



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA



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

Avaliação da influência do tecido adiposo na correção dos fatores físicos que afetam as imagens de CPM: Estudo em fantoma

Marisa Silva Machado

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

Orientadores

Doutor Francisco Paulo Marques de Oliveira (*Champalimaud Centre for the Unknown*,
Fundação Champalimaud)

Doutor Durval Campos Costa (*Champalimaud Centre for the Unknown*, Fundação
Champalimaud)

Doutora Lina da Conceição Capela de Oliveira Vieira (ESTeSL/IPL)

outubro de 2018



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA



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

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

Avaliação da influência do tecido adiposo na correção dos fatores físicos que afetam as imagens de CPM: Estudo em fantoma

Marisa Silva Machado

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

Orientadores

Doutor Francisco Paulo Marques de Oliveira (*Champalimaud Centre for the Unknown*,
Fundação Champalimaud)

Doutor Durval Campos Costa (*Champalimaud Centre for the Unknown*, Fundação
Champalimaud)

Doutora Lina da Conceição Capela de Oliveira Vieira (ESTeSL/IPL)

Júri

Presidente: Doutora Cecília R.C. Calado (ISEL/IPL)

Vogais: Doutor Durval Campos Costa (*Champalimaud Centre for the Unknown*, Fundação
Champalimaud); Doutor Francisco Caramelo (Faculdade de Medicina da Universidade de
Coimbra)

outubro de 2018

Ninguém escapa ao sonho de voar, de ultrapassar os limites do espaço onde nasceu, de ver novos lugares e novas gentes. Mas saber ver em cada coisa, em cada pessoa, aquele algo que a define como especial, um objeto singular, um amigo é fundamental. Navegar é preciso, reconhecer o valor das coisas e das pessoas, é mais preciso ainda.

Antoine de Saint-Exupéry (1900-1944)

Agradecimentos

A realização deste trabalho final de mestrado contou com importantes apoios e incentivos, sem os quais não me teria sido possível chegar até aqui e que merecem o meu profundo agradecimento.

Ao Professor Doutor Francisco Oliveira, por ter aceite ser meu orientador, pela clareza, rigor e disponibilidade em me ajudar a seguir o “caminho da investigação”. Acima de tudo, obrigada pelas horas dedicadas a ajudar-me a chegar até aqui.

Ao Professor Doutor Durval Campos Costa, pela sua orientação, disponibilidade e oportunidade de desenvolver este meu projeto na Fundação *Champalimaud, Centre for the Unknown*. Agradeço toda a partilha de saber e toda a contribuição no solucionar dos problemas que foram surgindo ao longo do trabalho. Paralelamente agradeço a toda a equipa da Fundação *Champalimaud* pela disponibilidade e esclarecimentos.

À Professora Doutora Lina Vieira, que desde cedo me ajudou a encontrar o interesse pela Cardiologia Nuclear, que me motivou e ajudou a ter os materiais necessários à realização deste estudo. Agradeço todo o apoio e incentivo na construção deste trabalho.

Aos meus colegas de trabalho da Fundação *Champalimaud, Centre for the Unknown*, principalmente à Rita Oliveira, Miguel Andrade, Helena Delgado e Mariana Silva por me terem apoiado e pelo grande companheirismo que têm demonstrado ao longo deste ano.

Às minhas duas melhores amigas, Catarina Ferreira e Teresa Cola, que estão lá sempre, 24 horas por dia, que moram comigo, partilham as alegrias e as tristezas e que nunca me deixaram desistir. Obrigada. À Joana Santos, por ter sido uma grande amiga e colega de mestrado, com quem partilhei estes surpreendentes últimos dois anos.

Ao António Bettencourt, pelo carinho e amor, pelo suporte e por todo o tempo que me dedica. Obrigada por me elevares e ajudares.

Por último, e tendo consciência que sozinha nada disto teria sido possível, dirijo um especial agradecimento aos meus pais e irmã, por serem modelos de coragem, pelo seu apoio incondicional, amor, paciência imensurável para me ajudar nesta e em todas as fases da minha vida. A eles dedico todo este meu trabalho.

Resumo

A cintigrafia de perfusão do miocárdio (CPM) obtida com tomografia por emissão de fóton único (SPECT) é importante na estratificação do risco de doença coronária. A quantificação em CPM é muitas vezes sujeita a vários fatores de erro, sendo a atenuação fotônica, especialmente em indivíduos com sobrecarga ponderal, considerada como deletéria na avaliação clínica de defeitos de perfusão miocárdica. A correção de atenuação (CA) baseada nos mapas de atenuação derivados da tomografia computadorizada (CT) é o método mais usado para a correção dos efeitos da atenuação. No entanto, alguns estudos sugerem que a CA baseada em CT pode originar alguns artefactos nas imagens de CPM com possível influência na avaliação clínica. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da CA comparativamente à ausência de CA nas imagens de CPM obtidas em fantasmas antropomórficos que simulam pacientes com diferente carga ponderal.

Realizou-se um estudo contemplando 49 aquisições SPECT e CT do fantoma RSD *Alderson Phantom*, na sua configuração base e com diferentes camadas sobrepostas (torso e tecido adiposo) para simular as aquisições em doentes com diferente carga ponderal.

Todas as aquisições foram reconstruídas sem e com CA. Seguiu-se a quantificação em quatro regiões de interesse do miocárdio: septo, parede anterior, parede inferior e ápex. Foi também realizada uma avaliação qualitativa visual por um médico especialista de medicina nuclear.

Relativamente aos resultados quantitativos, nas imagens reconstruídas sem CA verificou-se uma diminuição significativa nas contagens à medida que a espessura corporal (extra-miocárdio) do fantoma aumenta, contrariamente às imagens reconstruídas com CA cujo valor de contagens não variou de forma significativa. Em termos de avaliação qualitativa, o médico especialista observou apenas pequenas variações na parede anterior em função das várias condições testadas, as quais não foram estatisticamente significativas. Em conclusão, em termos quantitativos, não há evidência de que a CA realizada com base nos mapas de atenuação da CT não compense corretamente os efeitos da atenuação fotônica. Em termos de avaliação qualitativa, e contrariamente ao esperado, não há evidência significativa, neste estudo, de que os efeitos da atenuação existentes nas imagens reconstruídas sem CA nem os possíveis artefactos que possam surgir nas imagens reconstruídas com CA possam ter influência na avaliação clínica.

Palavras-chave: SPECT, Correção de Atenuação, CT, Cintigrafia de Perfusão do Miocárdio, estudo em fantoma

Abstract

Myocardial perfusion imaging (MPI) with single-photon emission computed tomography (SPECT) is important for risk-stratification of coronary artery disease. MPI quantification obtained from available images may not be accurate due to several potential sources of error, being photon attenuation, especially in overweight patients, a significant problem. Attenuation maps derived from computed tomography (CT) are used to correct for photon attenuation (AC). The aim of this study was to evaluate the effects of non-attenuation correction (NAC) and AC in MPI based on anthropomorphic phantoms simulating patients with different attenuation profiles.

49 SPECT and CT studies of RSD *Alderson Phantom* were acquired. All SPECT imaging data were reconstructed with and without AC. Quantification of the myocardial signal (uptake) was performed in four anatomical regions of interest: septum, anterior wall, inferior wall and apex. This was done for both NAC and AC images. Qualitative evaluation was performed by a nuclear medicine physician in NAC and AC images.

The results demonstrated, as expected, statistically lower counts when the body thickness of the phantom increases and whenever attenuation correction was lacking. On the other hand, when attenuation correction was applied, there were no statistically significant count differences. In the qualitative evaluation, the nuclear medicine physician observed small anterior wall uptake variations according to the various conditions under test. However, the changes were not statistically significant.

In conclusion, there is no evidence that the effects of attenuation in overweight patients are not properly corrected when the MPI SPECT images are reconstructed with AC. In terms of qualitative visual assessment, there is no significant variation in the classification of images with and without AC.

Keywords: SPECT; Attenuation correction; CT; Myocardial Perfusion Imaging; Phantom study.

Índice Geral

Resumo	II
Abstract.....	IV
Índice de figuras.....	VI
Índice de tabelas	VIII
Lista de abreviaturas.....	IX
1. Introdução.....	1
1.1. Enquadramento clínico e caracterização epidemiológica.....	1
1.2. Fundamentos de imagem em cardiologia nuclear - A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT).....	2
1.2.1. A SPECT: princípio físico	2
1.2.2. Instrumentação	2
1.2.3. Radiofármacos	4
1.3 Reconstrução de imagem	6
1.3.1 Métodos de reconstrução em imagem médica	6
1.4 Quantificação.....	9
1.5. Fatores que afetam a obtenção dos parâmetros quantitativos na imagem de CPM e métodos de correção disponíveis:	10
2. Metodologia	14
2.1. Materiais.....	14
2.2. Protocolo de aquisição de imagens	16
2.3. Reconstrução de imagem	19
2.4. Alinhamento espacial.....	20
2.5. Análise quantitativa.....	22
2.6. Análise qualitativa.....	22
2.7. Análise estatística.....	23
3. Resultados	24
3.1. Atividades administradas e tempo entre aquisições.....	24
3.2. Análise quantitativa.....	24
3.3. Análise qualitativa.....	30
4. Discussão	32
5. Conclusões	35
Referências bibliográficas	36

Índice de figuras

Figura 1: Constituição básica e funcionamento da Câmara Gama. Adaptado de [10].	3
Figura 2: Mecanismo de captação de ^{99m}Tc - Tetrafosmina e ^{99m}Tc - Sestamibi pelo miócito. Adaptado de (12).	5
Figura 3: Estrutura molecular da ^{99m}Tc - Tetrafosmina. Adaptado de [13].	5
Figura 4: Segmentação do VE segundo os 20 segmentos, vasos (DA a laranja, CD a verde e CX a azul) e paredes (anterior, inferior, septal, lateral e apical). Adaptado de [26].	10
Figura 5: Dispersão de <i>Compton</i> . Adaptado de [29].	11
Figura 6: Diagrama esquemático da atenuação fotónica num material de espessura x Adaptado de [32].	12
Figura 7: Fantoma antropomórfico do tórax (<i>RSD Heart/Thorax Phantom</i>) [37]	14
Figura 8: Posicionamento para aquisição da imagem de SPECT do fantoma de tórax, em decúbito ventral, com Trs.	18
Figura 9: Posicionamento para aquisição da imagem de SPECT do fantoma de tórax, em decúbito ventral, com Trs e 1 camada de TA.	19
Figura 10: Posicionamento para aquisição da imagem de CT do fantoma de tórax, em decúbito ventral, com Trs e 3 camadas de TA.	19
Figura 11: Visualização dos planos transversal (A), coronal (B) e sagital (C) de um processo de alinhamento da imagem SPECT com CT.	20
Figura 12: Esquema das etapas realizadas desde o alinhamento da imagem à reamostragem da mesma.	21
Figura 13: Alinhamento de uma imagem SPECT nos planos transversal (A), sagital (B) e coronal (C) com a CT de referência após reconstrução sem CA no software 3D <i>Slicer</i>	21
Figura 14: Visualização 3D das ROIs no programa ITK-SNAP: Septo (vermelho); Parede inferior(verde); Ápex(azul); Parede anterior(amarelo);	22
Figura 15: Comparação entre septo simples NAC (sem correção), septo com Trs e septo com 3CTA (contagens/min/MBq).	25
Figura 16: Comparação entre septo simples com CA, septo Trs com CA e septo 3CTA com CA (contagens/min/MBq).	25
Figura 17: Comparação entre a parede inferior simples NAC (sem correção), parede inferior com Trs e parede inferior com 3CTA (contagens/min/MBq).	26
Figura 18: Comparação entre a parede inferior simples com CA, parede inferior Trs com CA e parede inferior 3CTA com CA (contagens/min/MBq).	26

Figura 19: Comparação entre o ápex simples NAC (sem correção), ápex com Trs e ápex com 3CTA (contagens/min/MBq).	27
Figura 20: Comparação entre o ápex simples com CA, ápex Trs com CA e ápex 3CTA com CA (contagens/min/MBq).....	27
Figura 21: Comparação entre a parede anterior simples NAC (sem correção), parede anterior com Trs e parede anterior com 3CTA (contagens/min/MBq).	28
Figura 22: Comparação entre a parede anterior com CA, parede anterior Trs com CA e parede anterior.....	28

Índice de tabelas

Tabela 1: Características do fantoma RSD (<i>Heart/Thorax Phantom</i>).	15
Tabela 2: Parâmetros de aquisição de estudos SPECT.....	16
Tabela 3: Parâmetros de aquisição de estudos CT.....	17
Tabela 4: Teste de <i>Friedman</i> aplicado aos dados em contagens/min/MBq, sem CA. ...	29
Tabela 5: Teste de <i>Friedman</i> aplicado aos dados em contagens/min/MBq, com CA. ...	29
Tabela 6: Avaliação qualitativa da captação nas paredes septal, inferior, anterior e ápex, segundo os critérios sem CA (NAC): Sem captação (S/Cap.); Normal; $\leq 50\%$ do normal e $< 50\%$ do normal.....	30
Tabela 7: Avaliação qualitativa da captação nas paredes septal, inferior, anterior e ápex, segundo os critérios com CA: Sem captação (S/Cap.); Normal; $\leq 50\%$ do normal e $< 50\%$ do normal.....	31

Lista de abreviaturas

3CTA	3 camadas de tecido adiposo
AWOSEM	<i>Attenuation weighted OSEM</i>
CA	Correção de atenuação
CD	Artéria coronária direita
CPM	Cintigrafia de perfusão do miocárdio
CT	Tomografia computadorizada, do acrónimo inglês <i>computerized tomography</i>
CTrs	Com torso
CX	Artéria circunflexa
DA	Artéria descendente anterior
DAC	Doença arterial coronária
EANM	European association of nuclear medicine
FBP	Filtered back projection
IMC	Índice de massa corporal
keV	Quiloeletrões-volt
LEHR	Low energy high resolution
NaI(Tl)	Cristais de sódio ativado com tálio
MLEM	<i>Maximum likelihood expectation maximization</i>
NAC	Sem correção de atenuação
OMS	Organização Mundial de Saúde
OSEM	<i>Ordered subset expectation maximization</i>
PMT	Tubos fotomultiplicadores, do acrónimo inglês <i>photomultiplier tube</i>
ROI	Região de interesse, do acrónimo inglês <i>Region of interest</i>
SDS	<i>Summed difference score</i>
SNR	Razão sinal ruído, do acrónimo <i>signal to noise ratio</i>
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único, do acrónimo inglês <i>single photon emission computerized tomography</i>
SPSS	<i>Statistical aackage for the social sciences</i>
SRS	<i>Summed rest score</i>
SSS	<i>Summed stress score</i>
TA	Tecido adiposo
Trs	Torso
UH	Unidades de <i>Hounsfield</i>
VE	Ventrículo esquerdo

1. Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a doença arterial coronária (DAC) continua a ser o tipo de doença cardiovascular mais comum e a principal causa de morte a nível mundial [1].

