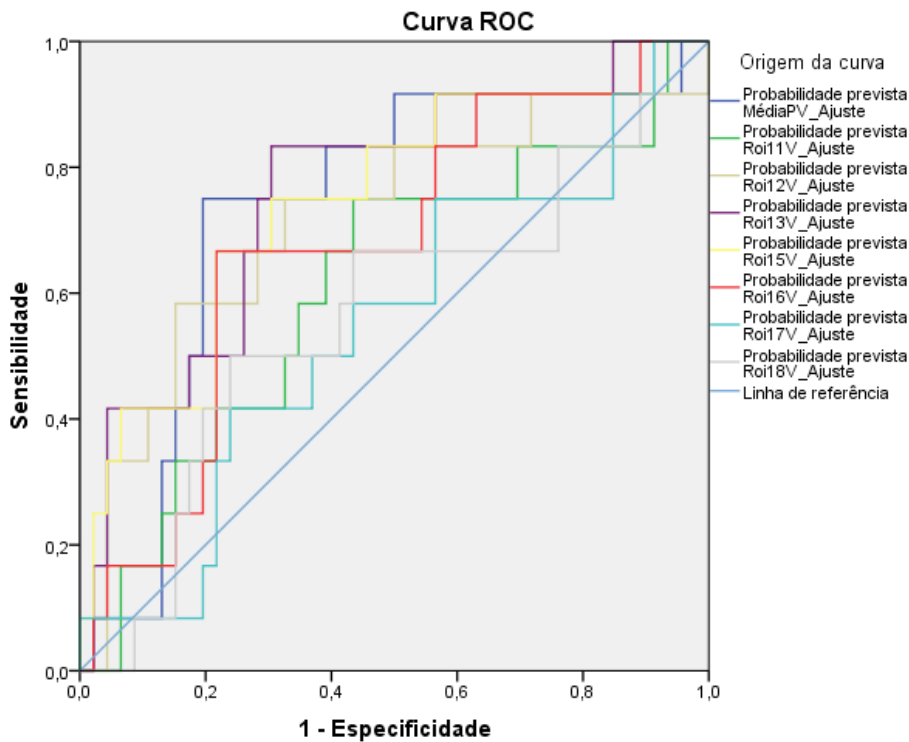


Figura 32 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção posterior, pulmão esquerdo).

*AUC: Média Pulmão=0,74; Roi11=0,61; Roi12=0,72; Roi13=0,76; Roi15=0,74; Roi16=0,67; Roi17=0,55; Roi18=0,56.

4.1.4. Projeção Posterior – Pulmão direito

1. Diferenças estatisticamente significativas em todas as variáveis, excetuando as comparações que consideram a Roi1 e Roi8.

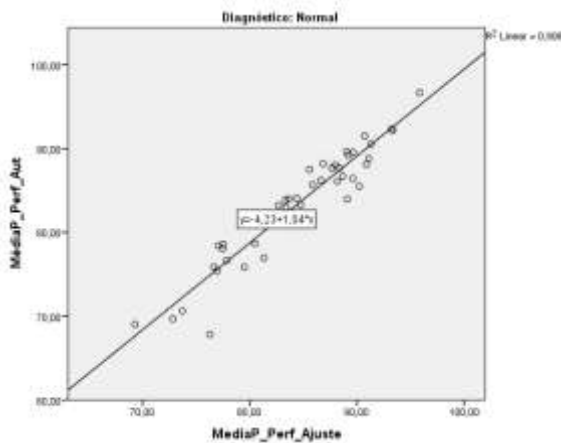
2. Correlação (R) positiva significativa e forte entre os valores médios das variáveis processadas automática e semiautomaticamente (Figura 33).

3. AUC das curvas ROC (Figura 34 a 37):

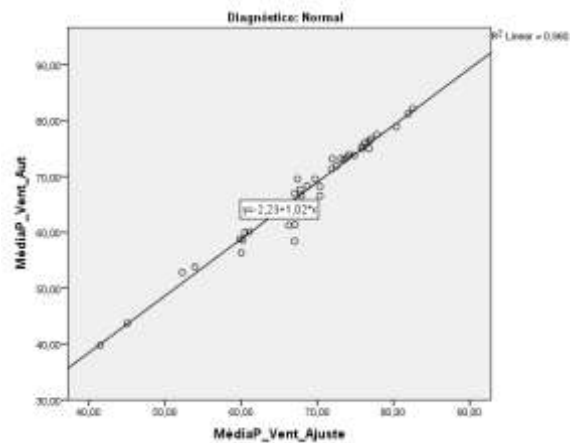
a. Capacidade global – Média do pulmão: perfusão 0,83 (automático) e 0,85 (semiautomático); ventilação 0,69 (automático) e 0,66 (semiautomático).

b. Capacidade local (melhores resultados):

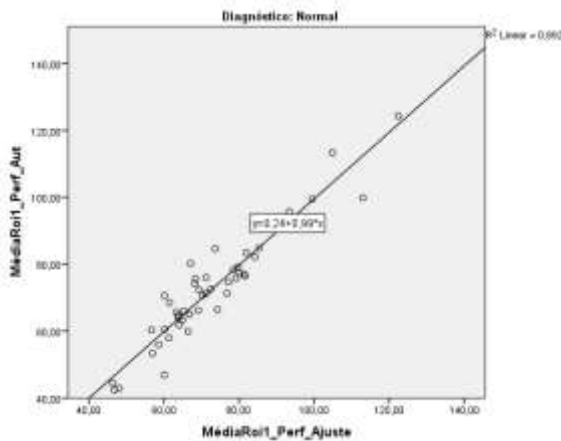
i. Roi8: perfusão 0,82 (automático) e 0,89 (semiautomático).



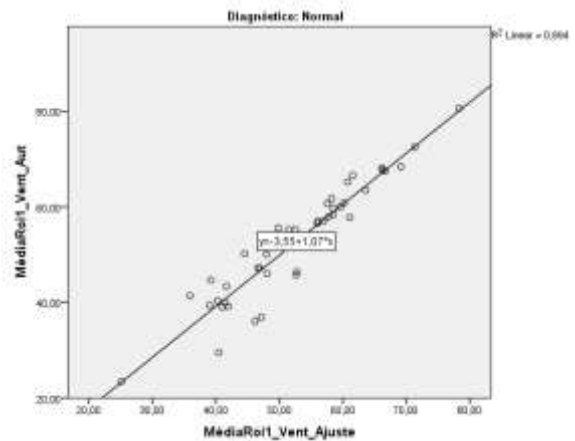
33.a. Variável: média do pulmão; Estudo: perfusão. R= 0,95.



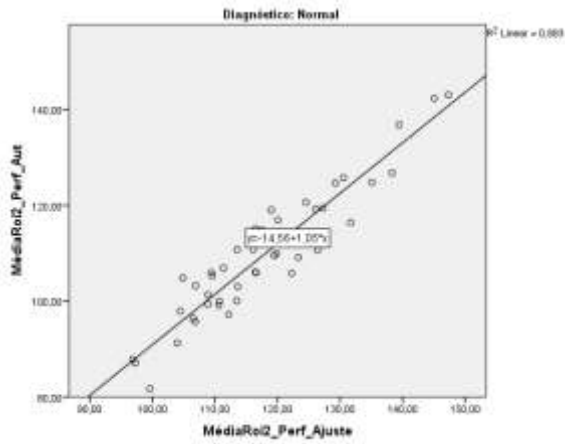
33.b. Variável: média do pulmão; Estudo: ventilação. R= 0,98.



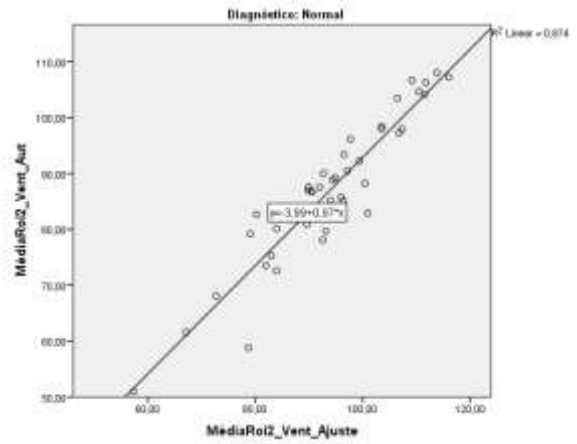
33.c. Variável: média da Roi1; Estudo: perfusão. R=0,89.



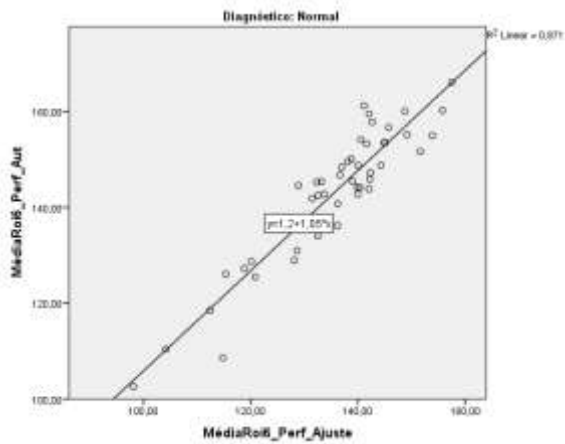
33.d. Variável: média da Roi1; Estudo: ventilação. R=0,89.



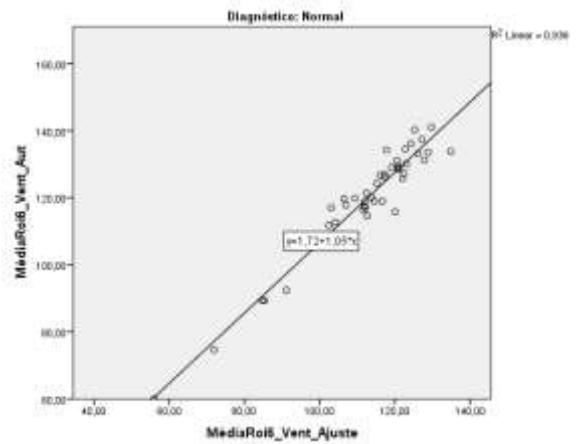
33.e. Variável: média da Roi2; Estudo: perfusão. R=0,88.



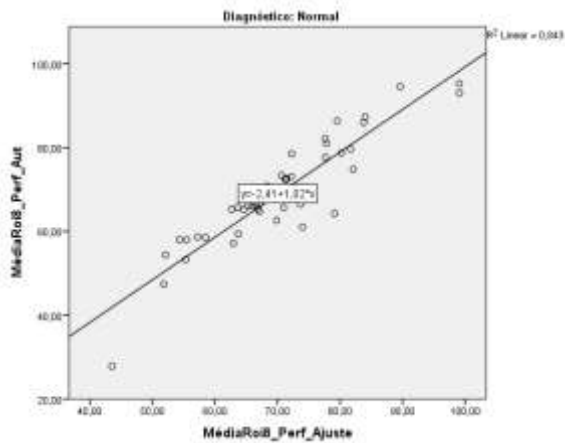
33.f. Variável: média da Roi2; Estudo: ventilação. R=0,87



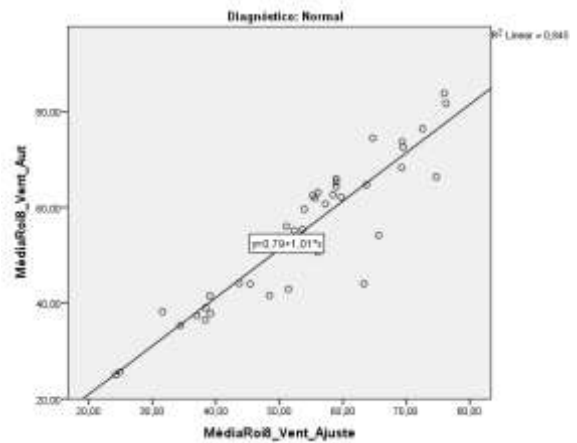
33.g. Variável: média da Roi6; Estudo: perfusão. R=0,87.



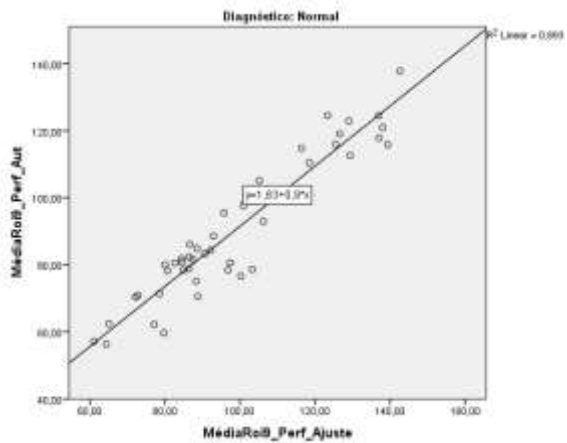
33.h. Variável: média da Roi6; Estudo: ventilação. R=0,94.



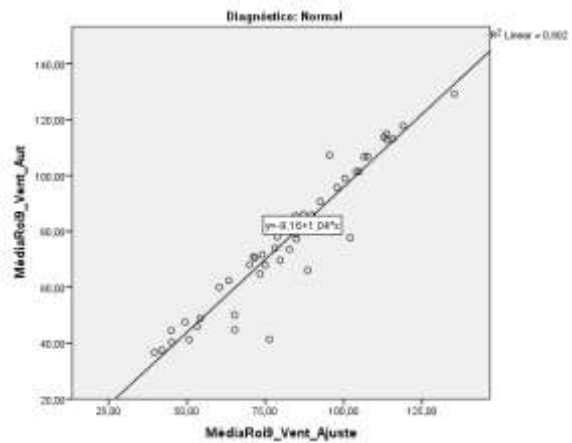
33.i. Variável: média da Roi8; Estudo: perfusão. R=0,84.



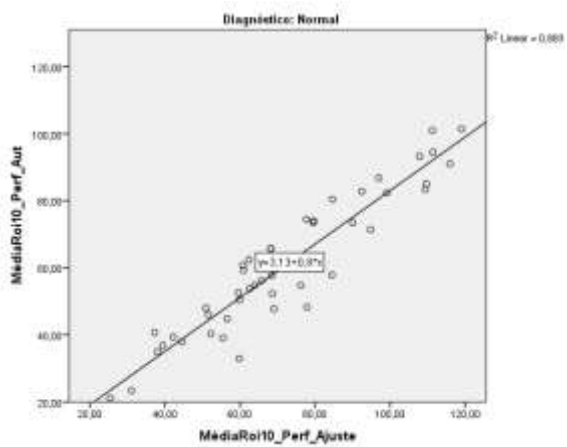
33.j. Variável: média da Roi8; Estudo: ventilação. R=0,85.



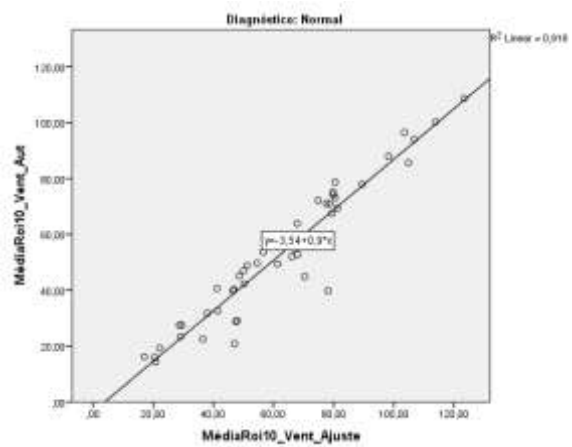
33.k. Variável: média da Roi9; Estudo: perfusão. R=0,89.