A cintigrafia de perfusão miocárdica (CPM) é uma técnica bem estabelecida na estratificação do risco de DAC [2]. Ainda que a CPM seja uma ferramenta importante na avaliação da perfusão miocárdica, o valor obtido pode não ser exato por existirem algumas fontes de erro, tais como, a atenuação e a difusão de *Compton* da radiação. Tendo em vista minimizar este efeito degradador, sugere-se a incorporação de correção de atenuação (CA) [3].

Para corrigir a atenuação existem vários métodos que podem ser utilizados sendo a CA baseada nos mapas de atenuação derivados da tomografia computadorizada (CT do acrónimo inglês *computed tomography*), a mais utilizada. A eficiência da CA com base na CT pode ser influenciada por artefactos de diversa ordem, tais como os artefactos por truncagem, erro no alinhamento dos mapas de atenuação da CT com os dados de emissão da SPECT, movimento cardíaco e características relacionadas com o paciente.

O objetivo deste estudo é avaliar os efeitos da CA comparativamente à ausência de CA em imagem de CPM em pacientes com diferente carga ponderal. De forma a simular pacientes com diferente carga ponderal este estudo foi realizado em fantasmas antropomórficos.

1.1. Enquadramento clínico e caracterização epidemiológica

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em todo o mundo. Em 2015 cerca de 17,7 milhões de pessoas morreram desta causa. Destes casos, 7,4 milhões deveram-se à DAC e 6,7 milhões foram decorrentes de AVC [1]. Em Portugal, o peso relativo das doenças do aparelho cardiovascular na taxa de mortalidade situou-se abaixo dos 30%, sendo também a principal causa de morte [4].

A DAC é uma consequência, na grande maioria dos casos, do processo aterosclerótico e consiste na insuficiência das artérias coronárias, de proporcionarem ao músculo cardíaco os nutrientes e oxigénio necessários para conservar a sua função. O processo inflamatório de aterosclerose deve-se a um estreitamento dos vasos, consequência do depósito de gorduras nas artérias coronárias [5]. A DAC é uma condição favorecida por vários hábitos e estilos de vida, como, por exemplo, a obesidade, o tabagismo, o sedentarismo, o *stress*, a alimentação

pouco equilibrada, que contribuem para o crescimento do número de casos de hipertensão arterial, diabetes e dislipidemia [5].

Atualmente apesar de se dispor de técnicas sofisticadas no uso terapêutico da DAC, continua a assistir-se a taxas de morbidade e mortalidade elevada, por isso, como forma de minimizar estas taxas, é impreterível o desenvolvimento de novas técnicas para o diagnóstico precoce. A CPM adquirida por tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT do acrônimo inglês *single photon emission computed tomography*) é um dos exames utilizados na prática clínica para estabelecer um diagnóstico de DAC e para fornecer uma estratificação de risco precisa [2].

1.2. Fundamentos de imagem em cardiologia nuclear - A tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT)

1.2.1. A SPECT: princípio físico

Após administração, distribuição e fixação do radiofármaco no órgão ou tecido alvo do paciente, a detecção externa da radiação gama (γ) emitida pelo decaimento do radioisótopo, com energias idealmente compreendidas entre os 100-150 keV, pode levar à obtenção de imagens SPECT [6]. Posteriormente à aquisição das imagens, será possível a sua interpretação pelo clínico que poderá levar a um diagnóstico.

O objetivo fundamental da imagem SPECT centra-se na aquisição de várias imagens 2D, em múltiplos ângulos, com o propósito de determinar a distribuição 3D de um determinado objeto [7] [8]. O modelo mais usado na formação das projeções a partir do objeto parte do princípio que, na ausência de atenuação ou dispersão de *Compton*, o número de fótons detetados numa linha de projeção que atravessa o objeto é proporcional ao integral da distribuição de atividade ao longo dessa mesma direção. Essa noção corresponde à transformada de *Radon* de um objeto, central a todas as técnicas tomográficas [8].

1.2.2. Instrumentação

A eficácia das aquisições SPECT depende fundamentalmente das propriedades do colimador e meios de detecção, além da reconstrução técnica. Ao longo das últimas décadas têm sido realizados vários estudos com o intuito de melhorar a eficiência na detecção dos fótons emitidos, mantendo a resolução pretendida [9].

O equipamento frequentemente utilizado como sistema de detecção em Cardiologia Nuclear é a câmara gama, desenvolvida por *Hal Anger* [7] [10], que descreveu o seu funcionamento no ano de 1957. O modelo mais básico é constituído por um colimador, cristais

de iodeto de sódio ativado com tálio (NaI(Tl)) conectados a tubos fotomultiplicadores (PMT do acrónimo inglês *photomultiplier tube*), analisador da amplitude do sinal elétrico, eletrónica que permite a discriminação da posição e consola de controlo (Figura 1).

O colimador restringe os fótons γ , emitidos em várias direções, de modo que para cada região do corpo apenas sejam detetados os que são emitidos na direção definida pelo colimador. Os colimadores são compostos por milhares de canais precisamente alinhados, que são formados por septos de chumbo [8]. Há vários tipos de colimadores projetados para limitar fótons de diferentes energias. Através da escolha apropriada do colimador, é possível ampliar ou minorar imagens, aumentar a sensibilidade de deteção e/ou aumentar a resolução espacial [8].

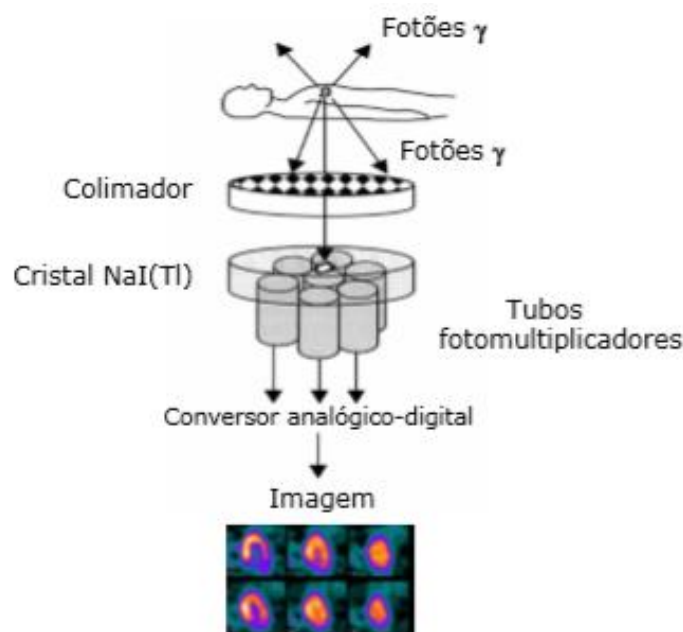


Figura 1: Constituição básica e funcionamento da Câmara Gama. Adaptado de [10].

A sensibilidade refere-se à capacidade de deteção dos fótons emitidos pelos radioisótopos. Um sistema de baixa sensibilidade deteta um número menor de fótons emitidos e um sistema de alta sensibilidade deteta um número maior. Para um dado colimador, o aumento da área ocupada pelos canais, em oposição aos septos, aumenta a sensibilidade. Na prática, isso significa canais maiores e septos mais finos. A resolução espacial refere-se à capacidade de distinção de dois pontos emissores de radiação. Quanto melhor a resolução espacial, mais próximos estão os pontos que podem ser distinguidos [8] [9]. Note-se que quanto melhor a resolução espacial menor é o seu valor. Por exemplo, uma resolução espacial de 3 mm é melhor do que uma resolução espacial de 4 mm. Existe um *trade-off* entre

sensibilidade e resolução. Por regra, um colimador que origine maior sensibilidade relativamente a outro colimador leva a uma perda de resolução espacial [8].

Os cristais de NaI (TI) também afetam a sensibilidade. Cristais com maior espessura originarão maior sensibilidade. O método de conversão dos fótons gama em luz baseia-se na absorção da energia do raio gama pelo cristal, resultante da excitação dos eletrões. Quando os eletrões retornam ao seu estado fundamental, parte da sua energia é libertada na forma de fótons luminosos [9] [11].

Para cada keV da energia dos fótons gama absorvida pelo cristal, aproximadamente 40 fótons de luz são emitidos. São posteriormente os PMT que os detetam e os convertem em sinal elétrico. A corrente elétrica produzida pelo PMT deve ser amplificada antes de ser processada. Os amplificadores são projetados para garantir que a amplitude de cada pulso seja proporcional à energia absorvida no cristal. A saída de cada um dos pré-amplificadores conectados a cada PMT é conectada aos dois terminais radiais: X +, X-, Y + e Y- que corresponde à localização determinada pelo circuito de posicionamento [8] [9] [11].

1.2.3. Radiofármacos

O grande objetivo dos estudos de CPM é avaliar a perfusão do miocárdio, diferenciar defeitos permanentes de defeitos reversíveis e determinar quais as artérias coronárias envolvidas, de forma a poder estimar a extensão do defeito. O mesmo doente realiza o estudo após prova de esforço física/farmacológica e o estudo em repouso de forma a poder ser diferenciado o defeito irreversível de defeito reversível [12] [13].

Os agentes de perfusão do miocárdio devem ter uma extração eficiente do sangue na primeira passagem, uma relação linear entre a perfusão e acumulação, particularmente em altas taxas de fluxo sanguíneo e rápida excreção dos órgãos adjacentes ao miocárdio de modo a aumentar a relação miocárdio/fundo [12]. Os dois agentes comercialmente mais utilizados e radiomarcados com ^{99m}Tc são Tetrafosmina e Sestamibi, que têm acumulação mitocondrial, como demonstrado na Figura 2.

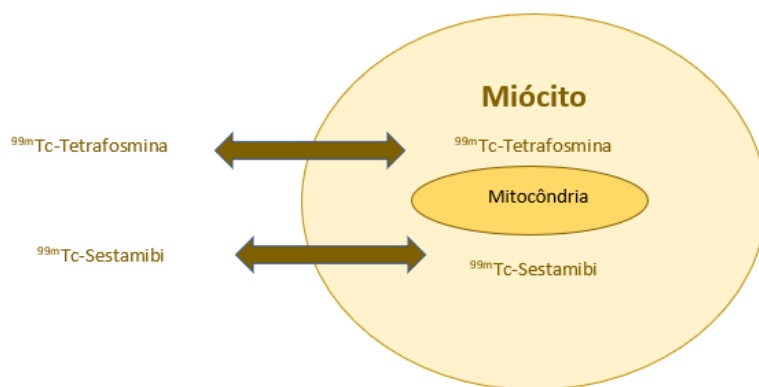


Figura 2: Mecanismo de captação de ^{99m}Tc - Tetrafosmina e ^{99m}Tc - Sestamibi pelo miócito. Adaptado de (12).

Ambos os radiofármacos entram nas células por difusão passiva devido à sua lipofília. Uma vez na célula, distribuem-se nas mitocôndrias onde ficam acumulados devido à sua carga catiónica [13]. Tanto os compostos com Sestamibi como com Tetrafosmina consistem num núcleo ^{99m}Tc escondido dentro de uma estrutura lipofílica com grupos metoxi ou etoxi no exterior para afinar a biodistribuição do complexo. A Figura 3 mostra o dioxo-completo de Tc (V com base em ligandos de difosfina) [13].

Após a injeção intravenosa do agente de perfusão do miocárdio em repouso ou durante o esforço físico/farmacológico, ambos são extraídos rapidamente para o miocárdio, apesar de Tetrafosmina ter um efeito de primeira passagem inferior a Sestamibi [12].

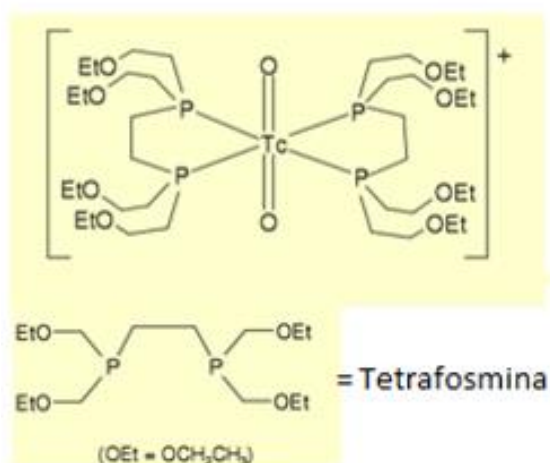


Figura 3: Estrutura molecular da ^{99m}Tc - Tetrafosmina. Adaptado de [13].

Tetrafosmina apresenta algumas vantagens relativamente a Sestamibi, nomeadamente uma depuração pulmonar e hepática mais rápida [12]. Desta forma, considerou-se neste estudo o uso deste radiofármaco, sempre que era necessário obter algum tipo de informação, como por exemplo, a biodistribuição. Higley B. *et al* demonstraram ao longo de vários estudos de biodistribuição, que a atividade miocárdica, 60 minutos após administração de ^{99m}Tc -Tetrafosmina, é de $1,2 \pm 0,4$ % e a atividade hepática de $0,7 \pm 0,5$ % [14].

1.3 Reconstrução de imagem

Os dados obtidos através da aquisição de imagens SPECT (projeções) sem reconstrução são muito difíceis de interpretar, pelo que é necessário recorrer a uma transformação ou retransformação matemática com aplicação de algoritmos de reconstrução [15].