33.l. Variável: média da Roi9; Estudo: ventilação. R=0,90.



33.m. Variável: média da Roi10; Estudo: perfusão. R=0,88.



33.n. Variável: média da Roi10; Estudo: ventilação. R=0,92.

Figura 33 - Correlação entre valores médios das variáveis em processamento automático e semiautomático para amostra Normal (Projeção posterior, pulmão direito).

*R = $\sqrt{R^2}$

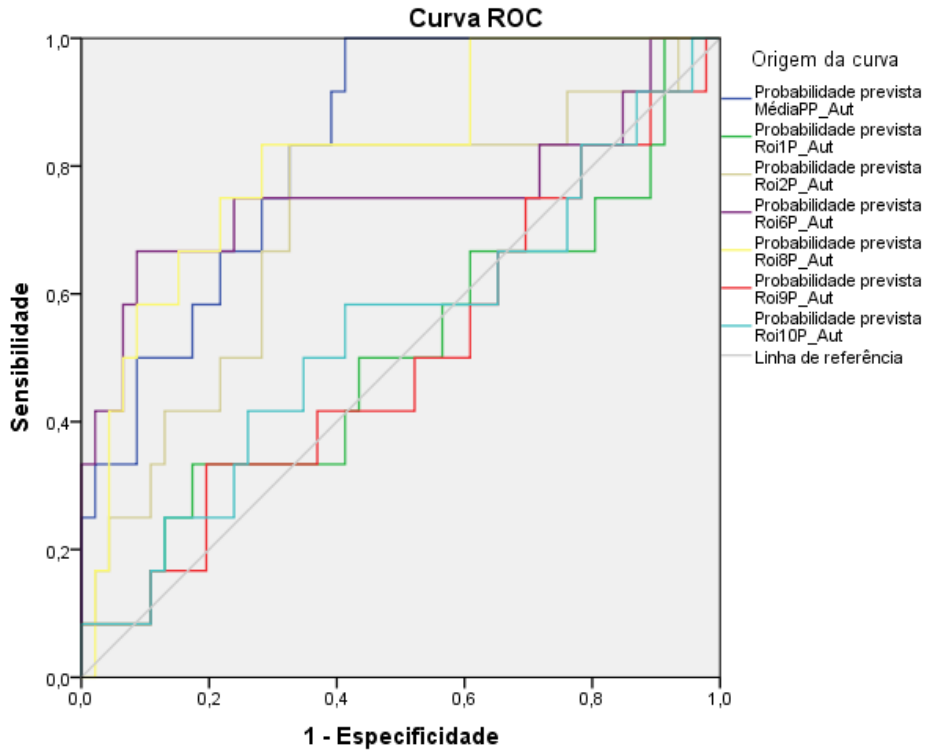


Figura 34 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção posterior, pulmão direito).

*AUC: Média Pulmão=0,83; Roi1=0,50; Roi2=0,71; Roi6=0,76; Roi8=0,82; Roi9=0,50; Roi10=0,54.

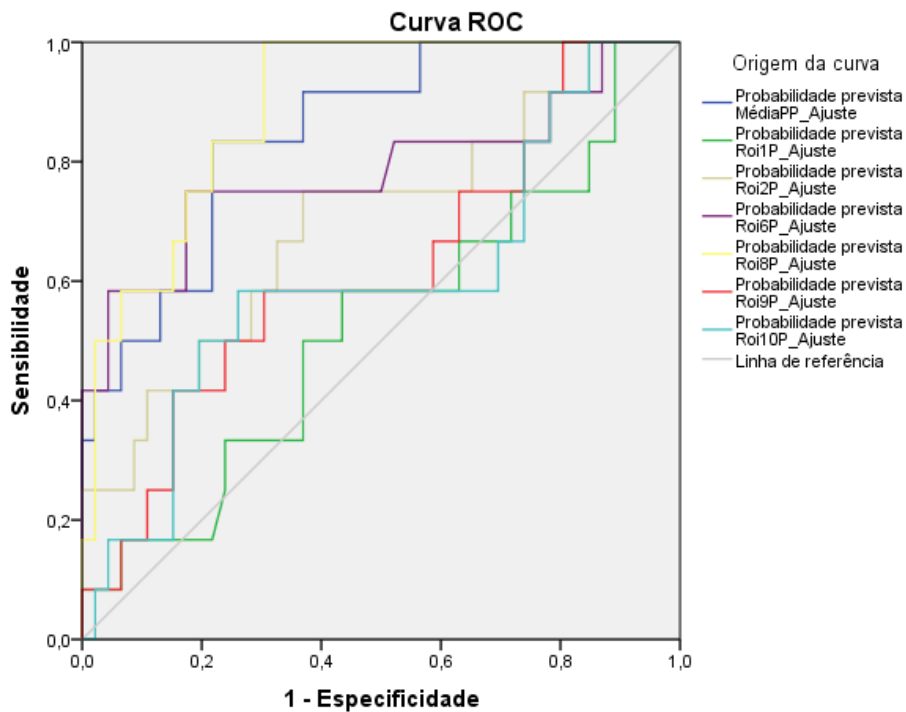


Figura 35 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção posterior, pulmão direito).

*AUC: Média Pulmão=0,85; Roi1=0,53; Roi2=0,70; Roi6=0,78; Roi8=0,89; Roi9=0,62; Roi10=0,60.

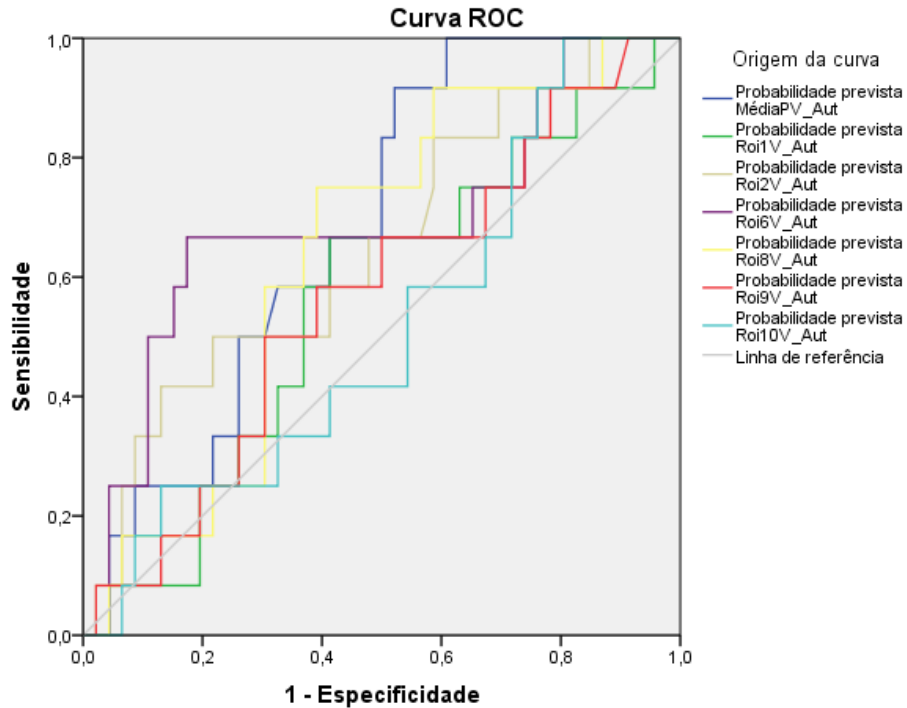


Figura 36 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção posterior, pulmão direito).

*AUC: Média Pulmão=0,67; Roi1=0,56; Roi2=0,65; Roi6=0,69; Roi8=0,64; Roi9=0,57; Roi10=0,52.

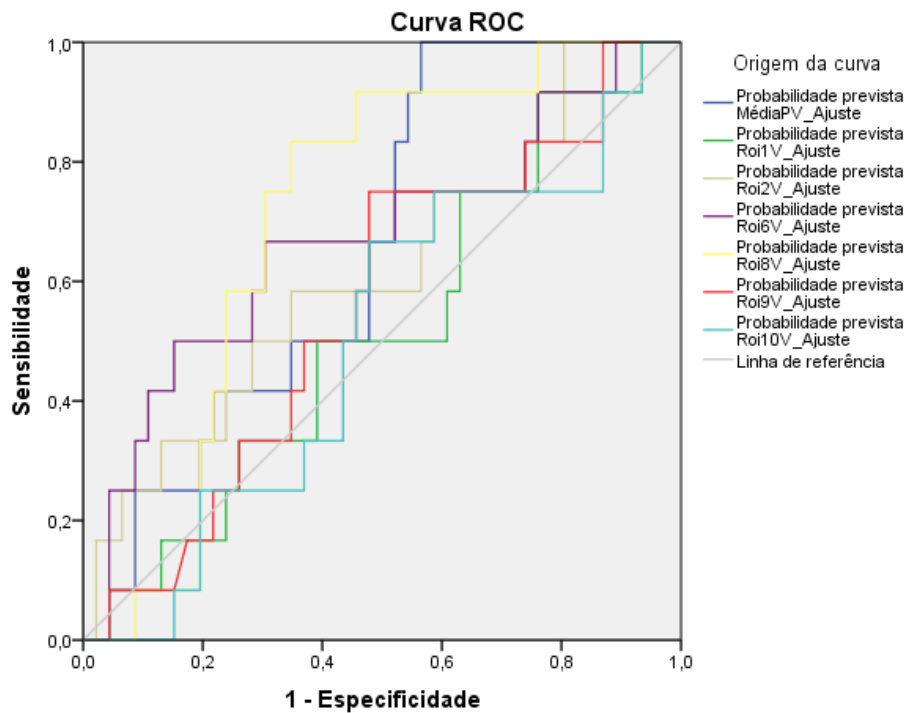


Figura 37 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção posterior, pulmão direito).

*AUC: Média Pulmão=0,66; Roi1=0,52; Roi2=0,62; Roi6=0,67; Roi8=0,71; Roi9=0,56; Roi10=0,50.

4.1.5. Projeção Oblíqua Posterior Direita

1. Diferenças estatisticamente significativas em todas as variáveis, excetuando as comparações dos modos de processamento no estudo de ventilação que consideram a média da Roi15.

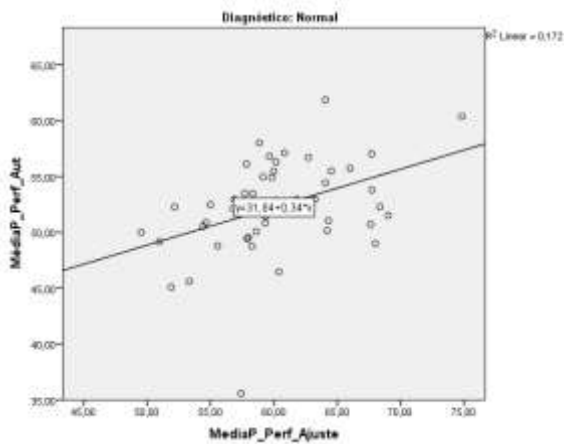
2. Correlação (R) positiva pouco forte e significativa entre os valores médios das variáveis processadas automática e semiautomaticamente (Figura 38).

3. AUC das curvas ROC (Figura 39 a 42):

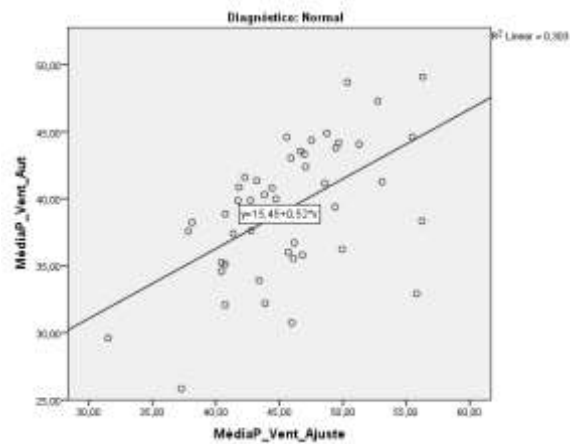
a. Capacidade global – Média do pulmão: perfusão 0,69 (automático) e 0,85 (semiautomático); ventilação 0,63 (automático) e 0,69 (semiautomático).

b. Capacidade local (melhores resultados):

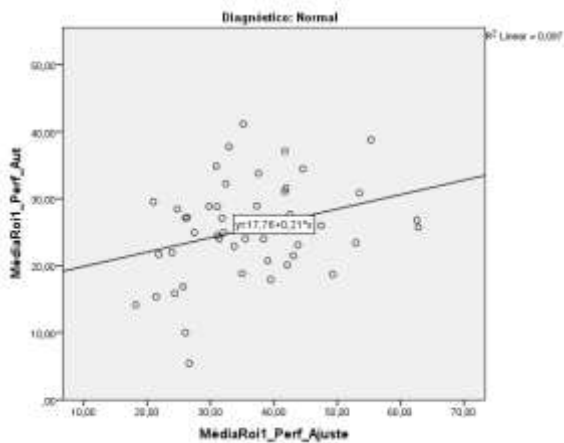
i. ROIs 1, 3-4, 8-9, 11-18: perfusão 0,70 a 0,78 (semiautomático).



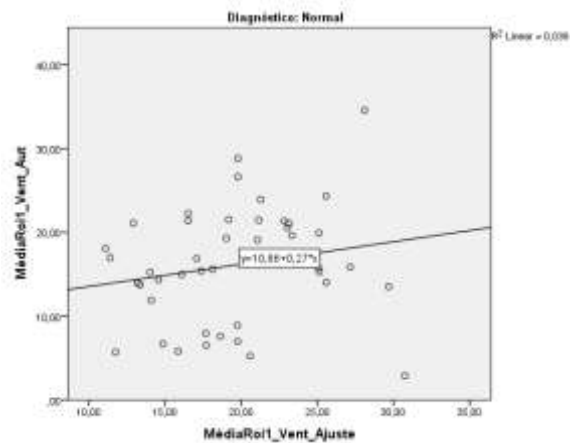
38.a. Variável: média do pulmão; Estudo: perfusão. R= 0,41.



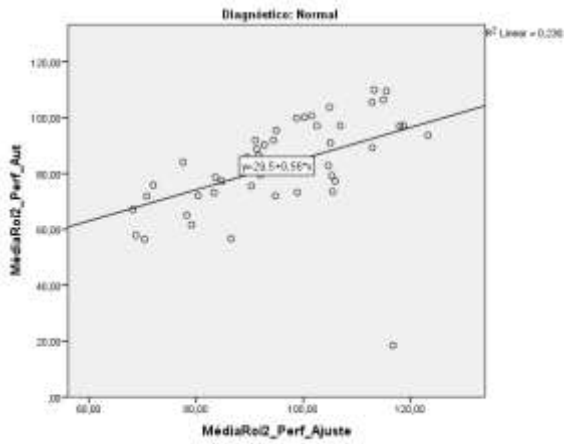
38.b. Variável: média do pulmão; Estudo: ventilação. R= 0,55.



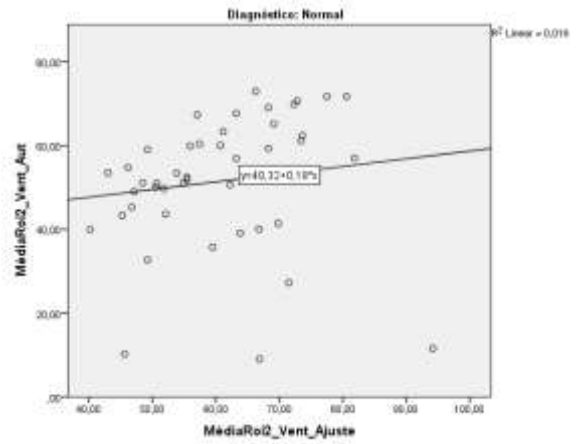
38.c. Variável: média da Roi1; Estudo: perfusão. R=0,31.