1.3.1 Métodos de reconstrução em imagem médica

1.3.1.1. Métodos de reconstrução analíticos

As imagens tomográficas obtidas na prática clínica resultam da aplicação de algoritmos de reconstrução que se podem classificar em algoritmos analíticos, quando existe uma determinação exata da inversa da Transformada de *Radon*, ou através de aproximações sucessivas com métodos iterativos.

Entende-se por reconstrução 2D a determinação da distribuição de atividade para um dado plano ou corte do objeto, utilizando para tal as projeções do objeto medidas segundo esse plano. Designa-se igualmente por reconstrução 2D o processo de determinação de distribuição tridimensional de atividade do objeto que se obtém reconstruindo, de forma independente a atividade em cada plano. Num algoritmo de reconstrução 2D, a reconstrução de imagem é feita segundo planos perpendiculares ao eixo do sistema, o que significa que os algoritmos de reconstrução laboram com matrizes de projeção referentes a planos fixos [15] [16]. Na retroprojeção, o valor das contagens relativo a uma dada coordenada de uma projeção unidimensional é adicionado a todos os pontos da imagem que se encontrem na linha de projeção respetiva. Efetuando a retroprojeção das projeções unidimensionais segundo vários ângulos, obtém-se uma estimativa da distribuição de atividade que deu origem a essas mesmas projeções [15] [16] [17].

A amostragem finita do número de ângulos de projeções, aliada à distribuição equitativa do valor de contagens que é feita pela retroprojeção ao longo de toda a linha de projeção,

gera, no entanto, artefactos, isto é, há pontos da imagem aos quais são atribuídas contagens, mas que na realidade não possuem atividade. No limite em que o número de projeções se aproxima do infinito, esses artefactos geram um efeito de “*blurring*” [17] [18], que consiste numa dispersão de contagens a partir do ponto onde se encontra a fonte de atividade que é proporcional ao inverso da distância relativamente a este. Este efeito é uma consequência da sobreamostragem a que o ponto onde a fonte se encontra está sujeito, dado que concentra uma densidade de linhas de projeção que tende para o infinito. A resolução do problema de *blurring* consiste em filtrar a imagem retroprojetada com um determinado filtro, operação essa efetuada no espaço de *Fourier* [17]. No método de retroprojeção filtrada (FBP do acrónimo inglês *filtered back projection*) [17] [18], o filtro é aplicado diretamente às projeções unidimensionais ângulo a ângulo, retroprojetando-se depois o conjunto de projeções filtradas. Na prática, porém, a amostragem espacial finita da distribuição da atividade obriga a que o filtro seja truncado na frequência de *Nyquist*, o que impede a obtenção da distribuição de atividade de forma exata. Para além disso, o ruído estatístico existente nas projeções paralelas é amplificado pelo filtro Rampa. Portanto podem ser utilizados vários filtros antes da aplicação do filtro Rampa, como *Hann Hanning* ou *Butterworth*. [17]. O filtro *Butterworth* é um filtro passa-baixo largamente utilizado na área da Medicina Nuclear e é definido por dois parâmetros: a frequência crítica e a ordem [16].

Os métodos de reconstrução analíticos baseados em transformadas de *Fourier* e operações de retroprojeção têm uma grande importância na prática clínica por serem rápidos, estáveis e de implementação simples. Todavia, esses métodos são pouco flexíveis, sendo muito limitada a possibilidade de incorporar informação relativamente ao processo de formação da imagem, às condições físicas que lhe podem ser impostas, e ao grau de regularidade do objeto em estudo ou à forma e volume ocupado pelo mesmo [15] [17].

1.3.1.2. Métodos de reconstrução iterativos

Os métodos de reconstrução iterativos são extremamente flexíveis e podem incorporar modelos de formação de imagem, que durante o próprio processo de reconstrução corrijam o efeito de fatores de deterioração, *e.g.* a dispersão de *Compton* ou o efeito de atenuação [19]. Esta é uma vantagem evidente relativamente aos métodos analíticos. A principal desvantagem dos métodos iterativos face aos analíticos prende-se com o facto de ser uma reconstrução mais morosa, visto ser mais complexa do ponto de vista de processamento numérico [19]. O carácter não linear dos métodos iterativos pode, em raras situações, gerar comportamentos erráticos capazes de afetar acentuadamente a imagem reconstruída. Nos métodos iterativos, plano a plano, gera-se uma estimativa da distribuição da atividade no volume do objeto em estudo, que é iterativamente melhorada mediante a comparação das projeções geradas por essa estimativa com as projeções realmente medidas [16] [19]. Caso

essas duas projeções sejam diferentes, introduzem-se correções na estimativa da distribuição de atividade que são função das diferenças encontradas entre projeções. Este processo cíclico inicia-se com a distribuição de atividade normalmente nula (ou unitária), e repete-se até que as projeções geradas pela estimativa e as projeções medidas sejam iguais (dentro de uma certa tolerância previamente definida), ou que uma dada condição sobre a distribuição de atividade estimada seja satisfeita.

Os diferentes métodos iterativos existentes distinguem-se essencialmente pela maneira como realizam a comparação das projeções geradas pela estimativa e as projeções medidas, e a forma como são calculadas as correções a introduzir na estimativa da distribuição de atividade em cada nova iteração (o que também implica diferenças no tempo de processamento de cada método) [16] [17].

Os métodos iterativos comumente utilizados são a maximização do valor espectável da máxima verosimilhança (MLEM do acrónimo inglês *maximum likelihood expectation maximization*), e OSEM (*ordered subset expectation maximization*) [17].

a) Método de reconstrução MLEM

A técnica de reconstrução iterativa aplicada ao método de MLEM, considera no seu processo de emissão, a distribuição de *Poisson*. Cada iteração do algoritmo, tem em conta uma fase que envolve o cálculo da expectância, de forma a demonstrar a probabilidade da imagem reconstruída representar os dados medidos e outra, em que o algoritmo converge para a imagem que melhor se aproxima dos dados em termos de verosimilhança de *Poisson* (*Expectation-Maximization*) [20].

O método utiliza todas as projeções para cada iteração, daí que a sua exigência computacional ao nível da convergência tenha afastado este método da prática clínica. Note-se que com o aumento do número de interações, aumenta proporcionalmente o ruído, que induz instabilidades de alta frequência. Tal resulta em artefactos de alta frequência espacial na imagem, que ainda assim podem ser atenuados através de várias técnicas, como por exemplo, aplicando um filtro 3D gaussiano após a reconstrução de imagem. A resolução espacial intrínseca do filtro deve corresponder àquela que se pretende obter na imagem para um dado valor da razão sinal ruído (SNR do acrónimo inglês *signal to noise ratio*) [20].

b) Método de reconstrução OSEM

O método OSEM embora se baseie nos mesmos princípios que o MLEM, tornou-se muito utilizado pelo facto de acelerar significativamente a convergência. O OSEM consegue o ganho em velocidade de convergência ao dividir os dados em subconjuntos [21]. Em cada

iteração, a estimativa da distribuição de atividade obtida de um subconjunto é usada como estimativa inicial para o subconjunto seguinte. O processo de convergência torna-se mais rápido que o do MLEM, mas por outro lado, aumenta o ruído numérico, facto manifestado pela solução do OSEM ser diferente à do MLEM. Um melhoramento deste método é o algoritmo AWOSEM (attenuation weighted OSEM), que se baseia numa melhor modelação do ruído na imagem para conseguir uma melhor qualidade de imagem sem um custo elevado de velocidade de computação [16].

1.4 Quantificação

Estudos tomográficos em Medicina Nuclear, como o SPECT, permitem, teoricamente, a quantificação da radioatividade num determinado volume de tecido em unidades absolutas (Bq/cm^3) [22]. A eficiência da quantificação é afetada por vários fatores como dispersão fotónica, atenuação e efeito de volume parcial. Para que se possam traduzir unidades absolutas da distribuição de um radiofármaco, após aquisição das imagens tomográficas, é necessário proceder ao processamento das imagens SPECT e corrigir todos esses fatores [23].

A extração de parâmetros quantitativos em CPM é, portanto, uma das etapas fundamentais no processamento dos estudos SPECT e que por isso se tornou alvo de muitos estudos numa tentativa de melhorar o desempenho dos *softwares* para utilização clínica. Exemplo disto mesmo, foi o desenvolvimento das várias ferramentas de processamento, incorporadas em diferentes softwares, para quantificação da perfusão e função cardíacas a partir da imagem SPECT como: Emory Cardiac 4 Toolbox® (ECT, Emory University, Atlanta, GA), 4D-MSPECT® (University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, MI) e Quantitative Perfusion SPECT/ Quantitative Gated SPECT (QPS/QGS®, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA) [24] [25].

Uma das ferramentas muito utilizada na prática clínica, para quantificação da perfusão miocárdica, é baseada nos mapas polares, que se definem como sendo representações 2D da distribuição 3D do VE [25]. Usualmente estes mapas são representações de 17 ou 20 segmentos: segmentados por vasos (artéria descendente anterior (DA), artéria coronária direita (CD) e artéria circunflexa CX)) ou paredes (anterior, inferior, lateral, septal e apical) [25] como representado na Figura 4 [26]. Adicionalmente aos mapas polares, são geradas automaticamente representações das superfícies internas e externas do VE, sendo também obtidos os displays das imagens de esforço e de repouso, a reprodução automática de scores segmentares de perfusão (esforço, repouso e de reversibilidade) e também a derivação dos

scores globais: *summed stress score* (SSS), *summed rest score* (SRS) e *summed difference score* (SDS) [25].

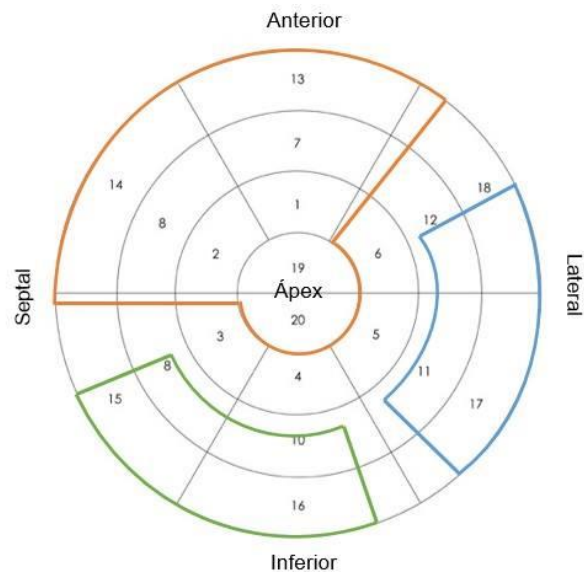


Figura 4: Segmentação do VE segundo os 20 segmentos, vasos (DA a laranja, CD a verde e CX a azul) e paredes (anterior, inferior, septal, lateral e apical). Adaptado de [26].

1.5. Fatores que afetam a obtenção dos parâmetros quantitativos na imagem de CPM e métodos de correção disponíveis:

Ainda que a imagem de CPM seja uma técnica bem instituída na avaliação da perfusão do miocárdio, existem vários fatores que influenciam a qualidade da imagem [25]. Existem fatores instrumentais, físicos e fisiológicos. Os fatores físicos dependem da interação entre a radiação emitida e a matéria em que incidem, do radionuclídeo utilizado e da configuração física do sujeito, sendo que os principais efeitos são a dispersão de *Compton* e a atenuação [27] [28]. Se a informação adquirida inicialmente sofrer algum tipo de artefacto, como atenuação fotónica ou informação derivada de radiação dispersa, as imagens reconstruídas não irão traduzir uma representação correta da distribuição do radiofármaco no objeto de estudo, o doente.

O efeito de dispersão de *Compton* é o tipo de interação mais frequente em Medicina Nuclear, e ocorre quando um fóton incidente transfere apenas parte da sua energia para um eletrão de *Compton* que é essencialmente livre – Figura 5 [29]. O eletrão liberta-se do átomo e pode atuar como uma partícula β e o fóton incidente sofre um desvio na sua trajetória (θ , ângulo de dispersão) [29].

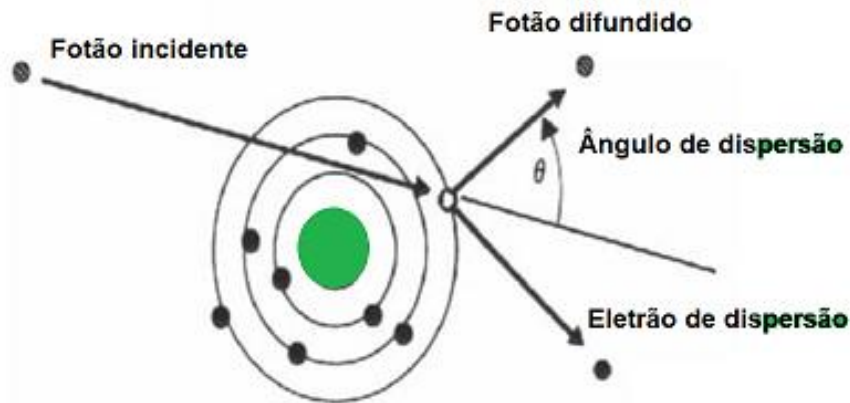


Figura 5: Dispersão de Compton. Adaptado de [29].

Desta forma, a dispersão de Compton é responsável por este efeito de *scattering*, dispersão, que ocorre em imagens SPECT devido à gama energética dos isótopos utilizados, traduzindo-se numa sobrestimação e subestimação da radioatividade presente em cada pixel da imagem reconstruída [29].

Os métodos de correção da radiação dispersa centram-se no processo de limitação da deteção dos fótons difusos ou eliminação dos fótons difusos. O método da janela do fotópico (10%, 15%, 20%), em que a fração de fótons difusos depende da energia do radionuclídeo e do meio difusor, é o método mais utilizado para minimizar o efeito em causa [30]. Outro dos métodos a ser utilizado é o da janela assimétrica – método que desloca a janela espectral para a região das altas energias. Este método melhora o contraste de imagem e da resolução espacial. O valor de deslocamento da janela depende da energia do radionuclídeo utilizado, resolução em energia do sistema de deteção e geometria do objeto. Salienta-se que esta janela assimétrica não excluiu apenas fótons difusos, rejeitando também fótons primários. O método de dupla janela ou de *Jaszczak* elimina a fração de fótons difusos através da subtração entre a imagem obtida na janela principal e a imagem na janela de *scattering* multiplicada por um fator de ponderação que depende da atividade e tamanho das regiões de interesse (ROI, do acrónimo inglês *region of interest*) [31].

A atenuação fotónica consiste numa redução da taxa de contagens (I) (fótons/cm².s) de forma não uniforme e depende da energia do fóton emitido, da composição (número atómico Z) e densidade do absorvente de espessura Δx (cm). O coeficiente de atenuação μ (cm⁻¹) determina a probabilidade de cada uma das interações originar atenuação fotónica [32]. Na Figura 6 encontra-se demonstrado o fenómeno da atenuação fotónica, que depende da energia dos fótons e do seu percurso nos tecidos [32]. Os efeitos da atenuação em SPECT dependem essencialmente da massa corporal dos doentes, da região estudada e da

localização do radiofármaco [33]. A atenuação pode tornar-se um problema quando afeta a quantificação da perfusão miocárdica nas imagens SPECT.

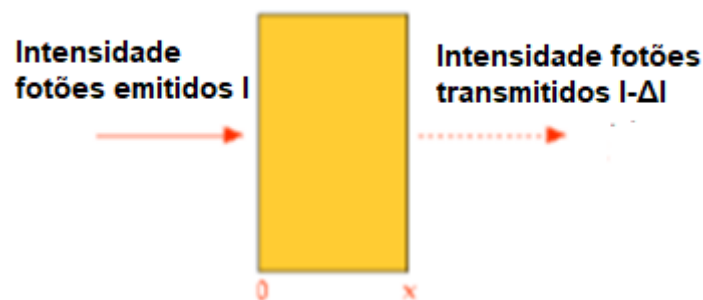


Figura 6: Diagrama esquemático da atenuação fotônica num material de espessura x Adaptado de [32].

Na reconstrução de imagens SPECT podem ser aplicados métodos de CA com o intuito de compensar a perda de informação pela atenuação ocorrida. Um dos métodos utilizados em SPECT, e largamente disponível em sistemas comerciais, é o método uniforme de *Chang* [34]. Este é um método de pós-processamento aplicado às imagens reconstruídas em SPECT, aplicado especialmente em estudos cerebrais (meio atenuador uniforme). É baseado na multiplicação da imagem pelo fator de correção $e^{-\mu x}$, onde μ é o coeficiente de atenuação e x é a distância percorrida pelos fótons dentro do objeto até serem detetados.

A CA é especialmente problemática na imagem de SPECT cardíaco devido à geometria não uniforme do tórax, que contém os pulmões, osso e tecidos moles, todos eles com coeficientes de atenuação heterogêneos [3]. Desta forma podem utilizar-se métodos, como por exemplo a CT, em que é determinado um mapa de coeficientes de atenuação do doente, especialmente quando as zonas a estudar são compostas por coeficientes de atenuação heterogêneos [3]. Assim, aplica-se um valor real de atenuação para cada tecido após reconstrução, tendo em conta a energia dos fótons dos radioisótopos utilizados e as condições de aquisição. Este método demonstra ser um dos mais precisos e de fácil operação na prática clínica.

A CT fornece imagens de alta resolução espacial (cerca de 1 mm) [3] ao nível anatómico e são representações fiáveis da atenuação dos tecidos e, portanto, fornecem a base da correção de atenuação. Existem inúmeras vantagens no uso de dados CT para correção de atenuação de dados de emissão: a CT fornece um fluxo de fótons elevado que reduz significativamente o ruído estatístico associado à correção em comparação com outras técnicas (ex. fonte de ^{153}Gd ou uso de fontes de emissão). Além disso, a escala de números de CT utilizados poder-se-á aplicar a todos os tecidos, permitindo obter os coeficientes de atenuação em qualquer energia e anula a interferência dos dados de emissão com os de transmissão.

Os dados de CT podem então ser usados para corrigir a atenuação do tecido nos exames SPECT. Como os dados de CT são adquiridos com uma matriz de maior resolução do que os dados SPECT, é necessário diminuir a resolução dos dados CT para coincidir com o SPECT. A partir dos dados do coeficiente de atenuação adquiridos com CT, os fatores de CA para os dados SPECT podem então ser determinados [15].

Ainda que as vantagens do uso da CT sejam evidentes, a eficiência da CA por CT pode ser influenciada por artefactos de diversa ordem tais como: artefactos por truncagem; erro no alinhamento dos mapas de atenuação da CT com os dados de emissão da SPECT e características relacionadas com o paciente [36]. As diferenças nos artefactos de atenuação dependem do sexo e da quantidade de material atenuante adjacente ao miocárdio pelo que um dos fatores a considerar é o índice de massa corporal (IMC), que é calculado através da razão entre o peso (em quilogramas) e o quadrado da altura (em metros) do doente [3].

O potencial da CA por CT parece aumentar de forma exponencial quando associado a pacientes com IMC superior a 25 (pré-obesos e obesos), uma vez que nos mesmos, haverá atenuação fotónica proporcional. Nestes doentes, ocorre uma aparente diminuição do número real de contagens devida à perda de energia dos fotões [3] [6]. Se o efeito da atenuação não for compensado, serão afetadas a qualidade e conseqüentemente a quantificação da imagem de CPM. A atenuação mamária, diafragmática e abdominal resulta em variações regionais marcantes na atividade observada no miocárdio que não estão relacionadas com a perfusão miocárdica [33]. Por exemplo, a densidade mamária é superior em mulheres, quando comparada com homens que possuam o mesmo IMC [28]. Em pacientes do sexo feminino, o expectável será maior atenuação na parede anterior, precisamente devido à densidade mamária. Existem além disso estudos que apontam para o facto da CA em pacientes do sexo feminino estar frequentemente relacionada com resultados falsos positivos para lesões a nível do território cardíaco irrigado pela DA, território este correspondente à parede anterior e septal onde, como anteriormente referido, são frequentemente encontrados artefactos de atenuação [10].

Em relação ao sexo masculino, é frequente a presença de artefactos de atenuação na parede inferior devido à atenuação diafragmática bem como na parede anterior relacionada com o aumento do volume abdominal [10].

2. Metodologia

2.1. Materiais

Consideraram-se dificuldades éticas e financeiras relacionadas com a repetição do mesmo estudo num mesmo paciente, em que por exemplo, a exposição do doente é desaconselhada em termos dosimétricos. Desta forma, o trabalho desenvolvido para este projeto seguiu uma metodologia baseada no fantoma antropomórfico do tórax (RSD *Heart/Thorax Phantom*) [37], de características descritas na Tabela 1, e ao fantoma de torso (RSD, *Thorax Overlay Phantom*). A utilização de fantasmas permite a simulação de órgãos do corpo humano e permite criar situações controladas para testar/melhorar o método de quantificação absoluta, que converte o valor das contagens na imagem em valor de atividade absoluta correspondente.



Figura 7: Fantoma antropomórfico do tórax (RSD *Heart/Thorax Phantom*) [37]

No interior do fantoma do tórax foram incluídos os pulmões, coração e o fígado (Figura 7). Os pulmões são constituídos por bolas de poliestireno, enquanto que o coração e o fígado foram preenchidos com ^{99m}Tc diluído em água. A escolha deste radionuclídeo deve-se ao facto de ser usado na marcação Tetrafosmina, um dos principais radiofármacos utilizados em estudos de CPM, c.f. no ponto 1.2.3.

Tabela 1: Características do fantoma RSD (*Heart/Thorax Phantom*) [37].

Características			
Densidade de massa(g/cc)	Osso cortical	1,88	
	Osso esponjoso	1,16	
Coefficiente de atenuação linear medido em 140 keV (cm^{-1}) para a componente cortical		0,28	
Volume Cavidade Torácica (mL)		8200	
Coração	Câmaras cardíacas (mL)	284	
	Parede miocárdica (mL)	238	
	Volume dos 3 defeitos	Parte superior (mL)	41,70
		Parte média (mL)	13,50
		Parte inferior (mL)	8,90
Volume fígado (mL)		980	
Volume pulmão direito (mL)		1134	
Volume pulmão esquerdo (mL)		907	

Com o propósito de calcular a atividade de ^{99m}Tc a preencher no coração e no fígado, recorreu-se à *Guideline da European Association of Nuclear Medicine (EANM)* [2], tendo sido considerado o valor de referência, para um paciente normal, de 600 MBq – utilizado no protocolo de dois dias no estudo de CPM.

Atendendo a que, Higley B. *et al* [14], quando estudou a biodistribuição normal de ^{99m}Tc -Tetrafosmina no corpo inteiro, verificou que 60 minutos após injeção de ^{99m}Tc -Tetrafosmina, 1,5% da atividade administrada se fixa no miocárdio e 1% no fígado, calculou-se uma atividade padrão de 9 MBq para o miocárdio e 6 MBq para o fígado. Deste modo, para cada experiência, são colocadas no coração e fígado atividades nesta grandeza de valores. Como as aquisições são repetidas com diferentes camadas de atenuação, a correção para o decaimento da atividade será sempre efetuada de acordo com a equação do decaimento (equação 1), onde A é a atividade em Bq ao fim de t segundos para a atividade inicial A_0 , sendo λ a constante de decaimento do ^{99m}Tc .

$$A = A_0 \times e^{-\lambda \times t} \quad \text{(equação 1)}$$

Tendo em vista a simulação do TA, recorreu-se a banha de porco (100 % de lípidos, proveniente de gordura animal) colocada em pequenos sacos do tipo dos usados para fazer "cubos" de gelo. Cada camada de gordura foi sobreposta ao torso (Trs) de forma a incluir todo o diâmetro do fantoma de tórax, e caracteriza-se por ter uma espessura média de 1 cm.

2.2. Protocolo de aquisição de imagens

Na aquisição dos dados foram seguidas as recomendações da *Guideline* da EANM [2] devidamente ajustadas às necessidades do protocolo. Os estudos SPECT do miocárdio, com recurso ao fantoma antropomórfico (RSD *Heart/Thorax Phantom*) [37], foram adquiridos com recurso à Câmara Gama do modelo *BrightView* (Philips Healthcare, Netherlands, Europa), com dois detetores equipados com os colimadores de baixa energia e alta resolução (LEHR). Na tabela 2 indicam-se os parâmetros usados na aquisição dos 49 estudos de SPECT cardíaco, incluídos no presente estudo.

Tabela 2: Parâmetros de aquisição de estudos SPECT.

Parâmetros	
Geometria de deteção	Perpendicular (90° para cada detetor)
Janela de Energia	20%, assimétrica com Offset de 3% para a direita
Órbita	180.º (45.º OAD para 45.º OPE) em decúbito dorsal e 180.º (45.º OAE para 45.º OPD) em decúbito ventral
Tipo de Órbita	Não circular contínua, CCW
Intervalo Angular	6º
N.º de Projeções	64 (32 <i>per</i> detetor)
Matriz	64X64
Zoom	1,46
Tempo/imagem	25 segundos
Tempo total de aquisição	13 minutos

Tabela 3: Parâmetros de aquisição de estudos CT.

Parâmetros	
Nº cortes/rotação	16
Cristais	GOS
FOV axial(cm)	70
Espessura de corte (mm)	3
Voltagem (kVp)	120
Intensidade de corrente (mAs)	34
Pitch	0,94
Colimação (mm)	16 × 0,75

Posteriormente às aquisições SPECT, realizaram-se aquisições de CT recorrendo ao tomógrafo PET/CT, modelo *Gemini TF* (Philips Healthcare, Netherlands, Europe), de acordo com os critérios da tabela 3.

Para a recolha dos dados foram criados 2 grupos, tendo em conta o posicionamento do fantoma: posicionamento em decúbito dorsal e decúbito ventral.

- 29 estudos adquiridos com o fantoma em decúbito dorsal, com vista a simular a atenuação mamária no sexo feminino;
- 20 estudos adquiridos com o fantoma em decúbito ventral com o intuito de simular a atenuação diafragmática no sexo masculino.

De entre os 49 estudos:

- 10 aquisições foram realizadas com o fantoma do tórax: 6 aquisições em decúbito dorsal e 4 em decúbito ventral;

- 10 aquisições com o fantoma do tórax + Trs (exemplo na figura 8): 6 aquisições em decúbito dorsal e 4 em decúbito ventral;
- 10 aquisições com o fantoma do tórax + Trs +1 camada de TA (1cm) (exemplo na figura 9): 6 aquisições em decúbito dorsal e 4 em decúbito ventral;
- 10 aquisições com o fantoma do tórax + Trs + 2 camadas de TA (2cm): 6 aquisições em decúbito dorsal e 4 em decúbito ventral;
- 9 aquisições com o fantoma do tórax + Trs + 3 camadas de TA (3cm) (exemplo na figura 10): 5 aquisições em decúbito dorsal e 4 em decúbito ventral.



Figura 8: Posicionamento para aquisição da imagem de SPECT do fantoma de tórax, em decúbito ventral, com Trs.



Figura 9: Posicionamento para aquisição da imagem de SPECT do fantoma de tórax, em decúbito ventral, com Trs e 1 camada de TA.



Figura 10: Posicionamento para aquisição da imagem de CT do fantoma de tórax, em decúbito ventral, com Trs e 3 camadas de TA.

2.3. Reconstrução de imagem

Após a aquisição dos estudos, procedeu-se ao processamento das imagens SPECT, com recurso à estação de trabalho dedicada, *Extended Brilliance Workspace (EBW) EBW.NM 1.0P v4.0.3.5 2009/07/14, Philips Healthcare*. O processo de reconstrução e orientação dos cortes dos dados SPECT foi realizado com recurso ao pacote de ferramentas fornecido pelo

software *AutoSPECT®Plus* disponível na EBW. Recorreu-se ao algoritmo de reconstrução OSEM otimizado, pressupondo 2 iterações e 16 *sub-sets*, com filtro *Butterworth*, frequência de corte de $0,4 \text{ cm}^{-1}$, ordem 10, sem correção para a atenuação.