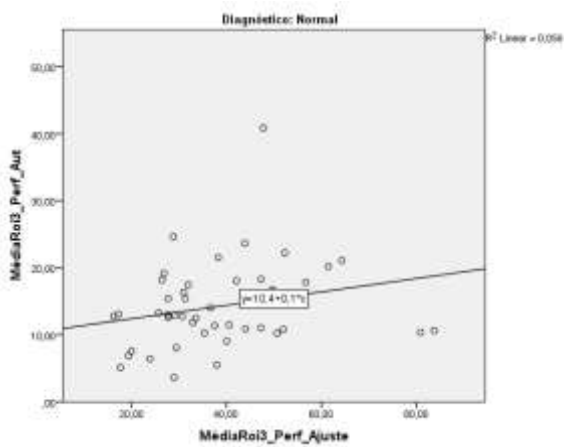
38.d. Variável: média da Roi1; Estudo: ventilação. R=0,20.



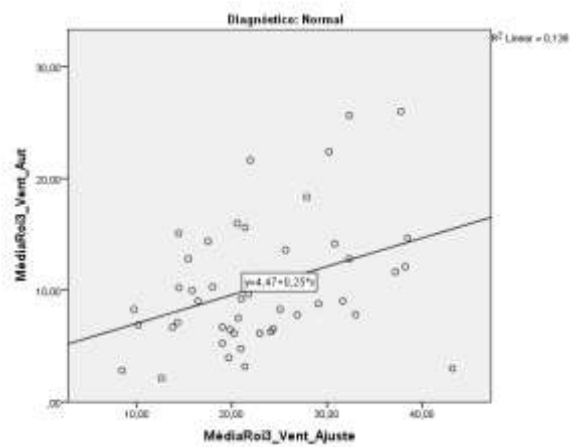
38.e. Variável: média da Roi2; Estudo: perfusão. R=0,48.



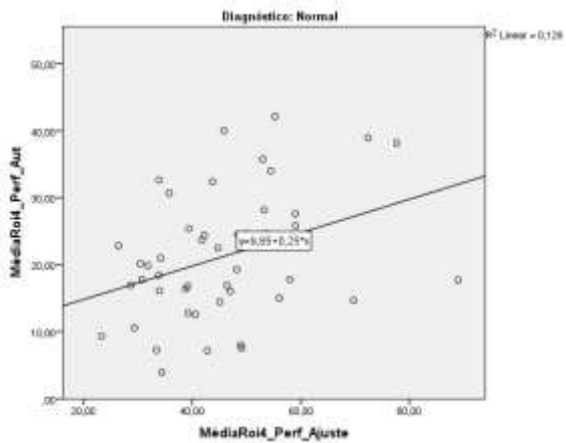
38.f. Variável: média da Roi2; Estudo: ventilação. R=0,14.



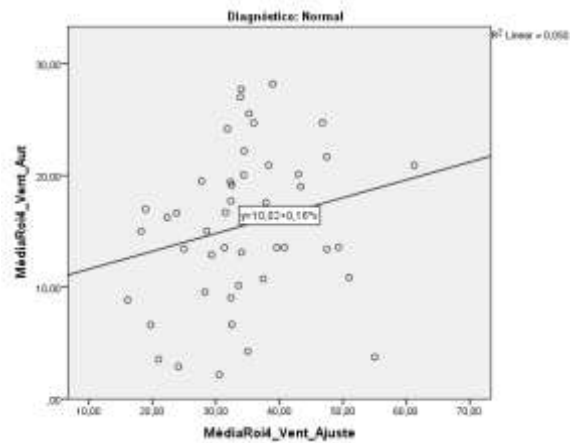
38.g. Variável: média da Roi3; Estudo: perfusão. R=0,24.



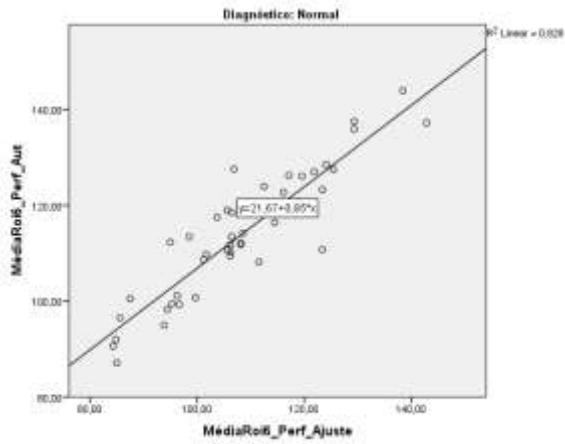
38.h. Variável: média da Roi3; Estudo: ventilação. R=0,37.



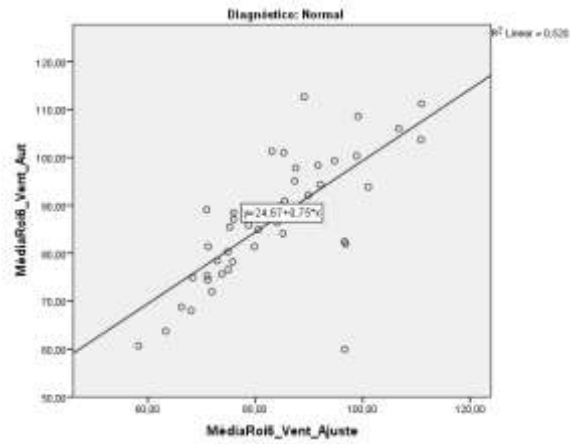
38.i. Variável: média da Roi4; Estudo: perfusão. R=0,36.



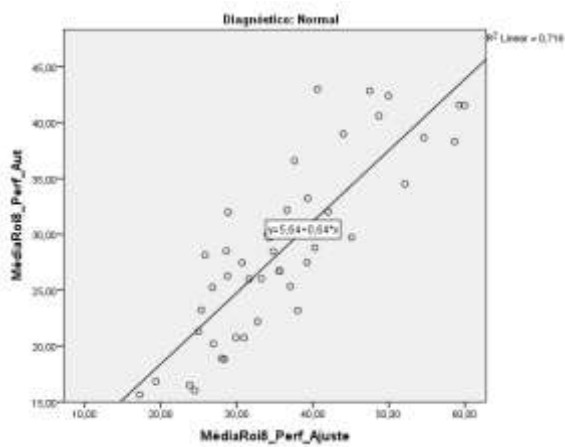
38.j. Variável: média da Roi4; Estudo: ventilação. R=0,22.



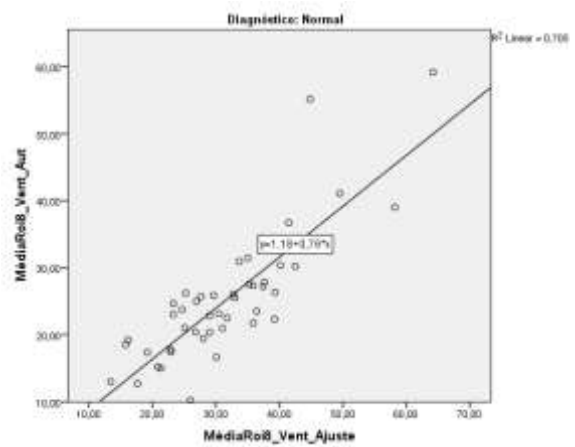
38.k. Variável: média da Roi6; Estudo: perfusão. R=0,91.



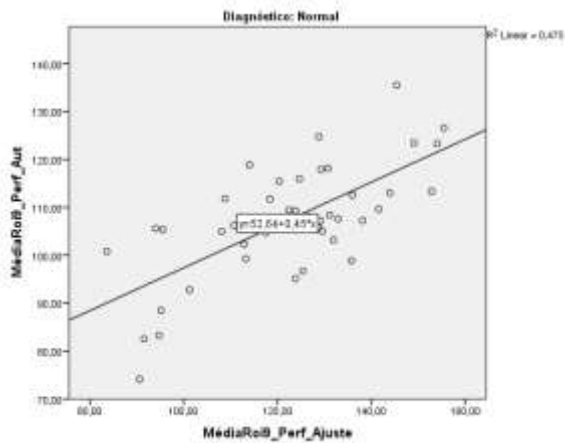
38.l. Variável: média da Roi6; Estudo: ventilação. R=0,72.



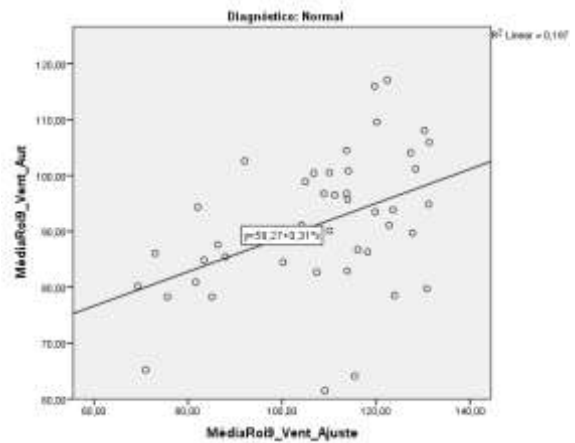
38.m. Variável: média da Roi8; Estudo: perfusão. R=0,85.



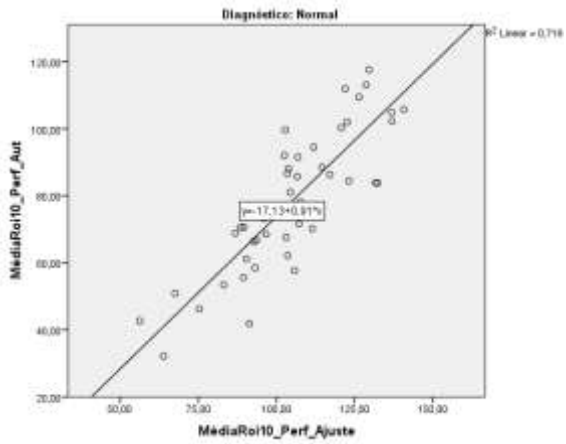
38.n. Variável: média da Roi8; Estudo: ventilação. R=0,84.



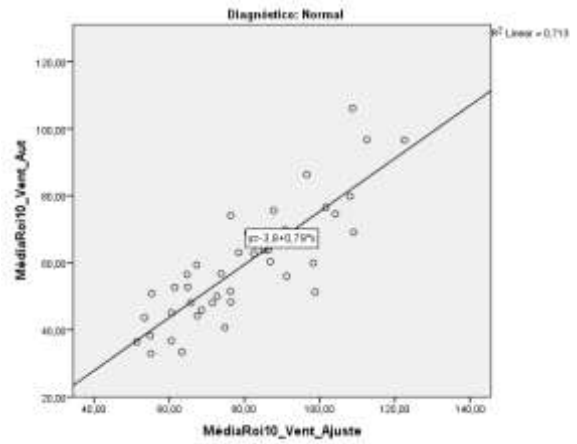
38.o. Variável: média da Roi9; Estudo: perfusão. R=0,69.



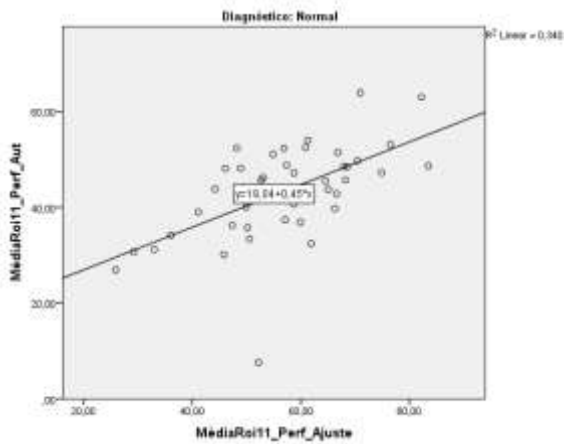
38.p. Variável: média da Roi9; Estudo: ventilação. R=0,44.



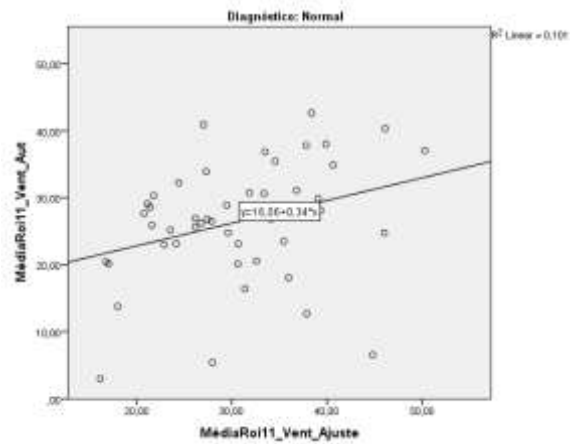
38.q. Variável: média da Roi10; Estudo: perfusão. R=0,85.



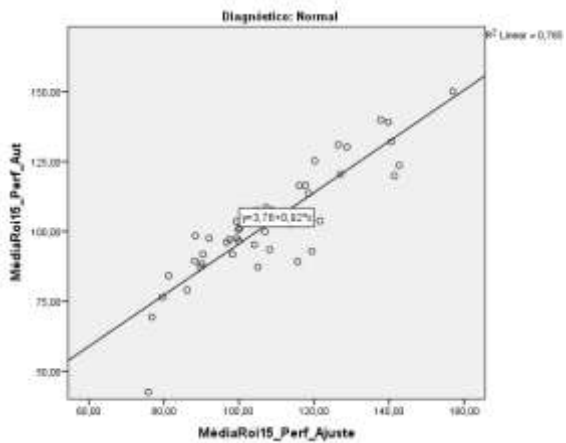
38.r. Variável: média da Roi10; Estudo: ventilação. R=0,84.



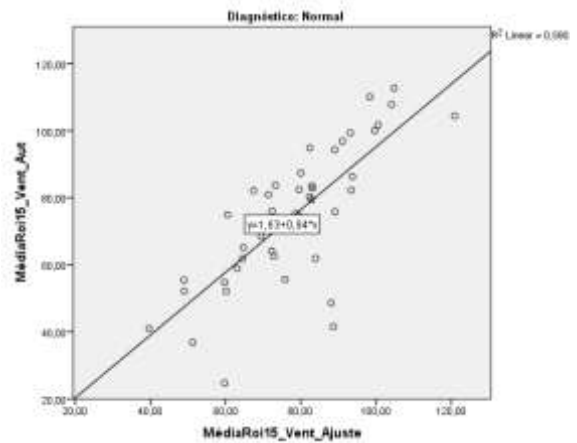
38.s. Variável: média da Roi11; Estudo: perfusão. R=0,58.



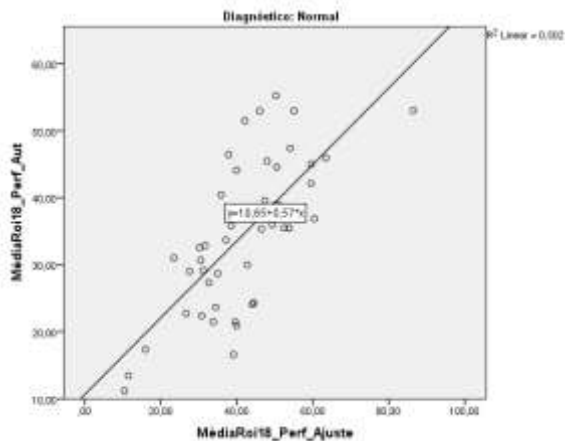
38.t. Variável: média da Roi11; Estudo: ventilação. R=0,32.