Seguiram-se as reconstruções com correção para a atenuação, recorrendo ao software *AutoSPECT®Plus*, Pro Factory Preferences, General CTAC. Aplicou-se também o algoritmo de reconstrução OSEM otimizado anteriormente mencionado. Como os CT foram adquiridos fora da câmara gama, foi necessário fazer o alinhamento da imagem de SPECT reconstruída sem correção de atenuação e o respetivo CT antes da reconstrução do SPECT com correção de atenuação. Este processo de alinhamento foi realizado de forma manual no *AutoSPECT®Plus*, Pro Factory Preferences. Na Figura 11 encontra-se demonstrado o processo de alinhamento de um estudo SPECT e com o CT.

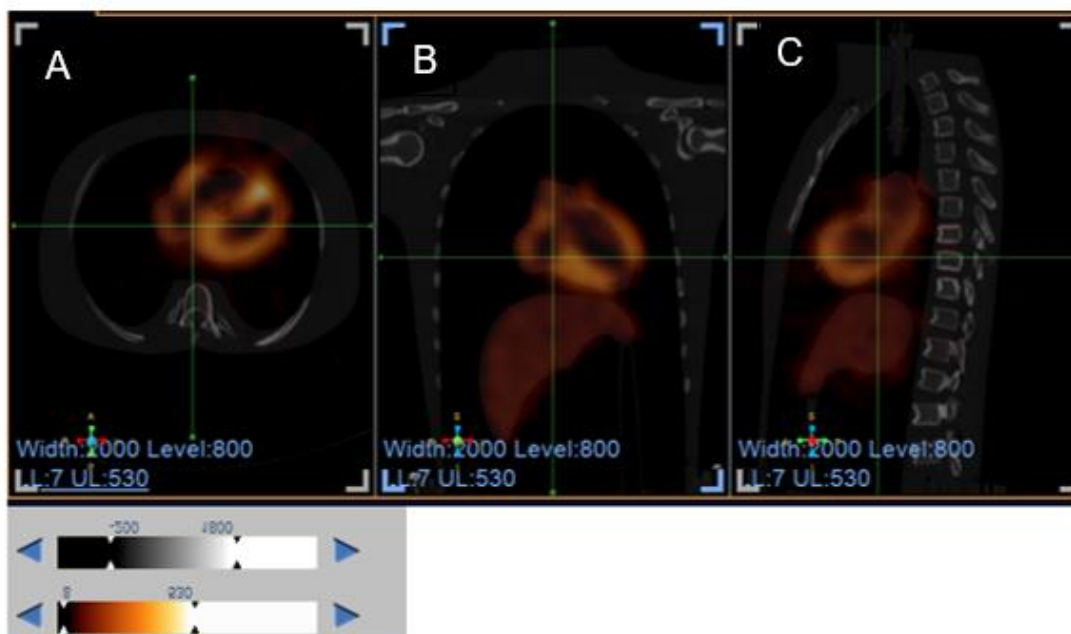


Figura 11: Visualização dos planos transversal (A), coronal (B) e sagital (C) de um processo de alinhamento da imagem SPECT com CT.

2.4. Alinhamento espacial

Com o objetivo de alinhar todas as imagens SPECT obtidas recorreu-se ao *software 3D Slicer 4.8.1* [38] desenvolvido pelo *Surgical Planning Laboratory* (Brigham Hospital) em conjunto com o *Artificial Intelligence Laboratory Massachusetts Institute of Technology (MIT)*, que fornece um vasto conjunto de aplicações à imagem médica. Os alinhamentos espaciais das imagens SPECT com as de CT podem ser conseguidos através de transformações espaciais

rígidas, em que se preservam as estruturas anatómicas. Essas transformações podem ser definidas pelo operador ou usando as ferramentas de registo automáticas. Posteriormente ao alinhamento das imagens realizou-se uma reamostragem dos estudos.

Na Figura 12 encontram-se esquematizadas as etapas realizadas desde o alinhamento das imagens até à reamostragem das mesmas.

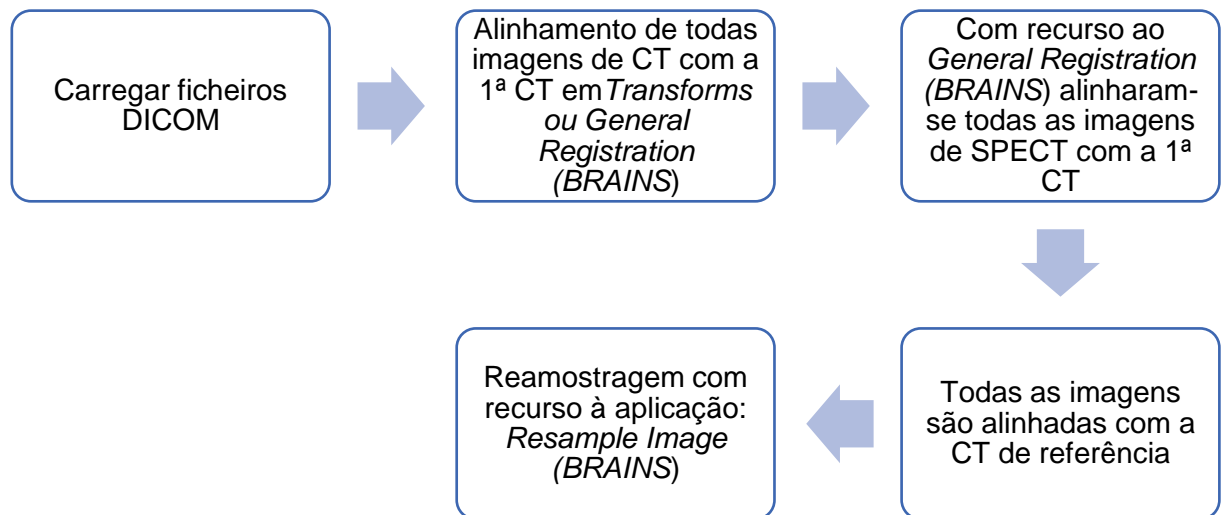


Figura 12: Esquema das etapas realizadas desde o alinhamento da imagem à reamostragem da mesma.

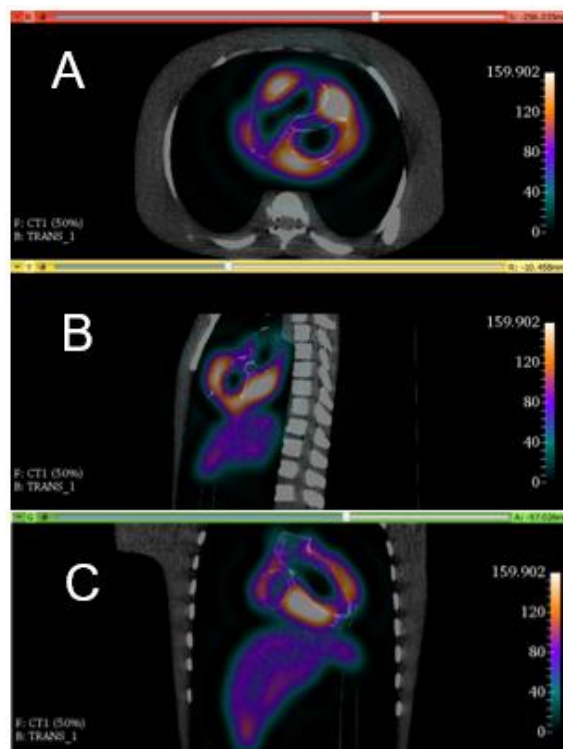


Figura 13: Alinhamento de uma imagem SPECT nos planos transversal (A), sagital (B) e coronal (C) com a CT de referência após reconstrução sem CA no software 3D Slicer.

Na Figura 13 visualiza-se um processo de alinhamento da imagem de SPECT com a CT de referência após reconstrução sem CA, com recurso ao *software 3D Slicer 4.8.1*. Na figura apresentada é possível verificar a sobreposição das imagens SPECT com CT após terem sido utilizadas ferramentas de registo automáticas.

2.5. Análise quantitativa

Realizou-se a análise quantitativa dos dados, com recurso ao *software 3D Slicer 4.8.1*, desenhando-se ROIs nos estudos SPECT, em quatro paredes identificadas: septo, parede anterior, ápex e parede inferior, como apresentado na Figura 14. A avaliação foi realizada tendo em conta as três seguintes condições: 1) fantoma do tórax simples, 2) fantoma de tórax com torso (CTrs), 3) fantoma do tórax CTrs e 3 camadas de tecido adiposo (3CTA). Nesta avaliação compararam-se os estudos SPECT sem CA em função das diferentes camadas de atenuação e os estudos SPECT com CA também em função das diferentes camadas de atenuação.

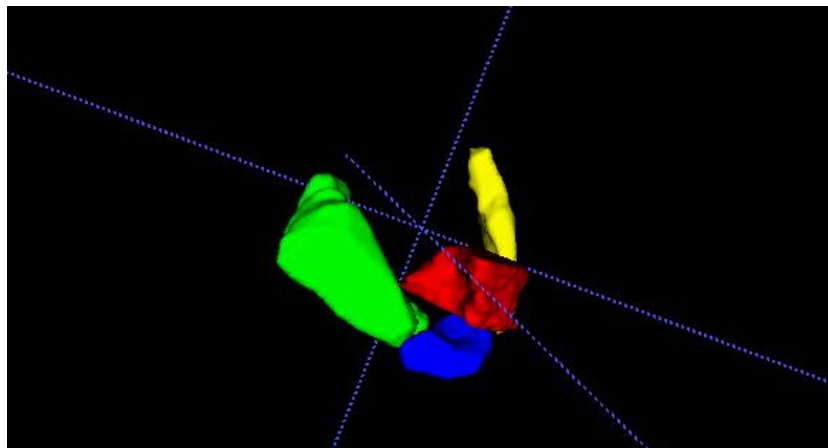


Figura 14: Visualização 3D das ROIs no programa ITK-SNAP: Septo (vermelho); Parede inferior (verde); Ápex (azul); Parede anterior (amarelo);

2.6. Análise qualitativa

Foi proposto a um médico especialista em Medicina Nuclear que realizasse uma análise qualitativa dos estudos. As quatro paredes identificadas foram avaliadas de acordo com uma classificação previamente estabelecida em quatro níveis: Sem captação, captação normal e captação anormal, sendo esta última dividida em captação $\leq 50\%$ do normal e $> 50\%$ do normal. A avaliação foi realizada considerando as três condições anteriormente referidas,

fantoma do tórax simples, fantoma do tórax CTrs e fantoma do tórax CTrs e 3CTA. A apreciação foi feita nos estudos sem CA e posteriormente nos estudos reconstruídos com CA.

2.7. Análise estatística

Todas as variáveis em estudo foram analisadas recorrendo ao programa *International Business Machine Statistics Package for the Social Sciences* (IBM-SPSS®) versão 23. Considerando o objetivo deste trabalho e a natureza das variáveis quantitativas em estudo, procedeu-se à análise descritiva dos dados, *i.e.* expressos em média (m), desvio padrão (σ) e mediana (med). Com base em Marôco [39], realizaram-se estudos de inferência estatística de forma a estudar o efeito das camadas de atenuação sem CA e com CA. Para tal, aplicou-se o teste estatístico não paramétrico de *Friedman* para amostras emparelhadas. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Para a análise estatística da avaliação visual qualitativa realizada pelo médico especialista, usou-se o teste de McNemar para amostras emparelhadas, com o intuito de aferir se a avaliação do médico variou significativamente em função das camadas de atenuação e se variou em função de ter sido feita a reconstrução com e sem CA.

3. Resultados

3.1. Atividades administradas e tempo entre aquisições

Para o coração, a atividade média (m) \pm desvio-padrão (σ) medida no calibrador de poço para cada experiência (10 experiências) foi de $9,91 \pm 1,06$ MBq correspondendo à atividade real no momento do início da aquisição de dados de $8,71 \pm 1,73$ MBq, no caso do fantoma simples; $8,36 \pm 1,57$ MBq para o fantoma com Trs; $8,09 \pm 1,44$ MBq para o fantoma com Trs e 1 camada de TA; no fantoma com Trs e 2 camadas de TA foi de $7,82 \pm 1,41$ MBq e $7,81 \pm 1,07$ MBq no fantoma com Trs e 3 camadas de TA.

3.2. Análise quantitativa

Atendendo às 49 aquisições, os dados foram divididos em resultados sem CA e com CA. Procedeu-se à normalização dos dados, com o intuito de possibilitar a sua comparação. Assim, todos os dados são referidos em contagens/minuto/MBq.

Foi realizada uma análise individual por parede, considerando as três seguintes condições: 1) fantoma do tórax simples, 2) fantoma de tórax CTrs, 3) fantoma do tórax CTrs e 3CTA, sem CA e com CA. Visualmente, e de forma geral, quando aplicadas as três condições referidas, observam-se diferenças entre aplicar CA e não utilizar CA.

Na figura 15 observa-se uma diminuição acentuada do número de contagens/min/MBq quando se aplica o Trs e as 3 camadas de TA no caso do septo em relação à aquisição inicial onde não foi aplicada qualquer camada extra de atenuação. Quando é aplicada a CA não se manifesta essa tendência, como mostrado na figura 16. O mesmo se observa da análise das figuras 17 a 22 relativas à parede inferior, ápex e parede anterior. A região do ápex não apresenta uma diminuição tão bem definida como as outras regiões nos casos sem CA.

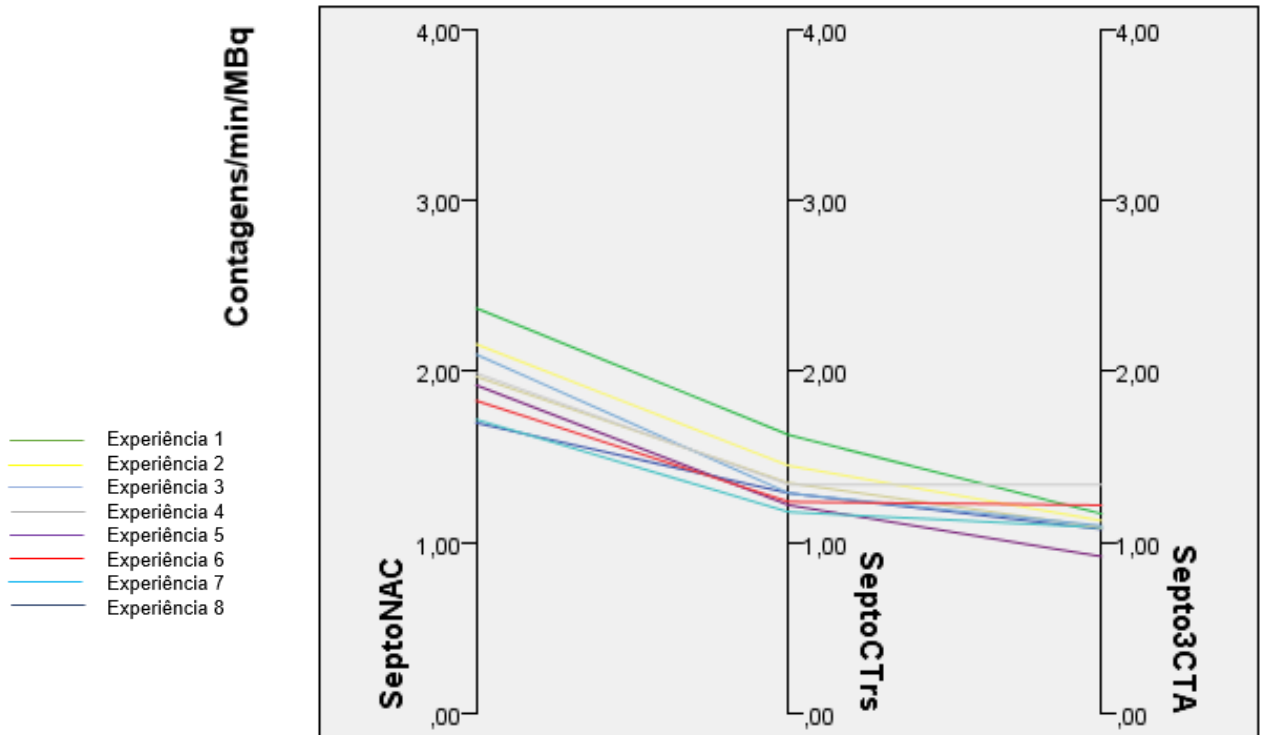


Figura 15: Comparação entre septo simples NAC (sem correção), septo com Trs e septo com 3CTA (contagens/min/MBq).

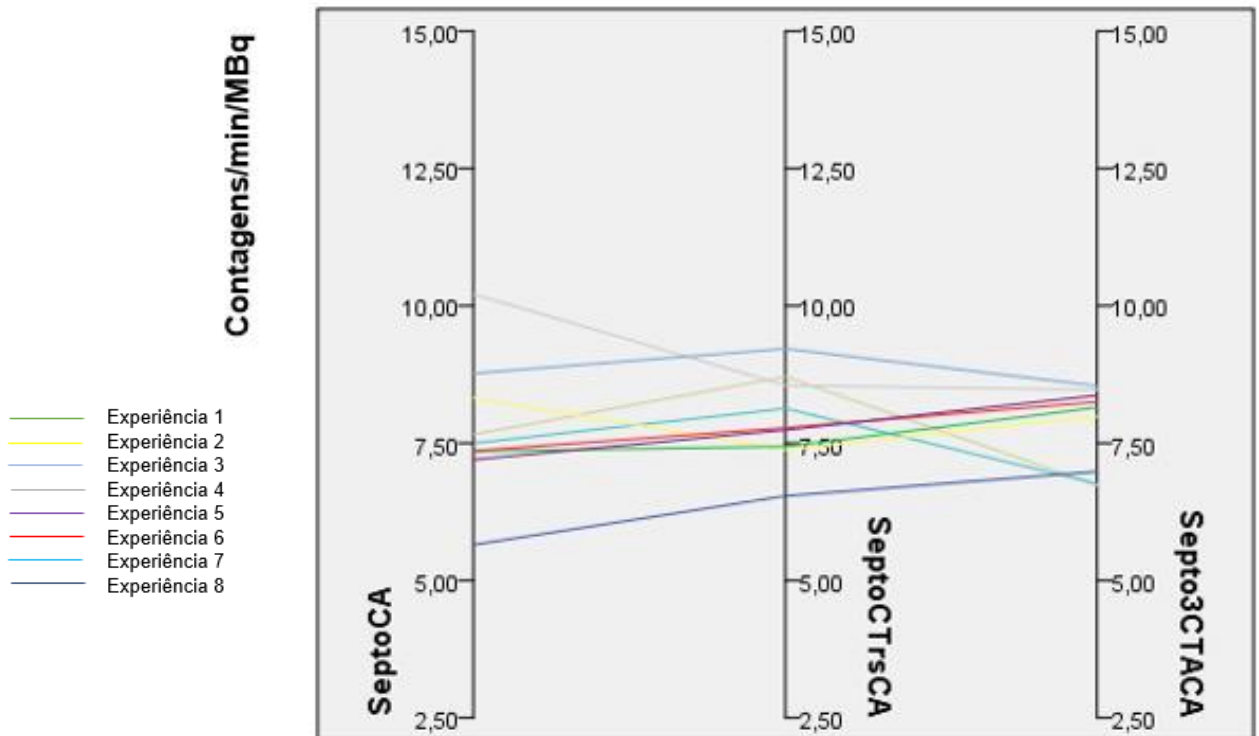


Figura 15: Comparação entre septo simples com CA, septo Trs com CA e septo 3CTA com CA (contagens/min/MBq).

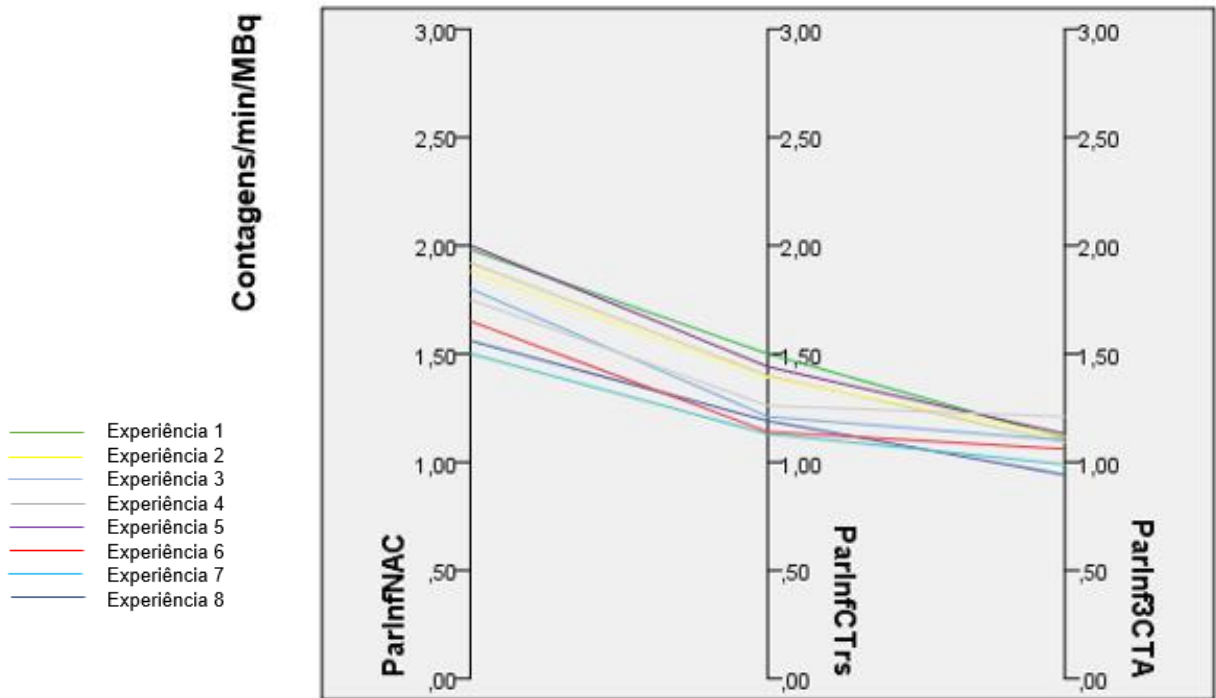


Figura 16: Comparação entre a parede inferior simples NAC (sem correção), parede inferior com Trs e parede inferior com 3CTA (contagens/min/MBq).

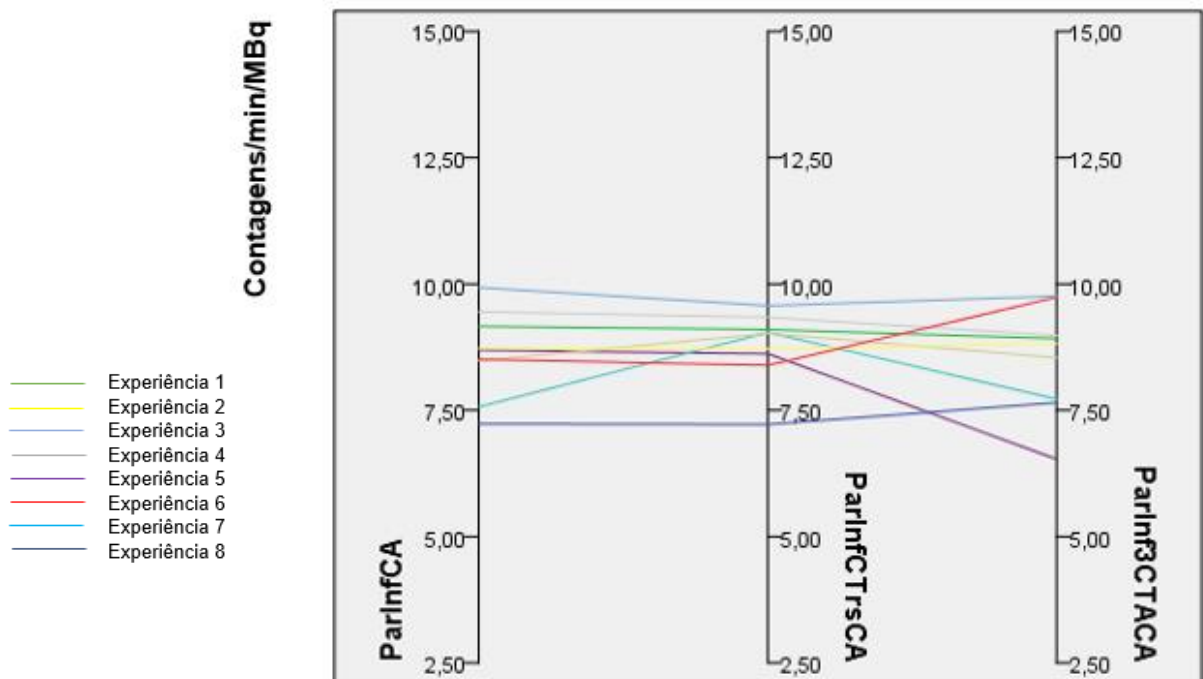


Figura 17: Comparação entre a parede inferior simples com CA, parede inferior Trs com CA e parede inferior 3CTA com CA (contagens/min/MBq).

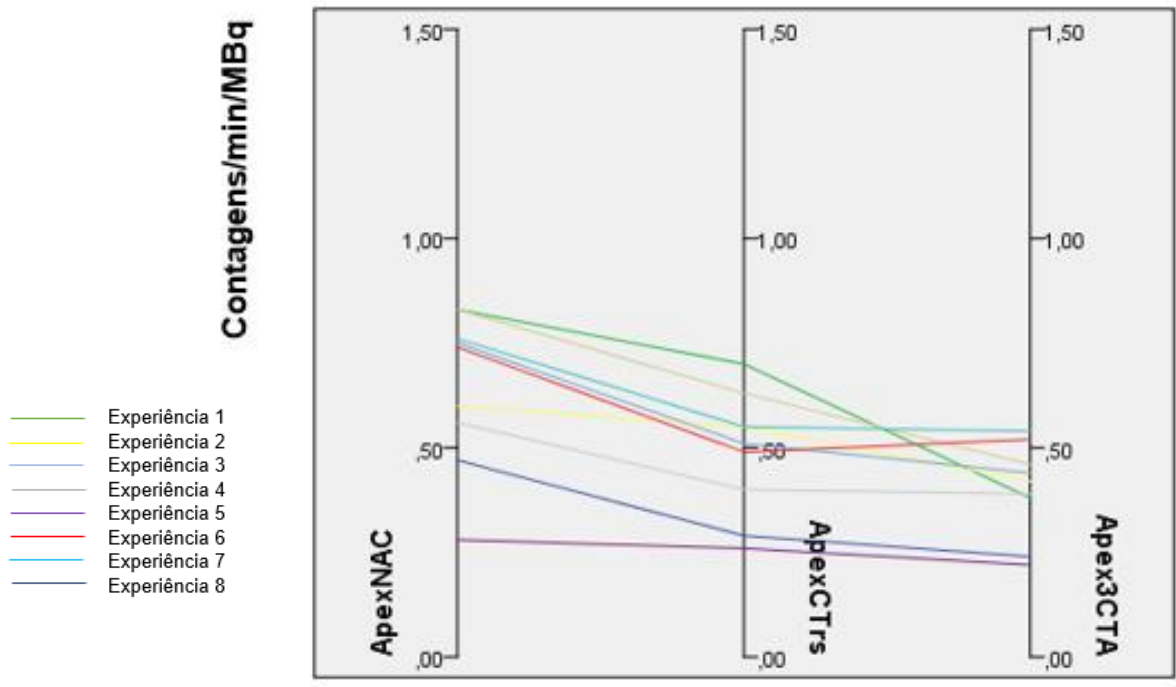


Figura 18: Comparação entre o ápex simples NAC (sem correção), ápex com Trs e ápex com 3CTA (contagens/min/MBq).