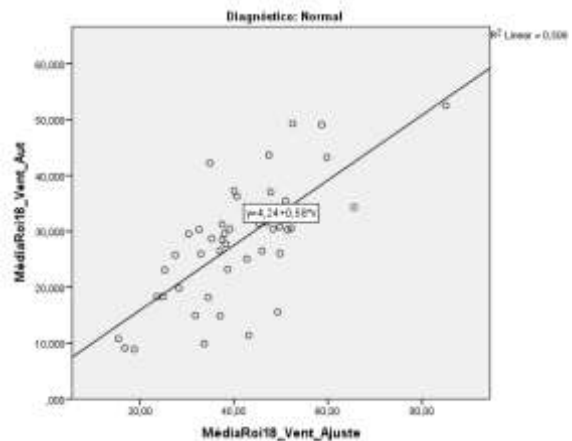
38.u. Variável: média da Roi15; Estudo: perfusão. R=0,89.



38.v. Variável: média da Roi15; Estudo: ventilação. R=0,76.



38.w. Variável: média da Roi18; Estudo: perfusão. R=0,71.



38.x. Variável: média da Roi18; Estudo: ventilação. R=0,71.

Figura 38 - Correlação entre valores médios das variáveis em processamento automático e semiautomático para amostra Normal (Projeção oblíqua posterior direita).

*R = $\sqrt{R^2}$

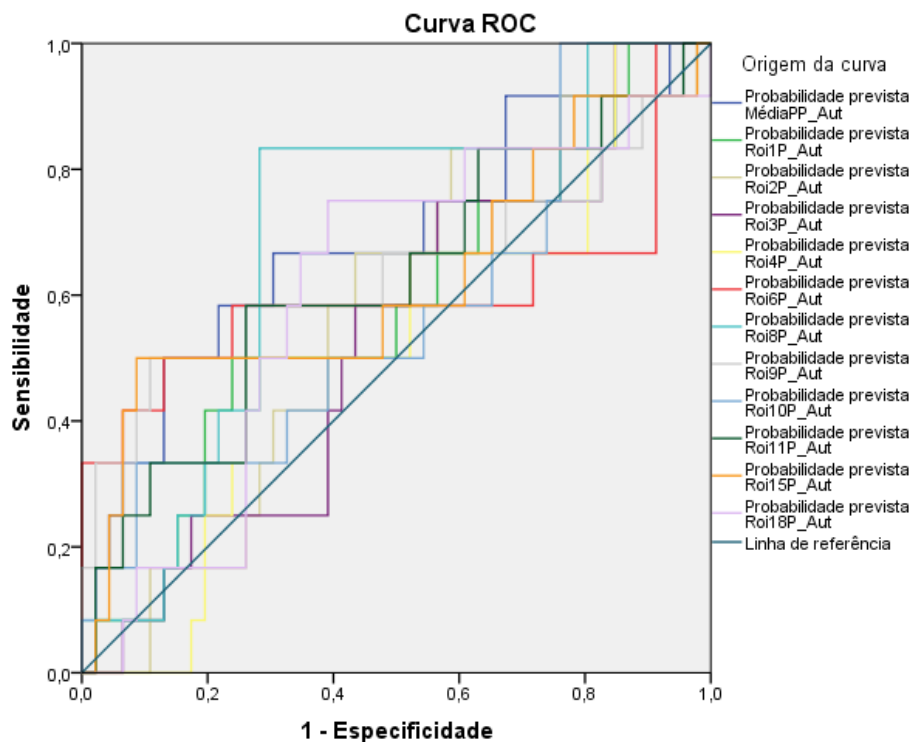


Figura 39 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção oblíqua posterior direita).

*AUC: Média Pulmão=0,69; Roi1=0,57; Roi2=0,60; Roi3=0,53; Roi4=0,53; Roi6=0,53; Roi8=0,69; Roi9=0,64; Roi10=0,57; Roi11=0,62; Roi15=0,62; Roi18=0,60.

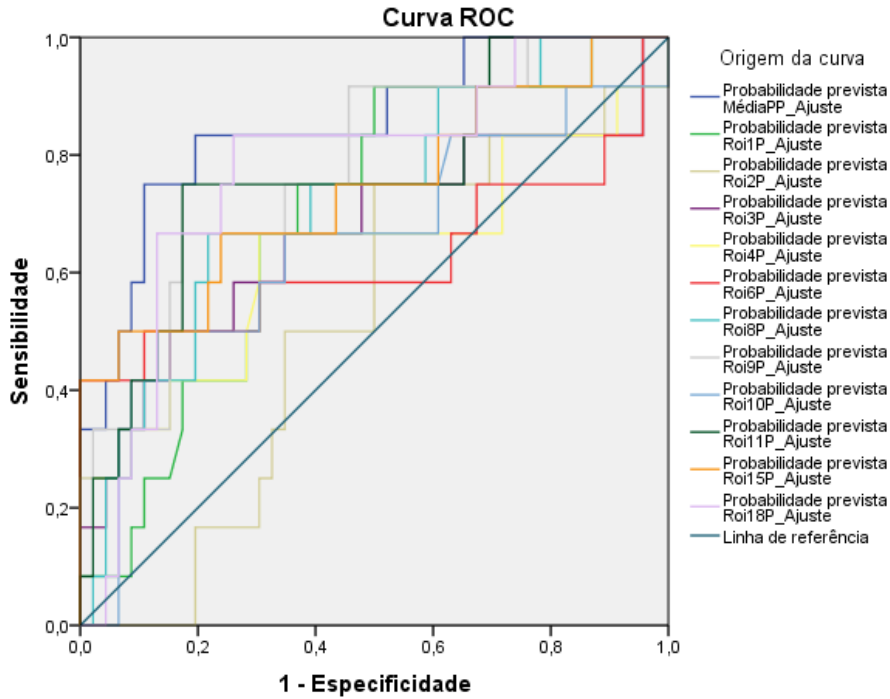


Figura 40 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção oblíqua posterior direita).

*AUC: Média Pulmão=0,85; Roi1=0,70; Roi2=0,52; Roi3=0,67; Roi4=0,63; Roi6=0,67; Roi8=0,73; Roi9=0,78; Roi10=0,65; Roi11=0,76; Roi15=0,78; Roi18=0,69.

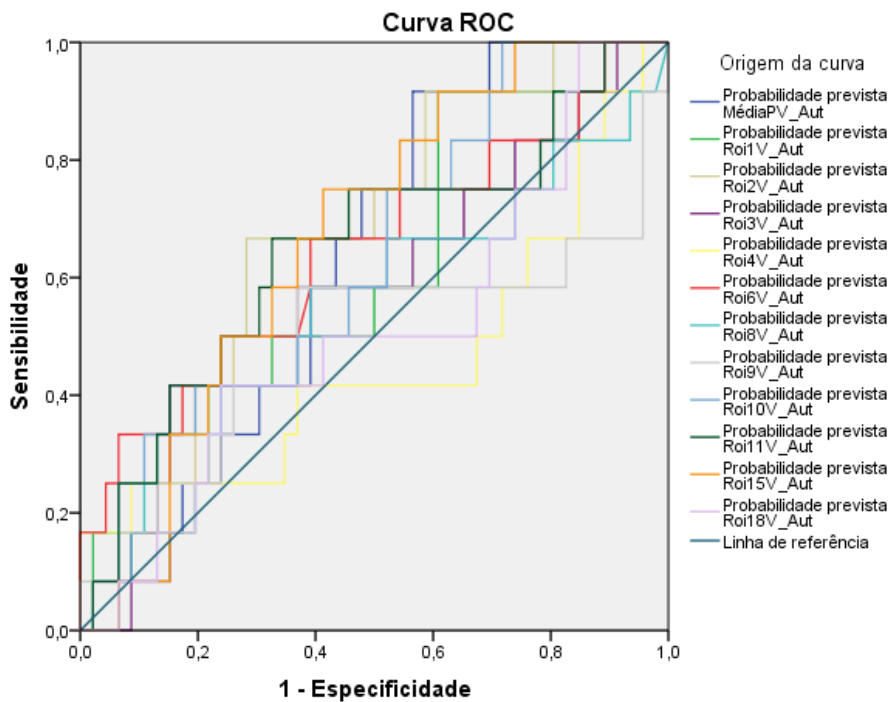


Figura 41 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção oblíqua posterior direita).

*AUC: Média Pulmão=0,63; Roi1=0,60; Roi2=0,68; Roi3=0,58; Roi4=0,46; Roi6=0,64; Roi8=0,55; Roi9=0,49; Roi10=0,63; Roi11=0,65; Roi15=0,67; Roi18=0,51.

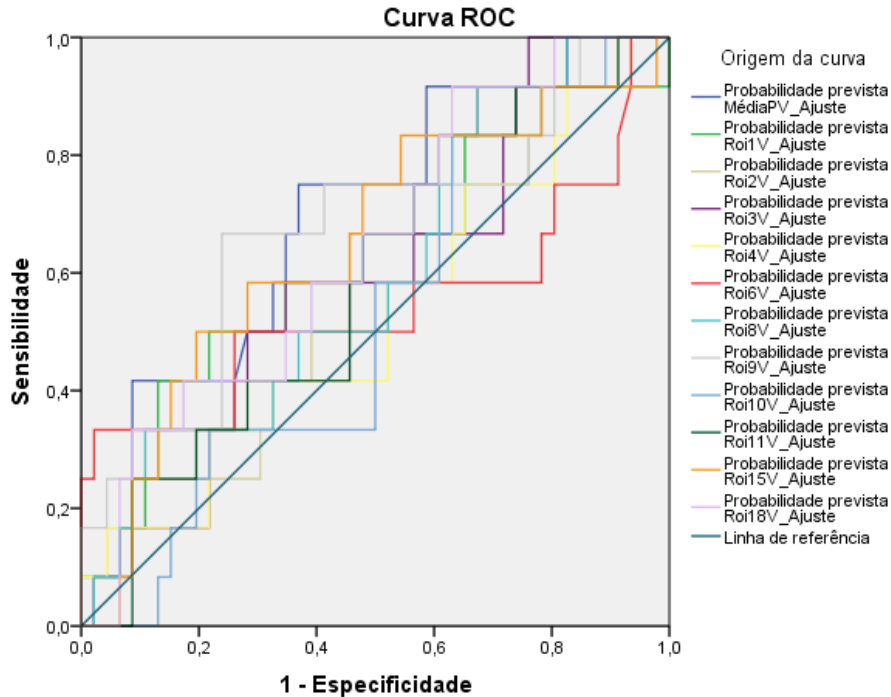
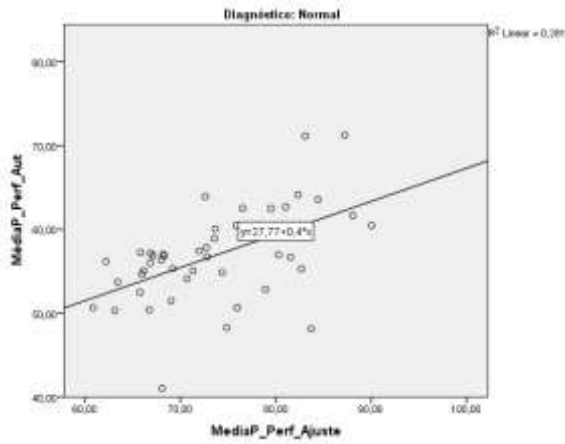


Figura 42 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção oblíqua posterior direita).

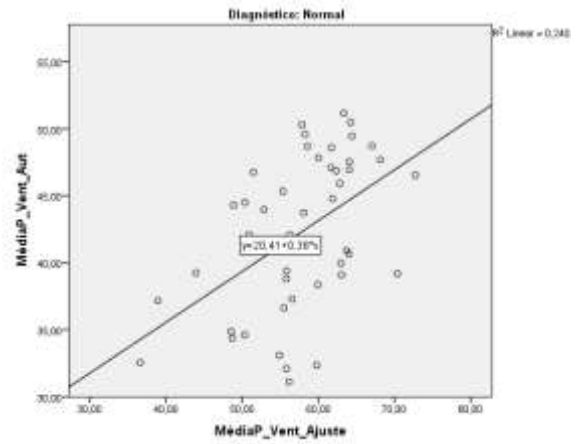
*AUC: Média Pulmão=0,69; Roi1=0,63; Roi2=0,57; Roi3=0,59; Roi4=0,53; Roi6=0,54; Roi8=0,59; Roi9=0,67; Roi10=0,53; Roi11=0,59; Roi15=0,65; Roi18=0,64.

4.1.6. Projeção Oblíqua Posterior Esquerda

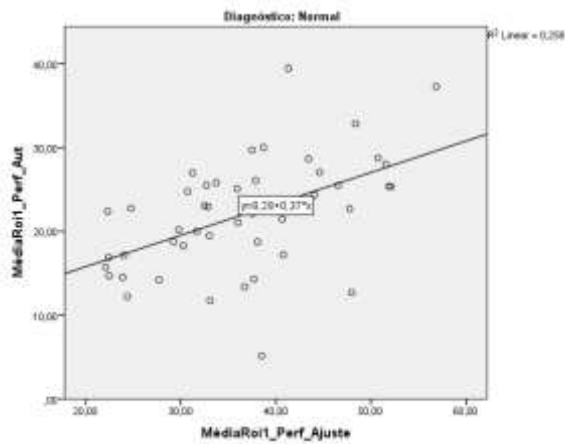
1. Diferenças estatisticamente significativas na comparação das médias de todas as variáveis.
2. Correlação (R) positiva pouco forte e significativa entre os valores médios das variáveis processadas automática e semiautomaticamente (Figura 43).
3. AUC das curvas ROC (Figura 44 a 47):
 - a. Capacidade global – Média do pulmão: perfusão 0,67 (automático) e 0,94 (semiautomático); ventilação 0,55 (automático) e 0,65 (semiautomático).
 - b. Capacidade local (melhores resultados):
 - i. Roi 1-15, 17: perfusão 0,73 a 0,86 (semiautomático).



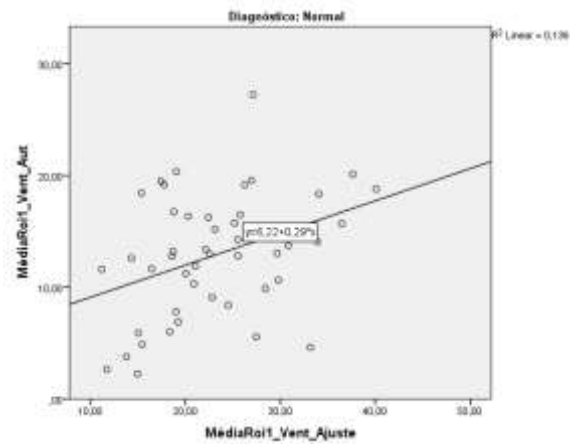
43.a. Variável: média do pulmão; Estudo: perfusão. R= 0,53.