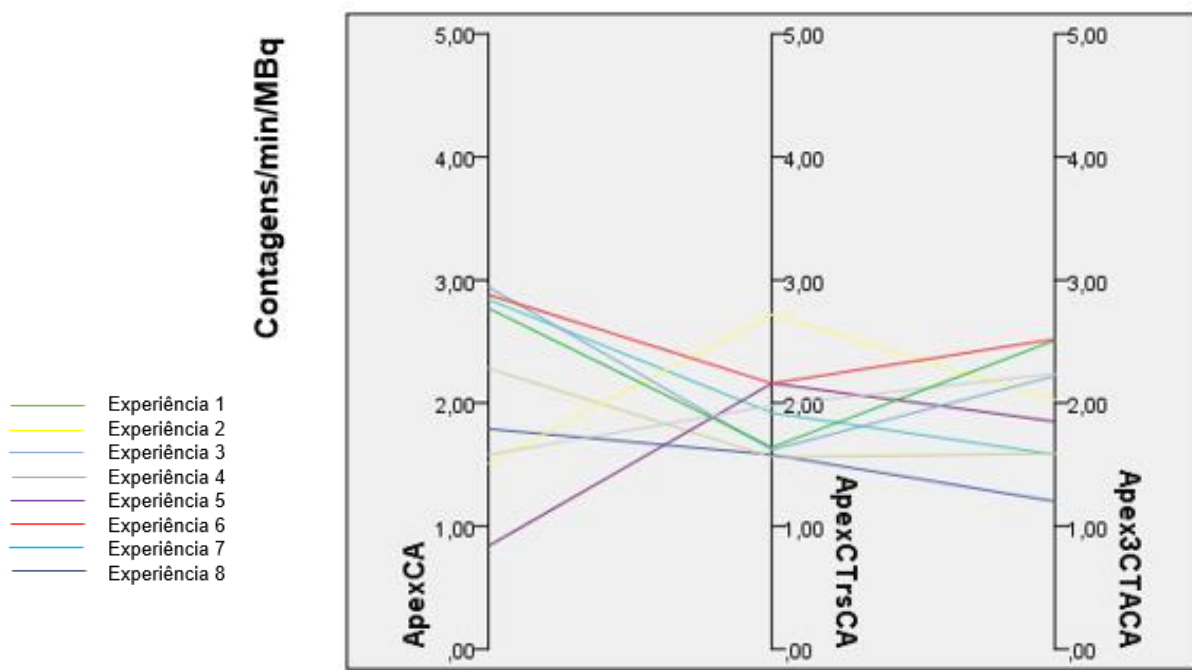


Figura 19: Comparação entre o ápex simples com CA, ápex Trs com CA e ápex 3CTA com CA (contagens/min/MBq).

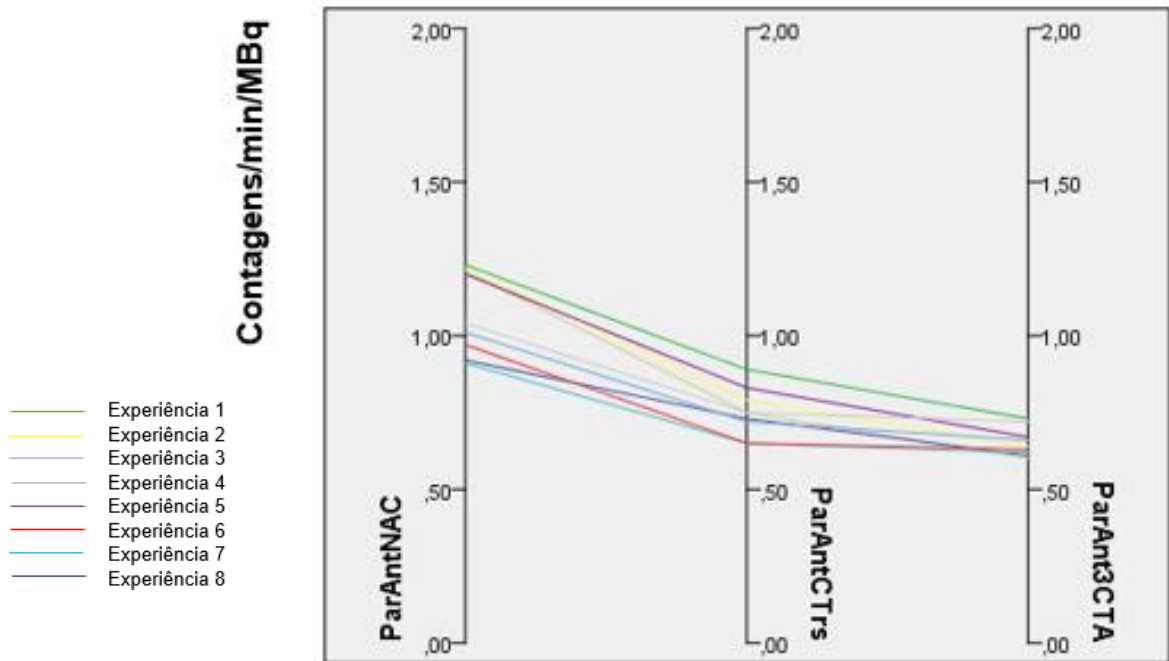


Figura 20: Comparação entre a parede anterior simples NAC (sem correção), parede anterior com Trs e parede anterior com 3CTA (contagens/min/MBq).

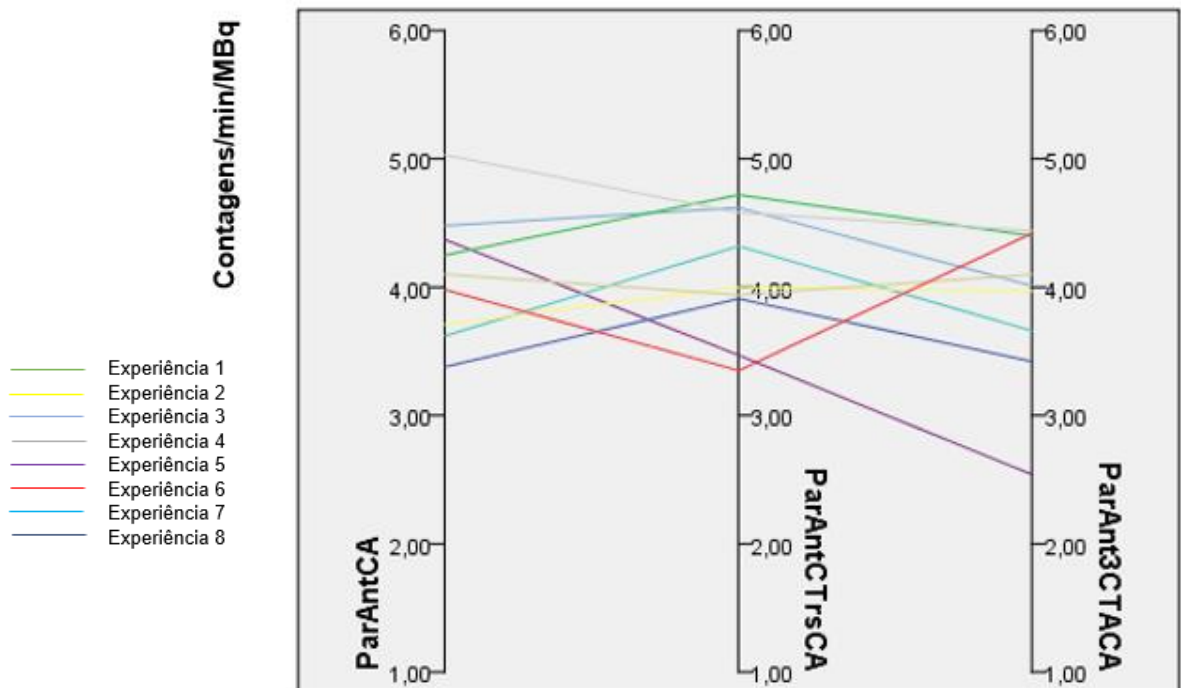


Figura 21: Comparação entre a parede anterior com CA, parede anterior Trs com CA e parede anterior 3CTA com CA (contagens/min/MBq)

Relativamente à avaliação da influência das camadas de TA na quantificação da perfusão do miocárdio, aplicou-se o teste estatístico não paramétrico de *Friedman*. Na tabela 4 apresenta-se a análise exploratória dos dados (contagens/min/MBq), apresentados na forma de média (m), desvio-padrão (σ) e mediana (med), bem como os valores p dos testes de inferência aplicados.

A partir dos resultados obtidos nas tabelas 4 e 5, observa-se uma disparidade da média de contagens/min/MBq entre os dados sem CA relativamente aos dados com CA. Após aplicação do teste estatístico de *Friedman*, é possível verificar diferenças estatisticamente significativas entre as três condições sem CA, fantoma simples, fantoma com Trs e fantoma com Trs e 3CTA nas 4 paredes analisadas ($p < 0,01$).

Tabela 4: Teste de *Friedman* aplicado aos dados em contagens/min/MBq, sem CA.

		Sem CA			Valor-p	Adj.Sig. 3CTA vs. simples
		Simple	C/Trs	C/Trs e 3 CTA		
Septo	m	2,02	1,34	1,13	<0,01	<0,01
	σ	0,25	0,13	0,11		
	med	1,98	1,32	1,10		
Parede anterior	m	1,08	0,76	0,65	<0,01	<0,01
	σ	0,13	0,08	0,05		
	med	1,11	0,75	0,64		
Parede inferior	m	1,79	1,30	1,08	<0,01	<0,01
	σ	0,17	0,13	0,08		
	med	1,83	1,32	1,10		
Ápex	m	0,64	0,47	0,40	<0,01	<0,01
	σ	0,18	0,15	0,11		
	med	0,67	0,50	0,42		

Tabela 5: Teste de *Friedman* aplicado aos dados em contagens/min/MBq, com CA.

		Com CA			Valor-p
		Simple	C/Trs	C/Trs e 3 CTA	
Septo	m	7,95	7,95	7,80	0,64
	σ	1,29	0,76	0,76	
	med	7,58	7,89	8,15	
Parede anterior	m	4,16	4,10	3,88	0,46
	σ	0,50	0,47	0,61	
	med	4,18	4,06	4,01	
Parede inferior	m	8,65	8,78	8,52	0,64
	σ	0,80	0,65	1,05	
	med	8,71	8,92	8,82	
Ápex	m	2,09	1,92	1,97	0,46
	σ	0,75	0,36	0,45	

med	2,03	1,87	2,02	
------------	------	------	------	--

Quando aplicado o teste estatístico aos casos com CA, é possível constatar que não existem diferenças estatisticamente significativas em qualquer uma das regiões nas contagens obtidas para os três níveis de atenuação (Tabela 5).

3.3. Análise qualitativa

Foi realizada uma avaliação qualitativa relativa por um médico especialista de medicina nuclear, em que foi analisado o nível de captação das paredes septal, anterior, inferior e o ápex. Aplicaram-se as três condições, simples, C/Trs e C/Trs e 3CTA, sem CA e com correção para atenuação em todos os estudos.

Na tabela 6 é apresentada a avaliação qualitativa, por número de casos por condição estudada, em que não é aplicada a CA. A parede septal revela em todos eles uma captação $\leq 50\%$ do normal, a parede inferior uma captação normal e o ápex como esperado, não exibe captação. A parede anterior, no caso do fantoma simples, apresenta 4 casos com captação $\leq 50\%$ do normal e 6 $> 50\%$ do normal. Quando adicionado o Trs, o número altera-se para 7 com captação $\leq 50\%$ do normal e 3 $> 50\%$ do normal. No caso do fantoma com Trs e 3CTA, são 5 os estudos com captação $\leq 50\%$ do normal e 5 com captação $> 50\%$.

Tabela 6: Avaliação qualitativa da captação nas paredes septal, inferior, anterior e ápex, segundo os critérios sem CA (NAC): Sem captação (S/Cap.); Normal; $\leq 50\%$ do normal e $> 50\%$ do normal.

Número de casos	Simples NAC				C/ Trs NAC				C/ Trs e 3CTA NAC			
	S/Cap.	Normal	$\leq 50\%$ normal	$> 50\%$ normal	S/Cap.	Normal	$\leq 50\%$ normal	$> 50\%$ normal	S/Cap.	Normal	$\leq 50\%$ normal	$> 50\%$ normal
Septo	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0
Parede Inferior	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0
Parede anterior	0	0	4	6	0	0	7	3	0	0	5	5
Ápex	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0

Tabela 7: Avaliação qualitativa da captação nas paredes septal, inferior, anterior e ápex, segundo os critérios com CA: Sem captação (S/Cap.); Normal; $\leq 50\%$ do normal e $> 50\%$ do normal.

Número de casos	Simples CA				C/ Trs CA				C/ Trs e 3CTA CA			
	S/Cap.	Normal	$\leq 50\%$ normal	$> 50\%$ normal	S/Cap.	Normal	$\leq 50\%$ normal	$> 50\%$ normal	S/Cap.	Normal	$\leq 50\%$ normal	$> 50\%$ normal
Septo	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0
Parede Inferior	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0
Parede anterior	0	0	8	2	0	0	9	1	0	0	8	2
Ápex	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0

A tabela 7 revela os casos em que aplicando a CA, se analisaram as várias paredes identificadas. As paredes septal, inferior e o ápex manifestaram as mesmas características ao nível da captação, relativamente aos estudos sem CA. A captação na parede anterior variou tal como nos casos sem CA, pelo que, no caso do fantoma simples e quando aplicado o Trs e 3CTA o número foi de 8 casos com captação $\leq 50\%$ do normal e 2 casos com captação $> 50\%$ do normal. Quando o fantoma com Trs é analisado, a captação é de 9 casos $\leq 50\%$ do normal e 1 caso $> 50\%$ do normal.

Como observado anteriormente, a avaliação qualitativa apenas apresentou variações na parede anterior, na qual o médico classificou a captação em dois níveis ($\leq 50\%$ da captação normal e $> 50\%$ da captação normal). Deste modo, consideraram-se apenas dois níveis de mensuração na variável qualitativa. Aplicando o teste de McNemar para amostras emparelhadas, não são observadas diferenças estatisticamente significativas, ao nível da parede anterior, quando avaliada a influência das camadas de TA após reconstrução sem CA e com CA : fantoma simples vs fantoma 3CTA ($p = 1,00$) sem CA; fantoma simples vs fantoma 3CTA ($p = 1,00$) com CA. Foi aplicado o mesmo teste ao caso do fantoma 3CTA sem CA vs 3CTA com CA ($p = 0,250$), que permite observar que após a avaliação visual qualitativa não se encontram diferenças estatisticamente significativas quando comparados os dois casos com mais camadas de TA, quando aplicada a reconstrução sem CA e com CA respetivamente.

4. Discussão

A realização deste estudo teve como finalidade avaliar e implementar métodos de CA na imagem de CPM em pacientes com sobrecarga ponderal, utilizando para tal um fantoma antropomórfico. Assim, realizaram-se aquisições do fantoma sem CA e com CA de forma a avaliar a influência do TA na quantificação de perfusão do miocárdio.

A dificuldade em concretizar uma correta quantificação em SPECT prende-se, muitas vezes, com o facto de ser necessário implementar correções adequadas, de modo a poder compensar fatores, como a atenuação ou dispersão fotónica, que causam degradação da qualidade de imagem. Tendo como base o objetivo geral deste trabalho, é possível verificar através das tabelas 4 e 5, que a média das contagens para as variáveis que representam os perfis com CA é sempre superior aos dados sem CA [3] [40] [41]. Tal facto é suportado pela literatura, pois a reconstrução com correção de atenuação compensa a atenuação causada pelos tecidos.

Relativamente ao estudo da influência do efeito das camadas de gordura na avaliação da quantificação da perfusão do miocárdio, foi possível verificar que existem diferenças estatisticamente significativas entre as contagens obtidas para as diferentes camadas de atenuação quando as imagens foram reconstruídas sem correção de atenuação (tabela 4). Tal facto pode ser observado nas figuras 15, 17 e 21.

O ápex foi considerado como uma região “fria”, em que as contagens residuais foram influenciadas pelo efeito do volume parcial, que é definido como um erro inerente à medida da concentração do radiofármaco em imagens de lesões com dimensões menores, duas a quatro vezes a resolução espacial do equipamento [41] [42]. Desta forma, na figura 19, não se observa uma diminuição tão acentuada das contagens/min/MBq como nas restantes paredes. O septo foi considerado uma região “quente”, verificando-se em todos os estudos realizados, como sendo a região de interesse com maior número de contagens/min/MBq, como demonstrado nas tabelas 4 e 5.

Quando analisados os dados com CA, não se observa influência das camadas de gordura na quantificação da perfusão miocárdica, como observado na tabela 5. Desta forma, demonstra-se novamente que existem grandes diferenças entre os dados sem CA e com CA, corroborando também o que se encontra descrito na literatura [3].

Patton *et al.* [3] reforçam existirem diferenças significativas entre os dados não corrigidos para a atenuação e após CA, especialmente em populações muito específicas, e.g. população de doentes obesos. Tal facto está de acordo com os resultados obtidos neste estudo.

Masood *et al.* [43] demonstraram que a CA baseada em CT, na imagem SPECT reconstruída com OSEM [28], melhorou a precisão diagnóstica geral na CPM e, portanto, é já uma metodologia amplamente aceite pela comunidade científica.

A CT revela ser o método de CA mais vantajoso, na medida em que é um método de imagem que permite um elevado detalhe anatómico, que elimina a necessidade de fontes de transmissão, a sua aquisição é muito rápida e reduz o ruído estatístico relativamente a outras técnicas devido à sua considerável resolução [44]. Sabe-se, no entanto, que há fatores que influenciam a sua eficiência, como por exemplo, o incorreto alinhamento entre imagens de CT com as imagens de SPECT, que pode dever-se aos diferentes posicionamentos entre as duas aquisições e características relacionadas com o paciente [36]. Todavia, os resultados obtidos não confirmam que nas CPM reconstruídas com CA baseada em CT, a atenuação causada pelos tecidos, em particular camadas de gordura, tenham uma influência significativa na quantificação e avaliação visual qualitativa.

Neste estudo, com o propósito de simular a atenuação mamária no sexo feminino, propôs-se colocar gordura na parede torácica anterior do fantoma em posição dorsal e realizar aquisições. No caso do sexo masculino, dispôs-se a gordura na parede torácica posterior do fantoma em posição ventral, pois os homens encontram-se mais propensos a ter artefactos de atenuação na parede inferior causados por diafragmas altos e com mais gordura periférica [28]. Atendendo a que o número de casos em cada uma das situações é muito reduzido (6 e 4 respetivamente) não foi aplicado qualquer teste de hipóteses para estudar as possíveis diferenças. Considera-se, pois, que numa perspetiva futura devem ser estudadas as possíveis diferenças existentes entre a atenuação mamária, no sexo feminino, e a atenuação diafragmática, no sexo masculino.

Com o propósito de realizar uma análise qualitativa dos estudos, foi proposto a um médico especialista em Medicina Nuclear, que realizasse a avaliação do nível de captação dos estudos CPM. Esta avaliação visual permitiu detetar pequenas diferenças entre as captações aparentes em função das camadas de atenuação para ambos os tipos de reconstrução. No entanto, essas diferenças não são estatisticamente significativas.

O estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente a utilização de fantasmas estáticos, a reduzida dimensão da amostra e a utilização de um CT externo à câmara gama. O fantoma estático utilizado não permite simular os movimentos cardíacos reais dos doentes, pelo que não se pode excluir que em situações reais não possam surgir alguns artefactos derivados da aplicação da CA. Infelizmente, a dimensão da amostra é pequena e as condições de estudo não simulam a variabilidade anatomorfológica de todos os doentes. Finalmente, o facto de o CT ser externo à câmara gama obriga à necessidade de um alinhamento das imagens dos dois equipamentos pelo que aumenta a probabilidade de existirem pequenos erros de alinhamento e o aparecimento de artefactos.

Por razões éticas e financeiras, como já referido, este estudo não foi realizado em doentes, pois implicaria a sua submissão a uma dose extra de radiação (CT), e no caso do serviço de medicina nuclear da Fundação Champalimaud iria aumentar o custo do estudo pois seria necessário disponibilizar tempo extra de equipamento e pessoal para a realização do CT.

5. Conclusões

Através do estudo realizado foram encontradas diferenças em termos de quantificação entre os dados sem CA e com CA no fantoma com diferentes camadas de atenuação. Também se observou que a reconstrução com CA baseada em CT corrige de forma adequada as distorções causadas pela atenuação fotónica nos tecidos circundantes ao miocárdio. Assim, se bem aplicada, a CA é uma ferramenta importante na redução de artefactos de atenuação na imagem de CPM.

Não foi encontrada evidência de que a atenuação provocada por sobrecarga ponderal não seja corrigida adequadamente quando a reconstrução das imagens de CPM é realizada com CA baseada em CT. No entanto, este estudo apresenta algumas limitações que impedem a extrapolação imediata das suas conclusões para doentes, sendo uma das mais importantes aquela devido ao facto de ter sido utilizado um fantoma estático, o que não simula a variabilidade de formas e movimentos cardíacos dos doentes.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization. WHO 2018.
2. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT / CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42 (12):1929-1940.
3. Patton JA, Turkington TG. SPECT / CT Physical Principles and Attenuation Correction. *J Nucl. Med. Technol*. 2008; 36:1–10.
4. Direção Geral da Saúde. Relatório- Portugal- Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números 2015.
5. A Doença Coronária - Fundação Portuguesa Cardiologia 6. Gopal B. Saha. *Fundamentals of systems*. 2012;177(4):349–64.
6. Gopal BS. *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*. 6 ed. Verlag New York. Springer. 2010
7. Zanzonico P. Principles of nuclear medicine imaging: planar, SPECT, PET, multi-modality, and autoradiography systems. *Radiat Res* . 2012;177(4):349–64.
8. Rachel A. *Nuclear Pharmacy*. 6 ed. Verlag New York. Springer. 2010
9. Lee JS, Kovalski G, Sharir T, Lee DS. Advances in imaging instrumentation for nuclear cardiology. *J. Nucl. Cardiol*. 1–14 (2017). doi:10.1007/s12350-017-0979-8
10. Germano G, Berman DS. *Clinical Gated Cardiac SPECT* Blackwell Futura. 2006
11. Viera L. *Contributo para Optimização dos Estudos de Perfusão Miocárdica Utilizando Imagens de Medicina Nuclear Sincronizadas com o Electrocardiograma*. Lisboa: Universidade de Lisboa; 2010.
12. James R, Ballinger, Kozirowski, J. *Advances in Radiopharmaceuticals for Myocardial Perfusion Imaging. A Technologist's Guide- Myocardial Perfusion Imaging (Revised Edition)- European Association Medicine of Nuclear*, 44-48
13. R. J. Kowalsky, S. W. Falen, *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine*. 2 ed. American Pharmacist Association. 2011
14. Higley B, Smith FW, Smith T et al. Technetium-99m-1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl) phosphino]ethane: human biodistribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Med*. 1993 Jan;34(1):30–8
15. Bruyant PP. Analytic and Iterative Reconstruction Algorithms in SPECT. *J Nucl Med*. 2002;43:1343-58.
16. Pedroso de lima, J.J. *Física em Medicina Nuclear*. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; 2008. p. 277-292
17. Currie G, Hewis J, Bushong S. Tomographic Reconstruction: A Nonmathematical Overview. *J. Med. Imaging Radiat. Sci*. 46. 2015; 403–412

18. Lyra M, Ploussi, A. Filtering in SPECT Image Reconstruction. *Int. J. Biomed. Imaging* 2011, 1–14.
19. Vandenberghe S, D'Asseler Y, Van De Walle R et al. Iterative reconstruction algorithms in nuclear medicine. *Comput Med Imaging Graph.* 2001;25(2):105–111.
20. Shepp LA, Vardi Y. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography. *IEEE Trans Med Imaging.* 1982;1(2):113-22.
21. Hudson HM, Larkin RS. Accelerated Image Reconstruction using Ordered Subsets of Projection Data. *IEEE Trans Med Imaging.* 1994;13(4):601-9.
22. Ljungberg M. Absolute Quantitation of SPECT Studies. *Semin. Nucl. Med.* 2018; 48, 348–358
23. Ritt P, Vija H, Hornegger J et al. Absolute quantification in SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011; 38:69-77.
24. Zaret BL, Beller G. *Clinical nuclear Cardiology: state of the art and future directions*, 4th ed. St. Louis, London: Elsevier Mosby; 2010.
25. Figueiredo S, Fragoso P. *A Technologist's Guide- Myocardial Perfusion Imaging (Revised Edition)- European Association Medicine of Nuclear*, 2014; 77-94
26. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation.*2002;105(4):539–42.
27. Cuocolo A. Attenuation correction for myocardial perfusion SPECT imaging: still a controversial issue. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2011; 38, 1887–1889.
28. Tamam M, Mulazimoglu M, Edis N et al. The Value of Attenuation Correction in Hybrid Cardiac SPECT / CT on Inferior Wall According to Body Mass Index. *J Nucl Med.* 2016;15(1):18-23.
29. Mehta SR, Suhag V, Semwal M et al. *Radiotherapy: Basic Concepts and Recent Advances.* *Med journal, Armed Forces India.* 2010;66(2):158–62.
30. Buvat I, Rodriguez-Villafuerte M, Todd-Pokropek A et al. Comparative assessment of nine scatter correction methods based on spectral analysis using Monte Carlo simulations. *J Nucl Med.* 1995;36(8):1476–88
31. Koral K, Swailem F, Buchbinder S et al. Influence of region of interest on the scatter multiplier required for quantification in Dual-Window Compton correction. *J Nucl Med* 1991 32; 186.
32. Maher K. *Basic Physics of Nuclear Medicine.* Wikibooks 2011
33. A el Fakhri GN, Buvat I, Péligrini M. et al. Respective roles of scatter, attenuation, depth-dependent collimator response and finite spatial resolution in cardiac single-photon

- emission tomography quantitation: a Monte Carlo study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 1999;26(5):437–46.
34. Ishii K, Hanaoka K, Okada M et al. Impact of CT attenuation correction by SPECT/CT in brain perfusion images. *Ann Nucl Med*. 2012;26(3):241–7.
 35. Pazhenkottil AP, Ghadri J-R, Nkoulou RN et al. Improved Outcome Prediction by SPECT Myocardial Perfusion Imaging After CT Attenuation Correction. *J Nucl Med* 2011;52(2):196–200.
 36. Dvorak RA, Brown RKJ, Corbett JR. Interpretation of SPECT/CT Myocardial Perfusion Images: Common Artifacts and Quality Control Techniques. *RadioGraphics*. 2011;31(7):2041–57.
 37. Radiology Support Devices | Heart/Thorax for Cardiac SPECT/PET.
 38. 3D Slicer Documentation Slicer Community. 2018. Available from: <https://media.readthedocs.org/pdf/slicer/latest/slicer.pdf>
 39. Marôco J. *Análise Estatística com o SPSS Statistics*. Pero Pinheiro: ReportNumber, Lda; 2011.
 40. Zaidi H, Hasegawa B, Tsui B et al. *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. 1ed. Geneva, Springer, 2006.
 41. Hendel RC, Corbett JR, Cullom SJ et al. The value and practice of attenuation correction for myocardial perfusion SPECT imaging: a joint position statement from the American Society of Nuclear Cardiology and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Cardiol*. 2002;9(1):135-43.
 42. Bateman TM, Cullom SJ. Attenuation correction single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Semin Nucl Med*. 2005;35(1):37-51
 43. Masood Y, Liu YH, Depuey G et al. Clinical validation of SPECT attenuation correction using x-ray computed tomography-derived attenuation maps: Multicenter clinical trial with angiographic correlation. *J Nucl Cardiol*. 2005; 12:676–86
 44. Goldman LW. Principles of CT and CT Technology. *J Nucl Med Technol*. . 2007;35(3):115-28.