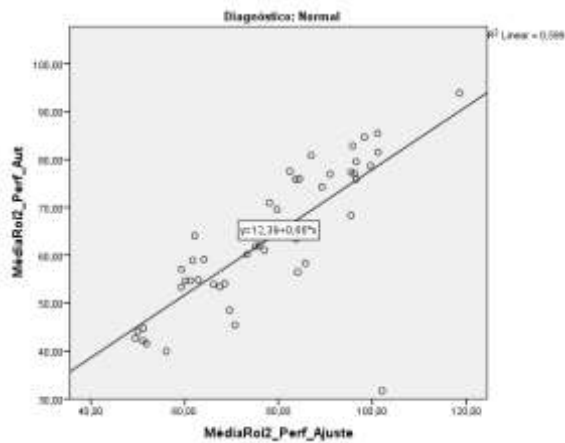
43.b. Variável: média do pulmão; Estudo: ventilação. R= 0,49.



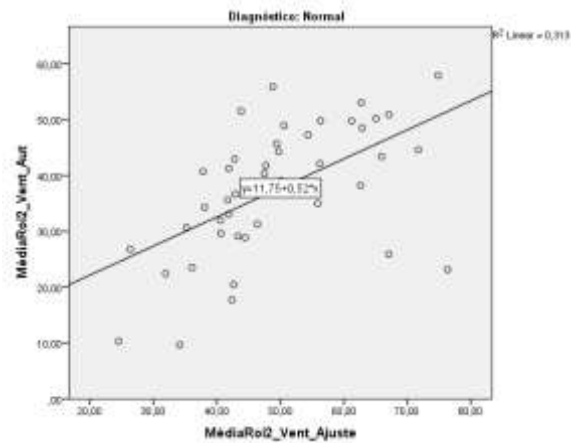
43.c. Variável: média da Roi1; Estudo: perfusão. R=0,51.



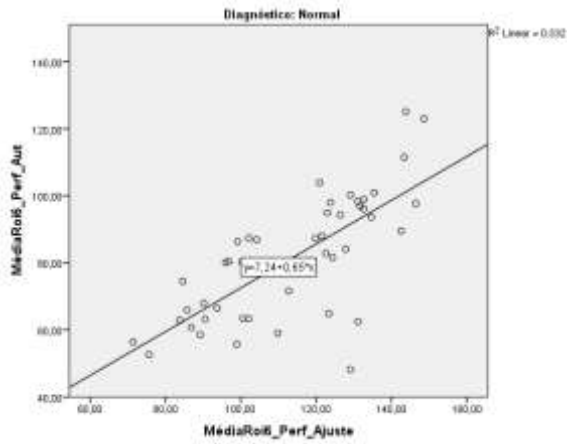
43.d. Variável: média da Roi1; Estudo: ventilação. R=0,37.



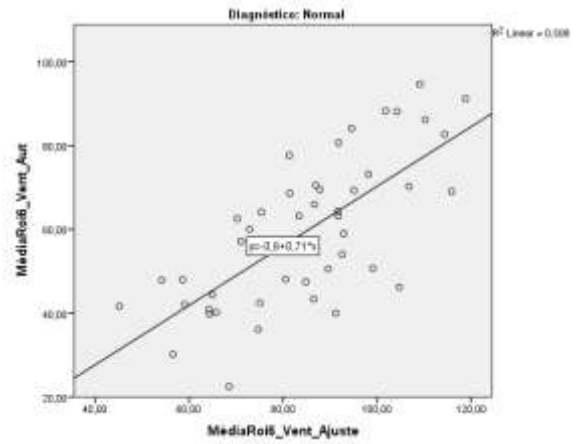
43.e. Variável: média da Roi2; Estudo: perfusão. R=0,77.



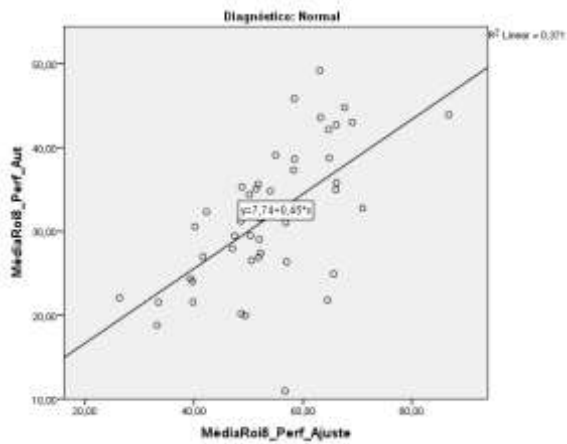
43.f. Variável: média da Roi2; Estudo: ventilação. R=0,56.



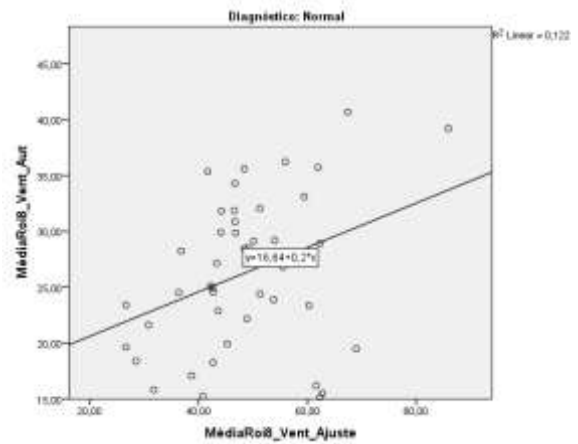
43.g. Variável: média da Roi6; Estudo: perfusão. R=0,73.



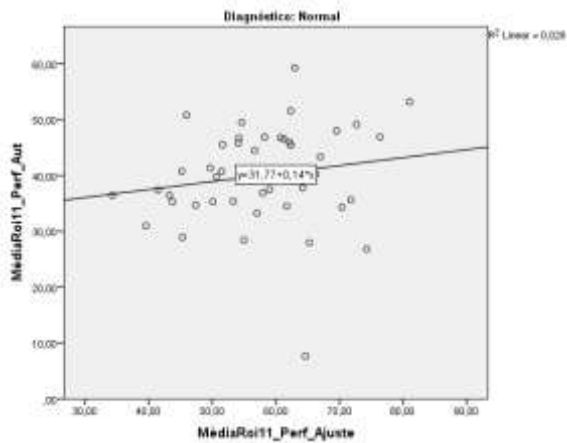
43.h. Variável: média da Roi6; Estudo: ventilação. R=0,71.



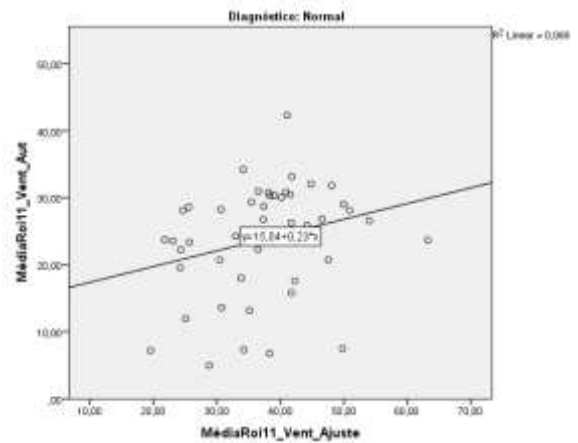
43.i. Variável: média da Roi8; Estudo: perfusão. R=0,61.



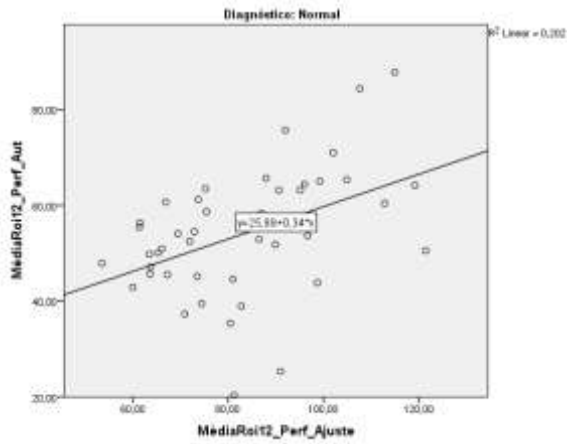
43.j. Variável: média da Roi8; Estudo: ventilação. R=0,35.



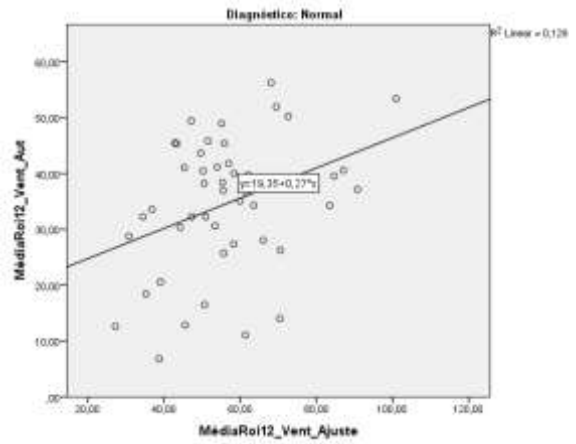
43.k. Variável: média da Roi11; Estudo: perfusão. R=0,17.



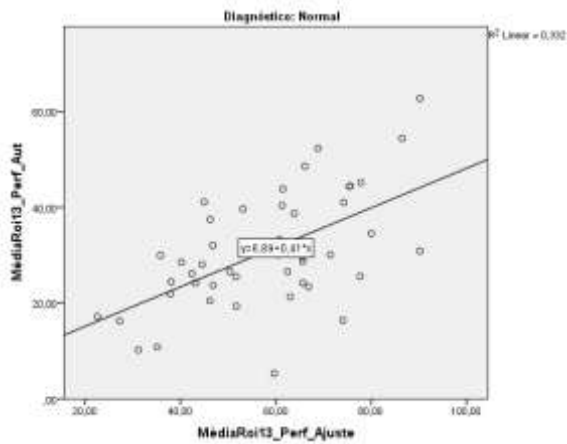
43.l. Variável: média da Roi11; Estudo: ventilação. R=0,26.



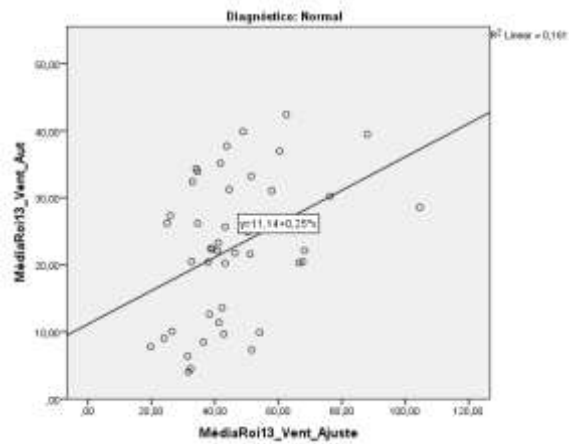
43.m. Variável: média da Roi12; Estudo: perfusão. R=0,45.



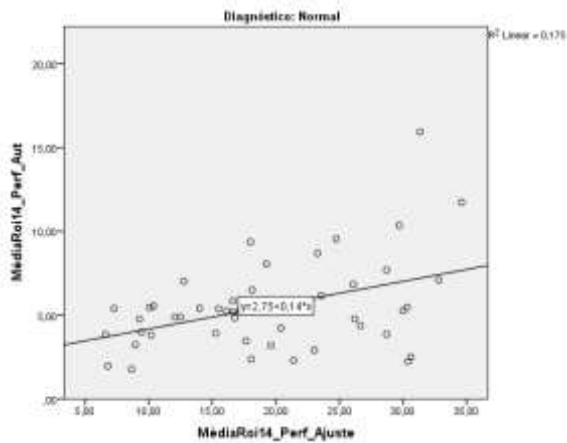
43.n. Variável: média da Roi12; Estudo: ventilação. R=0,36.



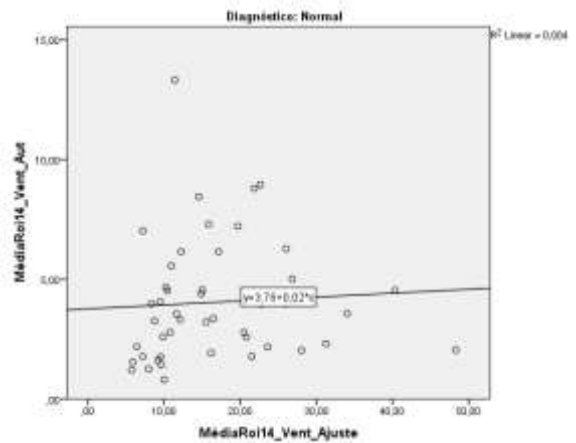
43.o. Variável: média da Roi13; Estudo: perfusão. R=0,58.



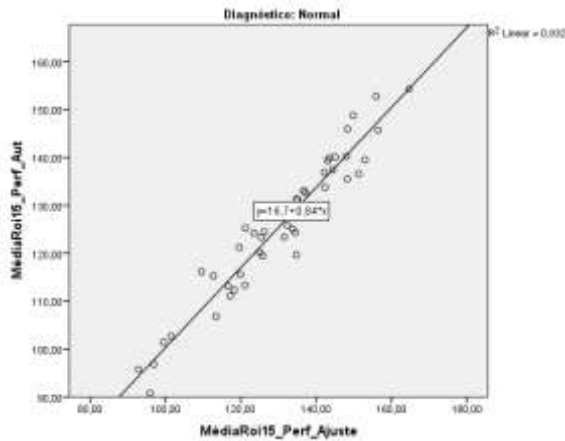
43.p. Variável: média da Roi13; Estudo: ventilação. R=0,40.



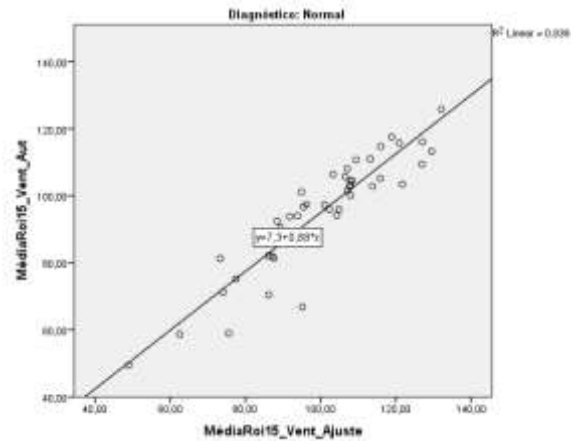
43.q. Variável: média da Roi14; Estudo: perfusão. R=0,42.



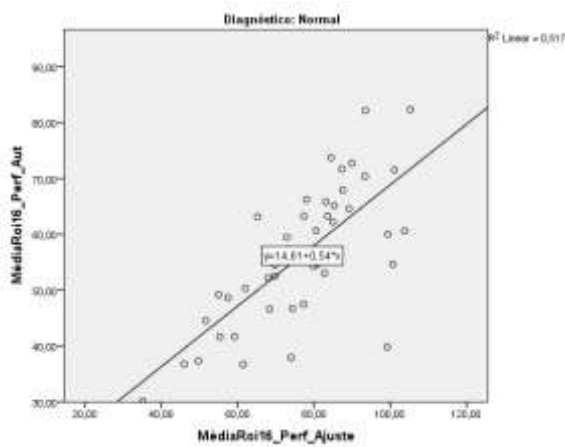
43.r. Variável: média da Roi14; Estudo: ventilação. R=0,06.



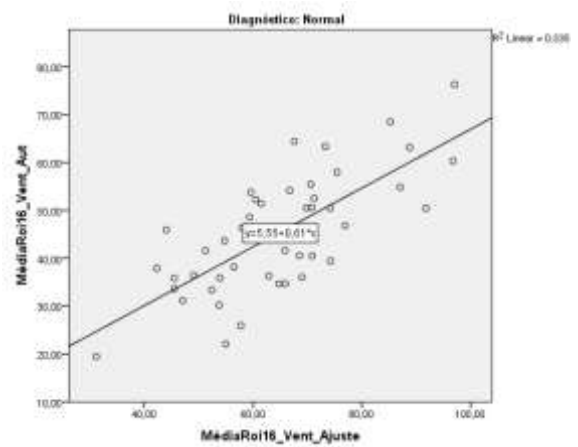
43.s. Variável: média da Roi15; Estudo: perfusão. R=0,97.



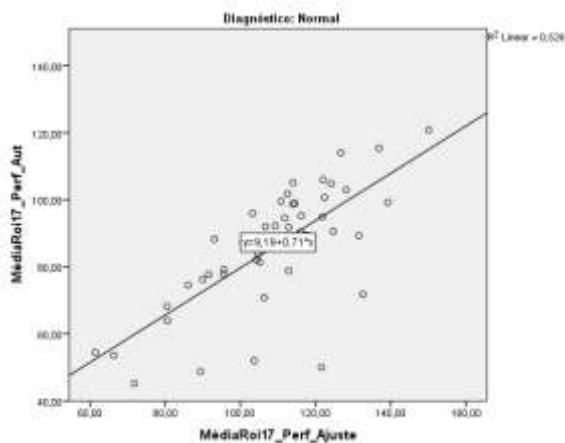
43.t. Variável: média da Roi15; Estudo: ventilação. R=0,91.



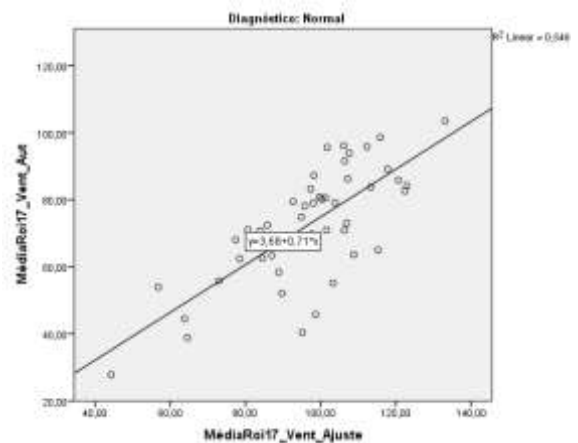
43.u. Variável: média da Roi16; Estudo: perfusão. R=0,72.



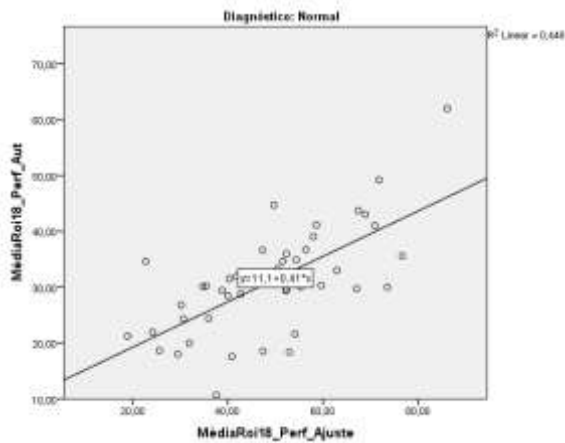
43.v. Variável: média da Roi16; Estudo: ventilação. R=0,73.



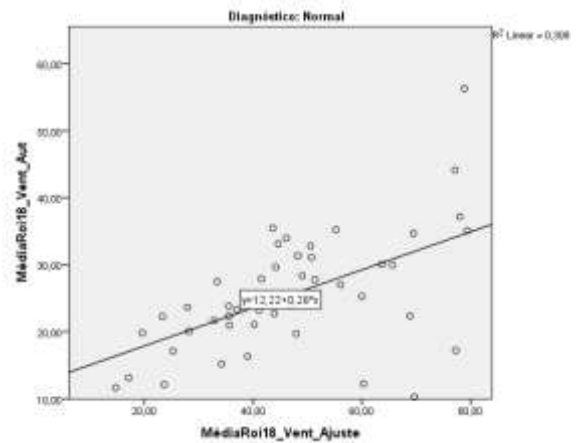
43.w. Variável: média da Roi17; Estudo: perfusão. R=0,73.



43.x. Variável: média da Roi17; Estudo: ventilação. R=0,74.



43.y. Variável: média da Roi18; Estudo: perfusão. R=0,67.



43.z. Variável: média da Roi18; Estudo: ventilação. R=0,55.

Figura 43 - Correlação entre valores médios das variáveis em processamento automático e semiautomático para amostra Normal (Projeção oblíqua posterior esquerda).

*R = $\sqrt{R^2}$

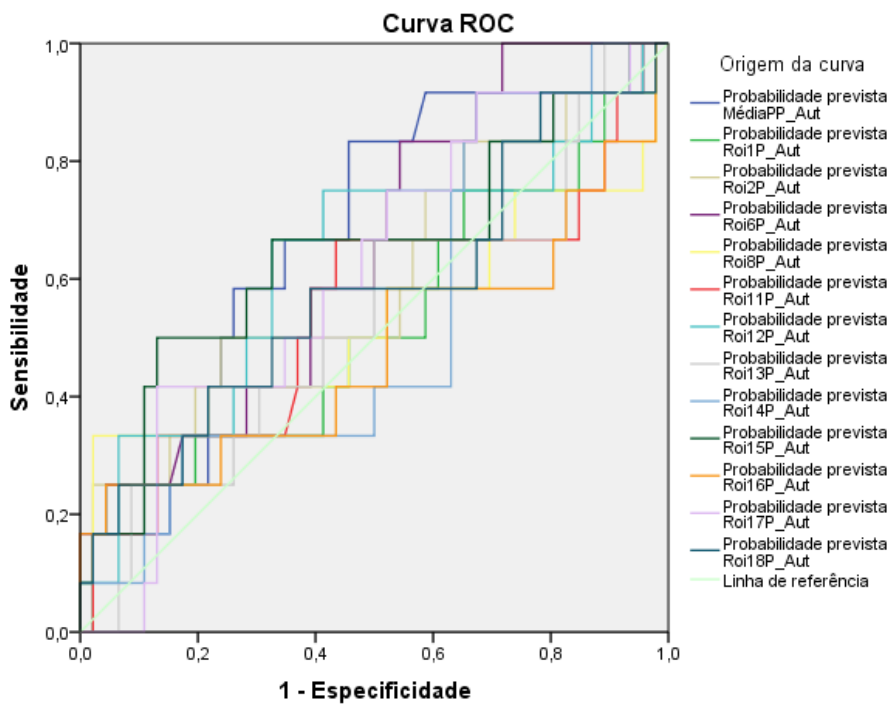


Figura 44 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção oblíqua posterior esquerda).

*AUC: Média Pulmão=0,67; Roi1=0,52; Roi2=0,60; Roi6=0,65; Roi8=0,53; Roi11=0,54; Roi12=0,63; Roi13=0,53; Roi14=0,53; Roi15=0,65; Roi16=0,48; Roi17=0,61; Roi18=0,58.

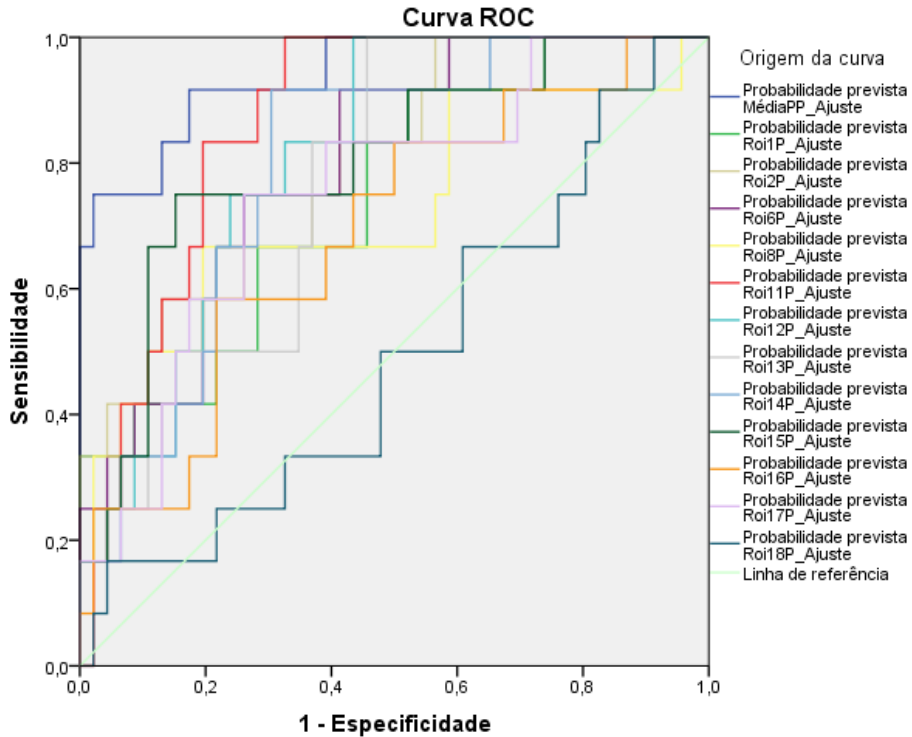


Figura 45 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de perfusão, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção oblíqua posterior esquerda).

*AUC: Média Pulmão=0,94; Roi1=0,75; Roi2=0,80; Roi6=0,80; Roi8=0,73; Roi11=0,86; Roi12=0,81; Roi13=0,77; Roi14=0,79; Roi15=0,80; Roi16=0,69; Roi17=0,75; Roi18=0,49.

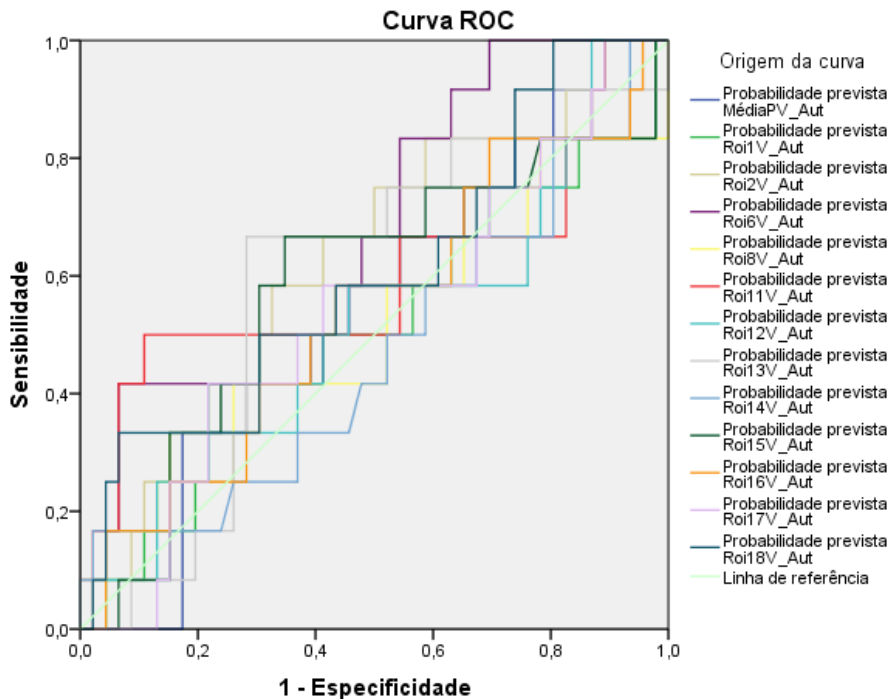


Figura 46 - Curvas ROC das variáveis em processamento automático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção oblíqua posterior esquerda).

*AUC: Média Pulmão=0,55; Roi1=0,51; Roi2=0,61; Roi6=0,67; Roi8=0,51; Roi11=0,59; Roi12=0,51; Roi13=0,60; Roi14=0,69; Roi15=0,58; Roi16=0,54; Roi17=0,54; Roi18=0,60.

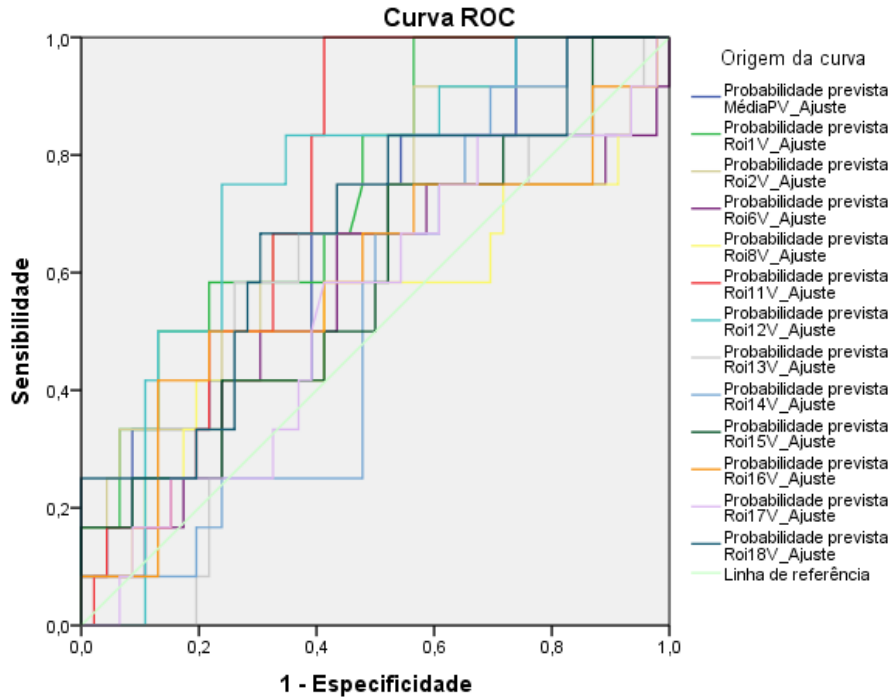


Figura 47 - Curvas ROC das variáveis em processamento semiautomático, estudo de ventilação, para análise de capacidade de diferenciação de patologia (Projeção oblíqua posterior esquerda).

*AUC: Média Pulmão=0,65; Roi1=0,74; Roi2=0,69; Roi6=0,55; Roi8=0,53; Roi11=0,74; Roi12=0,74; Roi13=0,57; Roi14=0,85; Roi15=0,59; Roi16=0,59; Roi17=0,54; Roi18=0,67.

5. Discussão dos resultados

Os valores obtidos pela análise comparativa entre as médias das variáveis para o mesmo estudo em diferentes modos de processamento, permitem perceber que nos casos onde existem diferenças estatisticamente significativas, estas se manifestam pela existência de valores estatisticamente mais favoráveis nos estudos onde o processamento foi realizado de forma semiautomática.

Foi possível verificar que existe uma tendência geral para que a média das variáveis do estudo de perfusão sejam superiores aos valores médios das mesmas variáveis do estudo de ventilação. Esta tendência verifica-se na análise de todas as projeções. Esta propensão é coincidente com o expectável num padrão clínico normal, uma vez que a atividade de radiofármaco administrada ao doente é superior no estudo de perfusão, o que se reflete na estatística de contagens do estudo e conseqüentemente nos valores médios da região. O tempo de aquisição da imagem é também um fator condicionante, uma vez que a aquisição dos estudos de ventilação e perfusão é feita com 300 e 800 kcounts no serviço de MN do Hospital Particular de Almada, seguindo as recomendações europeias, o que se reflete numa maior estatística de contagens para o estudo de perfusão ^(3,13,16).

Considerando todas as fases do processo de desenvolvimento de métodos de processamento de imagem, como outros autores já demonstraram nos seus trabalhos e tendo-se por exemplo o trabalho desenvolvido por *Sampedro F. et al.*, ao nível da quantificação de estudos renais em doentes pediátricos ⁽⁵³⁾, esta tendência para que os valores médios das variáveis processadas semiautomaticamente sejam superiores aos das processadas automaticamente seria expectável nesta fase preliminar de desenvolvimento da metodologia de processamento, uma vez que se trata de uma nova conceção (ainda que preliminar) para análise quantitativa de estudos de CVPP, o que justifica a necessidade de melhorias ao nível da segmentação de forma a aproximar os resultados de quantificação obtidos por métodos automáticos e semiautomáticos.

A partir da análise do coeficiente de correlação (R) entre as variáveis (Tabelas de resultados e gráficos de dispersão no subcapítulo 4.2), é possível verificar que na generalidade existe uma correlação forte, positiva e significativa entre as médias obtidas entre as variáveis de ambos os métodos de processamento de imagem para as projeções anterior e posterior. Verifica-se, no entanto, uma menor correlação das variáveis para as projeções oblíquas posteriores, sendo este facto mais evidente na projeção oblíqua posterior direita. Este facto aliado a uma maior dificuldade de ajuste dos contornos à região de interesse por parte dos operadores nestas projeções e à verificação da existência de valores médios das variáveis ligeiramente inferiores quando estes remetem a regiões mais periféricas da segmentação comparativamente a regiões mais interiores, leva ainda a crer que existe ainda

uma maior necessidade de ajuste do modelo segmentar nas projeções oblíquas posteriores em comparação às projeções anterior e posterior.

Verifica-se também que os valores de AUC obtidos na análise da capacidade de diferenciação da probabilidade de existência de patologia por parte dos métodos de processamento são semelhantes para cada variável, ainda que se observe de forma generalizada melhores valores de teste no modo de processamento semiautomático. Foi também possível perceber que existe uma melhor capacidade de diferenciação nos estudos de perfusão em relação aos de ventilação, uma vez que os valores de AUC são superiores nos estudos de perfusão, facto que é concordante com o referenciado na literatura, uma vez que é a análise da perfusão pulmonar que permite inferir sobre a probabilidade de existência de TEP. Verificou-se ainda em alguns casos valores de AUC favoráveis também no estudo de ventilação, facto que, complementando a análise clínica visual, pode ser indicador de probabilidade de patologia associada ao estudo de ventilação, como doença pulmonar obstrutiva crónica ^(1,3,13,16).

Numa perspetiva de análise de capacidade de diferenciação total (pulmão) foi possível perceber que de um modo geral, a análise obtém resultados favoráveis em todas as projeções, existindo apenas uma exceção a esta tendência, que acontece no pulmão esquerdo da projeção anterior onde se verificam resultados de AUC pobres. Considerando que esta observação apenas se manifesta num dos pulmões nesta projeção não é possível inferir sobre o que poderá ter influenciado este resultado, uma vez numa perspetiva local (lobular), houve variáveis onde se verificaram valores de AUC favoráveis, indicativos de uma boa capacidade de diferenciação.

Os melhores valores de AUC local encontram-se nas variáveis que representam lóbulos na base e periferias das estruturas pulmonares. Este facto vai de encontro à análise feita a cada relatório médico de exame do grupo de indivíduos da amostra patológica, onde os defeitos pulmonares se encontram maioritariamente nestas regiões, sendo este um bom indicador da capacidade que este método possui na de determinação da probabilidade de existência de patologia, uma vez que se verificou concordância entre os resultados de capacidade de diferenciação obtidos pelos métodos de processamento e as conclusões clínicas previamente obtidas. Os métodos de processamento demonstraram capacidade de identificar a probabilidade de existência de patologia nas regiões onde esta probabilidade já havia sido referenciada em relatório médico, tendo-se obtido para as variáveis correspondentes a estas regiões valores de AUC superiores, considerados estatisticamente favoráveis. Os mesmos resultados não se refletiram para regiões que não possuíam evidência patológica atestada em relatório médico, ou seja, nas variáveis correspondentes a regiões sem patologia verificaram-se valores de AUC menos capazes de distinguir a probabilidade de existência de patologia, o que vai de encontro ao esperado uma vez que não deverão existir

diferenças estatísticas entre os dados das duas amostras, saudável e patológica, para estas variáveis.

Ainda assim, este é um parâmetro que deverá ser estudado de forma mais aprofundada e com recurso a uma amostra de maior dimensão para garantir resultados mais significativos.

Numa perspetiva de possibilidade de aplicação na prática clínica, existe um fator extremamente relevante que passa por garantir que toda a região de interesse do estudo se encontra dentro da ROI que é criada. Neste método de processamento de imagem, foi feita a análise do ajuste dos valores no interior e exterior da ROI e percebeu-se que em todos os casos, e independentemente do estudo ou do modo de processamento utilizado, esta premissa era garantida, tendo os valores de ajuste sido sempre próximos de 1 (ideal).

É possível perceber que através desta metodologia de processamento os valores médios das diferentes ROI/variáveis nas projeções anterior e posterior são semelhantes. O facto de a comparação de dados ser feita através de médias e não de estatística de contagens total da região não permite verificar uma maior estatística de contagens para as projeções posteriores em relação às anteriores como seria clinicamente expectável, uma vez que existem menos estruturas que possam interferir no processo de aquisição na projeção posterior.

Apesar de as variáveis do estudo fazerem análise de valores médios e não de contagens totais da região, o facto destes valores serem semelhantes em cada estudo, perfusão e ventilação, permite perceber que regiões de fundo, onde não existem informações não estão a ser contabilizadas, como acontece com o método de processamento utilizado atualmente na prática clínica, onde as ROI são retângulos definidos em três regiões, superior, média e inferior do pulmão e onde os *pixels* de fundo são contabilizados. Outro fator que pode influenciar a informação obtida por imagem, são os casos de doentes com cardiomegalia, uma vez que a dilatação do músculo cardíaco que pode reduzir a informação que é obtida da região inferior do pulmão esquerdo, situação particularmente importante na projeção anterior, e que pode ser contornada com esta metodologia de segmentação ⁽⁵²⁾.

Neste estudo não foi analisada a variabilidade interoperador, uma vez que não era um dos objetivos do mesmo, pelo que, não se podendo inferir informação sobre a reprodutibilidade desta fase do processo. Ainda assim, contou-se com a colaboração de dois operadores, especialistas na área, para que os resultados apresentados fossem pertinentes.

Considera-se também que a utilização de exames realizados somente num serviço de MN limita as conclusões que se podem extrair deste estudo. As características da amostra reduzida limitam a extrapolação de resultados assim como a variabilidade associada poderá alterar os resultados para valores mais próximos dos expectáveis na prática clínica.

Outra limitação, está relacionada com o modelo segmentar utilizado. Este apesar de ser adaptado de um modelo criado pela GE, não parece em alguns casos, particularmente nas

projeções oblíquas, adequado às necessidades recorrentemente utilizadas na prática clínica. Adicionalmente, outro fator que deverá ser ponderado é a necessidade de se separar as regiões pulmão direito e pulmão esquerdo nas projeções oblíquas, de modo a que a segmentação permita distinguir, segmentar e quantificar as duas estruturas isoladamente. Deve-se ainda encontrar um algoritmo que possa ser aplicado à metodologia e que pondere os ajustes feitos por operadores de modo a encontrar a melhor forma de segmentar e regionalizar as estruturas de todas as projeções, tornando o processo o mais automático possível, permitindo assim reduzir a variabilidade no processamento na prática clínica.

6. Conclusões

Com este trabalho foi possível desenvolver e aprofundar conhecimentos sobre uma metodologia de processamento de imagem para segmentação e quantificação de estruturas e processos representados em imagem funcional e metabólica. Foi possível, também, desenvolver e implementar técnicas computacionais de segmentação e quantificação de estruturas, com consequente aplicação das metodologias desenvolvidas para esta área da imagem médica.

Como componente experimental, procedeu-se à construção de uma aplicação que permite segmentar e quantificar imagens planares obtidas por CVPP, recorrendo a um algoritmo computacional automático e semiautomático cuja aplicação permite fazer uma análise quantitativa das estruturas pulmonares por lóbulo. Desta forma, concluiu-se que a segmentação de toda a região de interesse de cada projeção do estudo de CVPP é independente da forma como este é processado, se automática ou semiautomaticamente.

Contudo, nesta fase, existe ainda a necessidade de proceder a ajustes por parte do operador uma vez que, de um modo geral, se verificam mais casos onde os valores obtidos pelo processamento semiautomático são melhores.

Os métodos de processamento desenvolvidos mostram-se assim promissores na avaliação destas populações, uma vez que demonstram capacidade de distinguir globalmente as probabilidades de existência de patologia identificadas em relatório médico nas diferentes projeções através da análise de curvas ROC. Conseguem ainda localizar as mesmas em função dos lóbulos pulmonares e não apenas em função de região superior, média e inferior, como recorrentemente se utiliza na prática clínica, nas regiões onde esta probabilidade já havia sido referida, não se refletindo os mesmos resultados para regiões que não possuem evidência patológica.

Consequentemente a possibilidade de aplicação dos algoritmos desenvolvidos poderá reforçar o diagnóstico e complementar a avaliação visual nos estudos de CVPP, nomeadamente no que respeita à contribuição na análise de probabilidade de existência de TEP e na quantificação pré-cirúrgica. Carece, no entanto, de uma amostra maior e uma análise futura acerca da variabilidade intra e interoperador para se afirmar com propriedade os resultados.

7. Perspetivas futuras

No seguimento do trabalho desenvolvido no presente projeto, e como perspetivas futuras, sugere-se a inclusão de uma amostra constituída por um maior número de indivíduos, na tentativa de encontrar padrões de distribuição do radiofármaco e definir de forma mais abrangente valores limite considerados como normais, a partir dos quais se consegue determinar a probabilidade de existência de patologia, melhorando neste sentido a reprodutibilidade do método. Seria também interessante estudar o desempenho de outros métodos de segmentação de forma mais aprofundada, um pouco pela necessidade de avaliar corretamente os volumes representativos das estruturas e regiões de interesse. A correlação do estudo com outras técnicas de imagem estruturais, como o caso da ressonância magnética ou radiografia, trará vantagens neste processo, embora nem sempre disponível por rotina.

Numa época de investigação translacional e de grandes avanços tecnológicos e científicos é importante ter a capacidade de proporcionar aos doentes os melhores meios de cuidados de saúde e aos profissionais as condições necessárias para que estes cuidados sejam prestados. Este facto, inclui a realização de um diagnóstico preciso, o mais cedo possível, de forma a prever e controlar o prognóstico para cada caso e ainda personalizar o tipo de tratamento mais adequado e eficaz para doentes. Assim, através dos resultados obtidos neste projeto, o desenvolvimento desta aplicação poderá trazer vantagens, tanto ao nível do diagnóstico como do prognóstico e, ainda, das decisões terapêuticas.

8. Referências bibliográficas

1. Konstantinides S V., Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014 Nov 14;35(43):3033–80.
2. Schellhaass A, Walther A, Konstantinides S, Böttiger BW. The diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism. *Dtsch Ärzteblatt Int*. 2010 Aug;107(34–35):589–95.
3. Parker JA, Coleman RE, Grady E, Royal HD, Siegel BA, Stabin MG, et al. SNM Practice Guideline for Lung Scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol*. 2012;40(3):198–203.
4. Tate SS. Anatomia & Fisiologia: Aparelho Respiratório. In: Lusociência, editor. *Anatomia & Fisiologia*. 6ª edição. 2003. p. 825–71.
5. Pinto AM. Fisiopatologia - Fundamentos e Aplicações: Fisopatologia do Aparelho Respiratório. In: Lidel, editor. *Fisiopatologia - Fundamentos e Aplicações*. 1ª edição. 2007. p. 427–34.
6. Hudák R, Kachlík D. Memorix Anatomie: Dýchací systém. In: Triton, editor. *Memorix Anatomie*. First. 2013. p. 205–24.
7. GE Medical Systems. Perfusion Analysis. In: *Lung Analysis Operator Guide*. 2003. p. 3.
8. Kowalsky R, Falen SW. Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine: Lung. In: Association AP, editor. *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine*. Second. 2004. p. 561–87.
9. Levitzky MG. Teaching the effects of gravity and intravascular and alveolar pressures on the distribution of pulmonary blood flow using a classic paper by West et al. *Adv Physiol Educ*. 2006;30(1):5–8.
10. Paulo RC. Distribuição do fluxo sangüíneo pulmonar na bronquiolite viral aguda. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78(April):133–9.
11. Heit J a. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. [Review] [96 refs]. *J Thromb Thrombolysis*21(1)23-9,. 2006;21:23–9.
12. Fallon WMO, Iii LJM. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med*. 1998;158:585–93.
13. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: PPPPart 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(8):1356–70.
14. Moser KM, Fedullo PF, Littlejohn JK CR. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA*. 1994;271:223–5.

15. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358(10):1037–52.
16. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: PPart 2. Algorithms and clinical considerations for diagnosis of pulmonary emboli with V/PSPECT and MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(9):1528–38.
17. Leblanc M, Paul N. V/Q SPECT and computed tomographic pulmonary angiography. *Semin Nucl Med*. Elsevier Inc.; 2010;40(6):426–41.
18. Roach PJ, Gradinscak DJ, Schembri GP, Bailey EA, Willowson KP, Bailey DL. SPECT/CT in V/Q scanning. *Semin Nucl Med*. Elsevier Inc.; 2010;40(6):455–66.
19. Roach PJ, Bailey DL, Schembri GP, Thomas PA. Transition from planar to SPECT V/Q scintigraphy: Rationale, practicalities, and challenges. *Semin Nucl Med*. Elsevier Inc.; 2010;40(6):397–407.
20. Eng J, Krishnan J a, Segal JB, Bolger DT, Tamariz LJ, Streiff MB, et al. Accuracy of CT in the diagnosis of pulmonary embolism: a systematic literature review. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(6):1819–27.
21. Hogg K. Diagnosis of pulmonary embolism with CT pulmonary angiography: a systematic review. *Emerg Med J*. 2006;23(3):172–8.
22. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*. The American College of Chest Physicians; 1997;112(4):974–9.
23. Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. Physics in Nuclear Medicine: Radionuclide and Radiopharmaceutical Production. In: Saunders, editor. *Physics in Nuclear Medicine*. Third. 2003. p. 45–63.
24. Padhy AK, Solanki KK. Nuclear Medicine Resources Manual. IAEA, editor. October. 2006. 188-200 p.
25. Vidal SC, Machado P, Jeckel CMM. Desenvolvimento de um método de obtenção do radiofármaco macro-agregado de albumina para marcação com 99m-Tc e aplicação em medicina nuclear. 2015.
26. Lynch J, Saggar R, Weigt S, Ross D, Belperio J. Overview of Lung Transplantation and Criteria for Selection of Candidates. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006 Oct;27(5):441–69.
27. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):972–7.
28. Instituto Português do Sangue e Transplantação. Doação e Transplantação de Órgãos – Dados da atividade de 2015. 2015;1–7.
29. Pasque MK, Cooper JD, Kaiser LR, Haydock DA, Triantafillou A, Trulock EP.

Improved technique for bilateral lung transplantation: Rationale and initial clinical experience. *Ann Thorac Surg.* 1990;49(5):785–91.

30. Ihle F, Neurohr C, Huppmann P, Zimmermann G, Leuchte H, Baumgartner R, et al. Effect of inpatient rehabilitation on quality of life and exercise capacity in long-term lung transplant survivors: A prospective, randomized study. *J Hear Lung Transplant.* 2011 Apr;30(8):912–9.

31. Win T, Tasker AD, Groves AM, White C, Ritchie AJ, Wells FC, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy to predict postoperative pulmonary function in lung cancer patients undergoing pneumonectomy. *Am J Roentgenol.* 2006;187(5):1260–5.

32. Krishnakumar R, Vijayalakshmi K, Rangarajan GK, Vinodkumar MC, Krishnamurthy A. Prediction of postoperative pulmonary reserve in lung resection patients. 2011;76(1):80–4.

33. Ali MK, Mountain CF, Ewer MS, Johnston D, Haynie TP. Predicting Loss of Pulmonary Function After Pulmonary Resection for Bronchogenic Carcinoma. *Chest.* The American College of Chest Physicians; 1980;77(3):337–42.

34. Zaidi H. Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging. Zaidi H, editor. Boston, MA: Springer US; 2006. 583 p.

35. Suri JS, Wilson DL, Laxminarayan S. Handbook of Biomedical Image Analysis Volume II: Segmentation Models Part B. Academic K, editor. New York: Plenum Publishers; 2005. 111-167 p.

36. Xu C, Pham D, Prince J. Chapter 3: Image segmentation using deformable models. *Handb Med Imaging.* 2000;129–74.

37. Dougherty G. Digital Image Processing for Medical Applications [Internet]. *Immunohematology / American Red Cross.* 2009. 485 p. Available from: www.cambridge.org/9780521860857

38. Otsu N. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Trans Syst Man Cybern.* 1979;9(1):62–6.

39. Jain AK. Fundamentals of Digital Image Processing. *Portalacmorg.* 1989. 569 p.

40. Ridler, T.W. Calvard S. Picture Thresholding Using an Iterative Selection Method. *IEEE Trans Syst Man Cybern.* 1978;8(8):630–2.

41. Sankur B, Sezgin M. Survey over image thresholding techniques and quantitative performance evaluation. *J Electron Imaging.* 2004 Jan 1;13(1):146–65.

42. McInerney T, Terzopoulos D. Deformable models in medical image analysis: a survey. *Med Image Anal.* 1996;1(2):91–108.

43. Landgren M, Sjostrand K, Edenbrandt L. An Automated System for Analysis of Renal Scintigraphy Images. *Image Anal.* 2011;489–500.

44. Marcuzzo M, Masiero PR, Scharcanski J. Quantitative parameters for the assessment of renal scintigraphic images. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol - Proc.* 2007;(February 2007):3438–41.
45. Kan Y, Yuan L, Meeks JK, Li C, Liu W, Yang J. The accuracy of V/Q SPECT in the diagnosis of pulmonary embolism: a meta-analysis. *Acta Radiol.* 2014;0(0).
46. Bajc M, Olsson C-G, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Diagnostic evaluation of planar and tomographic ventilation/perfusion lung images in patients with suspected pulmonary emboli. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2004;24(5):249–56.
47. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, von der Recke P, Petersen CL, Kristoffersen US, et al. Comparison of V/Q SPECT and planar V/Q lung scintigraphy in diagnosing acute pulmonary embolism. *Nucl Med Commun.* 2010;31(1):82–6.
48. Reinartz P, Kaiser H-J, Wildberger JE, Gordji C, Nowak B, Buell U. SPECT imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: automated detection of match and mismatch defects by means of image-processing techniques. *J Nucl Med.* 2006;47(6):968–73.
49. Yuan ST, Frey KA, Gross MD, Hayman JA, Arenberg D, Curtis JL, et al. Semiquantification and classification of local pulmonary function by V/Q single photon emission computed tomography in patients with non-small cell lung cancer: potential indication for radiotherapy planning. *J Thorac Oncol [Internet].* 2011;6(1):71–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3351273&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
50. Activity B. Dosage Card. *Eanm.* 2008;43(0):1–2.
51. Almada HP De. Cintigrafia de Perfusão e Ventilação Pulmonar - E702. In: *Procedimento para Realização de Exames.* 2017. p. 31.
52. GE Medical Systems. Appendix B – Tutorial - Perfusion Analysis. In: *Lung Analysis Overview.* 2013. p. 3.
53. Sampedro F, Domenech A, Escalera S, Carrio I. Computing quantitative indicators of structural renal damage in pediatric DMSA scans. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. SEMNIM;* 2017;36(2):72–7.

Anexo A – Modelo de reconhecimento de padrão normal para CVPP



Anexo A.1. Modelo de reconhecimento de padrão normal. Estudo de ventilação pulmonar. Projeção: anterior; pulmão direito, matriz: 75x120; escala de cor: cinzento (0-255).



Anexo A.2. Modelo de reconhecimento de padrão normal. Estudo de ventilação pulmonar. Projeção: anterior; pulmão esquerdo, matriz: 75x120; escala de cor: cinzento (0-255).



Anexo A.3. Modelo de reconhecimento de padrão normal. Estudo de perfusão pulmonar. Projeção: anterior; pulmão direito, matriz: 75x120; escala de cor: cinzento (0-255).



Anexo A.4. Modelo de reconhecimento de padrão normal. Estudo de perfusão pulmonar. Projeção: anterior; pulmão esquerdo, matriz: 75x120; escala de cor: cinzento (0-255).



Anexo A.5. Modelo de reconhecimento de padrão normal. Estudo de ventilação pulmonar. Projeção: posterior; pulmão esquerdo, matriz: 75x120; escala de cor: cinzento (0-255).



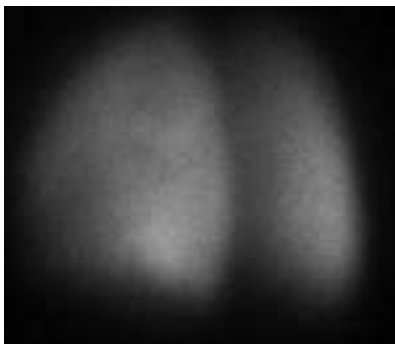
Anexo A.6. Modelo de reconhecimento de padrão normal. Estudo de ventilação pulmonar. Projeção: posterior; pulmão direito, matriz: 75x120; escala de cor: cinzento (0-255).



Anexo A.7. Modelo de reconhecimento de padrão normal. Estudo de perfusão pulmonar. Projeção: posterior; pulmão esquerdo, matriz: 75x120; escala de cor: cinzento (0-255).



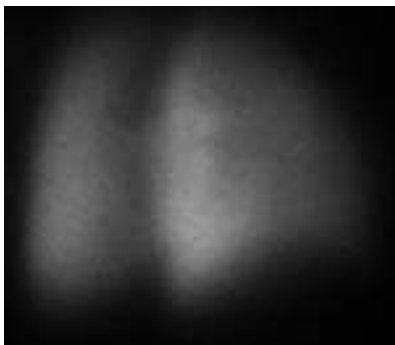
Anexo A.8. Modelo de reconhecimento de padrão normal. Estudo de perfusão pulmonar. Projeção: posterior; pulmão direito, matriz: 75x120; escala de cor: cinzento (0-255).



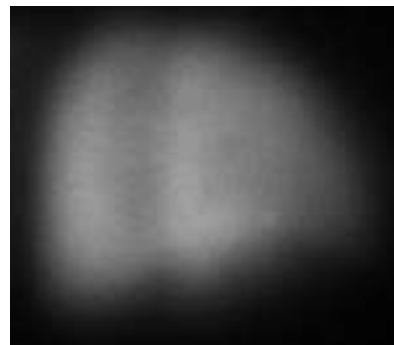
Anexo A.9. Modelo de reconhecimento de padrão normal. Estudo de ventilação pulmonar. Projeção: OPE; matriz: 150x130; escala de cor: cinzento (0-255).



Anexo A.10. Modelo de reconhecimento de padrão normal. Estudo de perfusão pulmonar. Projeção: OPE; matriz: 150x130; escala de cor: cinzento (0-255).

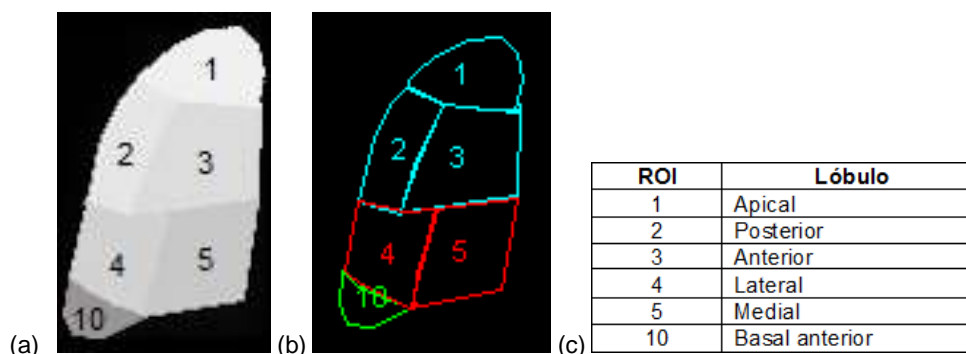


Anexo A.11. Modelo de reconhecimento de padrão normal. Estudo de ventilação pulmonar. Projeção: OPD; matriz: 150x130; escala de cor: cinzento (0-255).

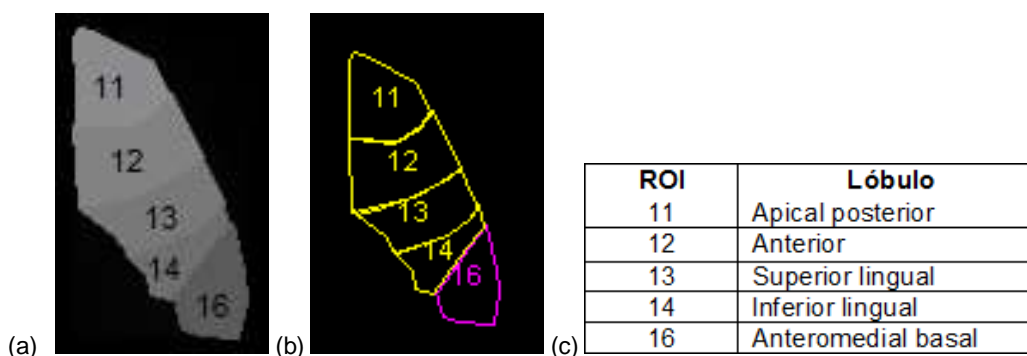


Anexo A.12. Modelo de reconhecimento de padrão normal. Estudo de perfusão pulmonar. Projeção: OPD; matriz: 150x130; escala de cor: cinzento (0-255).

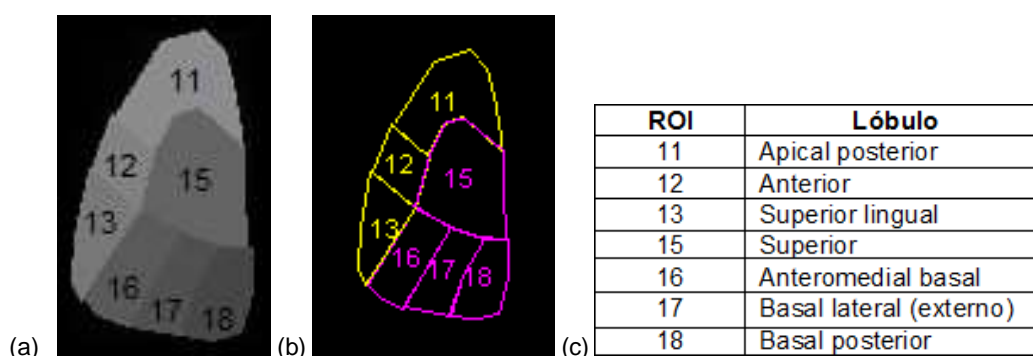
Anexo B – Modelo segmentar regional por projeção



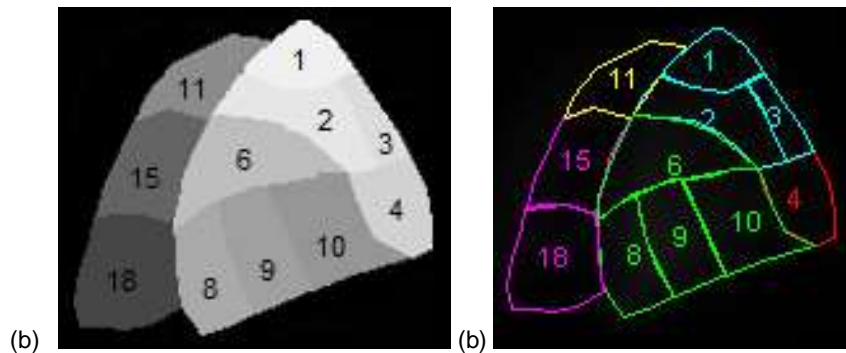
Anexo B.1. (a) Modelo segmentar. Projeção: anterior; pulmão direito, matriz: 75x120; escala de cor: cinzento (0-255). (b) Modelo segmentar GE. (c) Descrição dos segmentos.



Anexo B.2. (a) Modelo segmentar. Projeção: anterior; pulmão esquerdo, matriz: 75x120; escala de cor: cinzento (0-255). (b) Modelo segmentar GE. (c) Descrição dos segmentos.

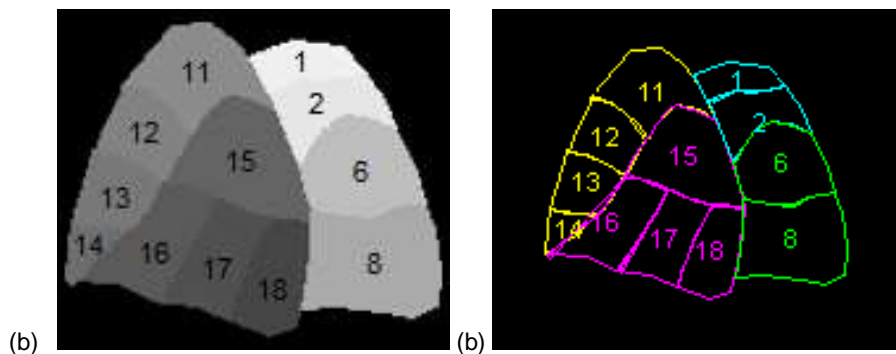


Anexo B.3. Modelo segmentar. Projeção: posterior; pulmão esquerdo, matriz: 75x120; escala de cor: cinzento. (b) Modelo segmentar GE. (c) Descrição dos segmentos.



ROI	Lóbulo
1	Apical
2	Posterior
3	Anterior
4	Lateral
6	Superior
8	Basal anterior
9	Basal lateral
10	Basal posterior
11	Apical posterior
15	Superior
18	Basal posterior

Anexo B.4. (a) Modelo segmentar. Projeção: OPD, matriz: 150x130; escala de cor: cinzento (0-255). (b) Modelo segmentar GE. (c) Descrição dos segmentos.



ROI	Lóbulo
1	Apical
2	Posterior
6	Superior
8	Basal anterior
11	Apical posterior
12	Anterior
13	Superior lingual
14	Inferior lingual
15	Superior
16	Anteromedial basal
17	Basal lateral (externo)
18	Basal posterior

Anexo B.5. Modelo segmentar. Projeção: OPE, matriz: 150x130; escala de cor: cinzento. (b) Modelo segmentar GE. (c) Descrição dos segmentos.